

Ana Rita Bacelar Martins Pereira Ferreira

Fatores de Risco Minor Predisponentes para o Desenvolvimento de Hipertensão Arterial

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Isabel Vitória Figueiredo e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Rita Bacelar Martins Pereira Ferreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009027399, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de Julho de 2014.

A aluna

(Ana Rita Bacelar Martins Pereira Ferreira)

A Tutora

(Prof. Doutora Isabel Vitória Figueiredo)

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Isabel Vitória Figueiredo, pelo apoio, consideração, compreensão e pela oportunidade que me proporcionou para a elaboração desta monografia.

Agradeço também à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos aqueles que contribuíram para que a monografia fosse bem-sucedida.

Abreviaturas

ADD - Aducina

ADH - Hormona Antidiurética

AngII - Angiotensina II

ANP - Peptídeo Natriurético Atrial

AVC - Acidente Vascular Cerebral

CPAP - Continuous Positive Airway Pressure

DC - Doença Cardíaca

DCV - Doença Cardiovascular

EAM - Enfarte Agudo do Miocárdio

H₂O - Água

H₂O₂ - Peróxido de Hidrogénio

HTA - Hipertensão Arterial

LES - Lupus Eritematoso Sistémico

L-NAME - N-Nitro-L-Arginina Metil Ester

MPMDS - Movimento Periódico dos Membros Durante o Sono

NO - Óxido Nítrico

NOS - Oxido Nítrico Sintase

O₂ - Oxigénio

O₂⁻ - Anião Superóxido

OH• - Radical Hidroxilo

ONOO⁻ - Peroxinitrito

PA - Pressão Arterial

RNS - Espécies Reativas de Azoto

ROS - Espécies Reativas de Oxigénio

SOD - Superóxido Dismutase

SPI - Síndrome das Pernas Inquietas

SRAA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

T₃ - Tri-iodotironina

T₄ - Tiroxina

VDR - Recetor da Vitamina D

Sumário

A Hipertensão Arterial (HTA), caracterizada pela elevação dos valores de Pressão Arterial (PA) sistólica e/ou diastólica, é um fator de risco com elevado peso para o desenvolvimento de Doenças Cardiovasculares (DCV), nomeadamente para o Acidente Vascular Cerebral (AVC), Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) e Doença Renal Crónica. Trata-se de uma patologia silenciosa, pelo que apenas uma pequena percentagem dos doentes tem a doença detetada e controlada.

Portugal é ainda o líder europeu da taxa de mortalidade por AVC, atingido a HTA cerca de 40% da população adulta.

Os mecanismos que levam ao desenvolvimento desta patologia são complexos e ainda não completamente esclarecidos. Os fatores de risco predisponentes para o seu desenvolvimento são inúmeros, sendo alguns mais prevalentes

Dos fatores de risco *major*, os mais comuns e alvo de maior atenção pela população, fazem parte o sexo, a idade, a raça, os hábitos diários (tabágicos, alcoólicos, dietéticos, entre outros) e os antecedentes familiares.

Os fatores de risco *minor*, os mais ignorados, são aqueles que irão ser analisados nesta monografia. É de extrema importância que estes não sejam deixados de parte, de modo a que a mortalidade e morbilidade da hipertensão arterial não aumente.

Abstract

Arterial Hypertension, characterized by the raise of diastolic and/or systolic arterial pressure levels, is a considerable risk factor for the development of cardiovascular disease, namely Stroke, Acute Myocardial Infarction and Chronic Kidney Disease. It is a silent disease, whereby a small proportion of the patients is detected and controlled.

Portugal is the European country with the larger rate of mortality due to the occurrence of stroke. The prevalence of Arterial Hypertension is close to 40% in the adult population.

The mechanisms of the arterial hypertension are complicated and not yet well understood. The predisposing risk factors of this disease are innumerable, and some are most prevalent than others.

The major risk factors, those who are common and those who have greater attention are gender, age, race, daily habits (smoking, drinking alcohol, among others) and the family history.

The minor risk factors, those who are more ignored, will be analyzed in this thesis. It's extremely important not ignore them. Thereby the mortality and mobility due arterial hypertension doesn't increases.

Índice

Abreviaturas.....	1
Sumário	2
Abstract.....	3
Índice	4
1. Introdução.....	5
2. Hipertensão Arterial.....	6
3. Fatores de risco <i>minor</i> predisponentes para a HTA.....	6
3.1 Alterações na tiróide	6
3.1.1 Hipotireoidismo	7
3.2 Carência de vitamina D	8
3.3 Hiperuricémia.....	10
3.4 Lupus Eritematoso Sistémico.....	11
3.5 Polimorfismos genéticos	12
3.5.1 Polimorfismo da α -Aducina.....	12
3.5.2 Polimorfismo do gene da Aldosterona Sintase	13
3.6 Alterações do Sono.....	14
3.6.1 Duração do sono	15
3.6.1.1 Insónia.....	16
3.6.2 Síndrome das pernas inquietas.....	16
3.6.3 Apneia do sono	17
3.6.3.1 Mecanismos de Desenvolvimento de HTA na Apneia do Sono	18
4. Conclusão	21
5. Bibliografia.....	a

I. Introdução

De modo a permitir uma adequada perfusão de todos os tecidos, a PA deve ser mantida num intervalo de valores estreitos. Para que tal aconteça há atuação de inúmeros sistemas fisiológicos e substâncias que interagem entre si proporcionando um controlo adequado.⁽¹⁾

A PA está dependente da Resistência Vascular Periférica (RVP) e do débito cardíaco, que por sua vez é determinado pelo volume sistólico e pela frequência cardíaca. Estes fatores são controlados pela atividade do sistema nervoso autónomo, que através de mecanismos hormonais e neuronais controlam, não só a atividade do coração, como também a secreção de várias substâncias, sendo as principais, a renina, a Angiotensina II (AngII), a aldosterona, a Hormona Antidiurética (ADH) e o Peptídeo Natriurético Atrial (ANP). Destaca-se o papel do rim, do coração e do sistema endotelial na produção destas substâncias e, conseqüentemente no controlo da PA.⁽¹⁾

A HTA surge de uma desregulação nos sistemas de controlo da PA, sendo caracterizada por um aumento dos valores de PA sistólica e/ou diastólica. Trata-se do fator de risco cardiovascular mais comum, que apesar de haver uma grande variedade de fármacos disponíveis para o seu tratamento, está longe de ser resolvido.^(1,2)

Segundo a classificação JNC-VII esta condição é considerada para valores de PA sistólica iguais ou superiores a 140 mmHg e/ou para valores de PA diastólica superiores a 90 mmHg. Trata-se de uma patologia que durante anos, cursa de forma assintomática, razão pela qual a maior parte dos hipertensos não sabe da sua condição.⁽³⁾

Na Europa a prevalência média de HTA é de 44%, enquanto nos Estados Unidos da América e Canadá é de 28% e 27% respetivamente. As elevadas taxas de prevalência na Europa podem ser explicadas por diferenças significativas na taxa de tratamento e controlo: enquanto na Europa apenas 8% dos hipertensos estão controlados, nos Estados Unidos da América e no Canadá esse número cresce para os 23%.⁽⁴⁾

Em Portugal, cerca de 43,1% da população adulta sofre de HTA, sendo que 39% se encontra medicada e apenas 11,2% está controlada. No nosso país, a taxa de mortalidade por DCV é de 34%, correspondendo 15,1% a morte por AVC e 8% por Doença Cardíaca (DC). Estudos feitos revelaram que há uma forte associação entre estes acontecimentos e a HTA.⁽⁴⁾

2. Hipertensão Arterial

Existem dois tipos de HTA: a HTA essencial ou primária e a HTA secundária. A HTA essencial representa cerca de 90% dos casos de hipertensão, contudo, é idiopática, ou seja, não apresenta causa aparente. Contrariamente, a HTA secundária, como o próprio nome indica, é secundária a uma patologia subjacente, estando relacionada, na maioria dos casos, com alterações a nível renal.⁽⁵⁾

Apesar da etiologia da HTA essencial estar ainda por esclarecer, existem vários fatores de risco predisponentes para o seu aparecimento. Trata-se de uma patologia multifatorial, na qual estão envolvidos fatores ambientais, hereditários, bem como alterações morfológicas e fisiológicas do sistema cardiovascular e do sistema nervoso autónomo. A genética, a hiperatividade do sistema nervoso simpático, a reatividade vascular, a idade, o sexo, a obesidade, a sensibilidade ao sal, e as alterações no Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) são os fatores que mais contribuem para a desregulação da PA.⁽⁵⁾

3. Fatores de risco *minor* predisponentes para a HTA

3.1 Alterações na tiróide

As alterações na tiroide são bastante comuns, principalmente entre a população feminina, afetando cerca de 9 a 15% das mulheres adultas.⁽⁶⁾

A tiroide é a glândula endócrina responsável pela produção das hormonas Triiodotironina (T_3) e Tiroxina (T_4). Através da ação da enzima iodotironina desiodase, a T_4 é convertida em T_3 , exercendo esta as suas ações fisiológicas ao nível do metabolismo celular. A estimulação do metabolismo resulta em efeitos sistêmicos, nomeadamente ao nível cardíaco: alteração do *output*, contractilidade e ritmo cardíaco, PA e RVP.⁽⁷⁾

A atividade das hormonas da tiróide, parece assim, estar relacionada com a regulação da PA, pelo que alterações ao nível da síntese destas hormonas promovem o seu descontrolo. Vários estudos realizados, entre os quais o estudo de *Saito et al (1983)*,⁽⁸⁾ estimam que prevalência de HTA entre indivíduos com disfunções na tiróide é maior relativamente aos indivíduos com função tiroideia normal. Este estudo, já em 1983, evidenciou que a regulação da PA sistólica está significativamente associada às hormonas tiroideias T_3 e T_4 , nomeadamente em mulheres com idades acima dos 50 anos.

3.1.1 Hipotireoidismo

O hipotireoidismo resulta de uma deficiência na síntese de hormonas tiroideias. Tal pode ser causado por uma lesão na glândula (hipotireoidismo primário), por uma lesão hipofisária (hipotireoidismo secundário) ou por uma lesão hipotalâmica (hipotireoidismo terciário). O tipo de hipotireoidismo mais comum é o primário, sendo o síndrome de Hashimoto, causado por uma destruição auto-imune, a principal causa.

Em traços gerais, a T_3 tem atividade vasodilatadora ao nível do músculo liso vascular, pelo que o seu défice resulta num aumento da RVP, e conseqüentemente o aumento da PA.⁽¹⁰⁾ Estudos evidenciam que doentes com hipotireoidismo apresentam uma maior espessura e menor *compliance* arterial relativamente a indivíduos saudáveis, resultando tal do aumento da dureza arterial. Este aumento apenas conduz a um aumento da PA sistólica, verificando-se até uma diminuição da PA diastólica.⁽¹¹⁾

Uma das funções da hormona da tiroide é a estimulação da resposta β -adrenérgica, que ocorre devido a um aumento do número de recetores adrenérgicos do tipo β e a uma diminuição de recetores adrenérgicos do tipo α . Assim, no hipotireoidismo, devido ao défice de T_3 , a densidade de α -recetores está aumentada relativamente à densidade de β -recetores. O aumento da estimulação dos α -recetores e o decréscimo da estimulação dos β -recetores resulta na contração do músculo liso vascular, causando vasoconstrição e resultando no conseqüente aumento da PA.⁽¹²⁾

No hipotireoidismo ocorrem várias alterações de volume devido a um aumento da retenção de água e sódio, o que proporciona um aumento de volume, uma baixa osmolaridade extracelular. Também os níveis plasmáticos de ADH se mostram elevados no hipotireoidismo, contribuindo para uma maior retenção de água. Para além disso, a hormona tiroideia estimula ainda a síntese e libertação de ANP, verificando-se, no hipotireoidismo uma deficiente natriurese.^(14,15) Estes mecanismos em conjunto, contribuem para o desenvolvimento de HTA dependente do volume.

Estudos sugerem ainda, que a diminuição de hormonas da tiroide leva à estimulação das glândulas suprarrenais. Tal ficou comprovado por avaliação de doentes sujeitos a uma interrupção no tratamento de substituição hormonal, os quais evidenciaram um aumento dos níveis de noradrenalina, adrenalina, aldosterona e cortisol. O aumento de todas estas substâncias, através de mecanismos de constrição ou hidroelectrolíticos, levam a um aumento da PA.⁽¹⁶⁾

A sensibilidade ao sal parece também estar aumentada em casos não tratados de hipotireoidismo, pelo que uma sobrecarga oral de sal, leva ao aumento da PA. Estudos evidenciam que, mesmo uma dieta pobre em sal, em indivíduos com hipotireoidismo com sensibilidade ao sal acrescida, induz um pequeno aumento dos níveis de renina, contribuindo tal para a subida da PA.⁽¹⁷⁾

As hormonas tiroideias regulam também a expressão de alguns genes, tais como os genes dos recetores AT₁ da AngII. A T₃ induz a sua ação vasodilatadora inibindo a expressão genética deste tipo de recetores, pelo que o seu défice faz com que a expressão genética ocorra em maior grau, conduzindo a um aumento da atividade da AngII e a um consequente aumento da PA.⁽¹⁸⁾

Outra atividade da T₃ passa pela estimulação da produção vascular de Óxido Nítrico (NO), pela enzima Óxido Nítrico Sintase (NOS), o que contribui para a rápida vasodilatação. No hipotireoidismo, a diminuição da produção de NO leva à disfunção endotelial, que por sua vez leva ao desenvolvimento de HTA. Esta condição ficou comprovada por um estudo em que foi provocada a vasodilatação com acetilcolina. Foi evidenciado um menor nível de vasodilatação em doentes com hipotireoidismo relativamente a indivíduos saudáveis. Para além disso, o inibidor da ação do NO, o N-nitro-L-arginina metil ester (L-NAME), mostrou-se ineficaz, sugerindo a baixa biodisponibilidade de NO.⁽¹⁹⁾

3.2 Carência de vitamina D

A vitamina D apresenta duas formas: a vitamina D₂ (ergocalciferol) e a vitamina D₃ (colecalfiferol). O colecalfiferol é a sua forma animal, sendo obtido maioritariamente através da síntese na epiderme humana por ação dos raios UV-B sobre o 7-desidrocolesterol. Pode ainda ser obtido através da alimentação, encontrando-se presente nos peixes gordos, em alimentos fortificados e em suplementos alimentares.⁽²²⁾

Ao nível do fígado e do músculo liso do endotélio vascular, o colecalfiferol é convertido a calcidiol, sendo este a nível renal convertido a calcitriol. Na circulação, o calcitriol atravessa a membrana celular das células endoteliais renais, atinge o núcleo e liga-se aos Recetores da Vitamina D (VDR). Este complexo liga-se aos recetores X dos retinoides e forma complexos heteroméricos, os quais reconhecem locais específicos do DNA, inibindo a expressão genética dos genes do SRAA.^(23,24) Como tal, a vitamina D promove a suspensão da expressão de renina ao nível do aparelho justaglomerular e um bloqueio da proliferação

de células musculares lisas vasculares, pelo que em situações de défice ocorre uma ativação do SRAA e um aumento da proliferação de células musculares lisas vasculares, contribuindo tal para o aumento da RVP e, conseqüentemente da PA.⁽²⁵⁾

O *Intersalt Study*⁽²⁶⁾ que incidiu sobre os fatores de risco para a HTA, permitiu concluir que a exposição solar se relaciona com a síntese de vitamina D. Este estudo evidenciou que a PA aumenta proporcionalmente à medida que aumenta a distância ao equador. Em países com altas latitudes, ou seja, distantes do equador, a incidência de raios UV-B é mais oblíqua, principalmente no Outono e no Inverno. Devido a tal, ocorre maior filtração, fazendo com que a síntese de vitamina D se dê em menor grau. Para além disso, um estudo realizado por *Krause (1998)*⁽²⁷⁾ em doentes hipertensos submetidos à radiação UV, demonstrou que os níveis séricos de vitamina D aumentaram em 180% e que a PA sofreu uma diminuição de 6 mmHg, comprovando tal o papel benéfico desta vitamina no controle da PA.

A mortalidade aumenta no Inverno nos países mais distantes do equador, devido não só à variação sazonal, mas também devido a variações na incidência de radiação solar UV-B e a conseqüente carência de vitamina D.⁽²⁸⁾ Os valores de PA medidos no Inverno são mais elevados do que no Verão, o que evidencia mais uma vez o papel da radiação solar e da vitamina D na hipertensão.⁽²⁹⁾ Para além disso, existem estudos que verificam uma proporcionalidade inversa entre os níveis de vitamina D e a ocorrência de várias patologias cardiovasculares, entre elas o AVC que está fortemente relacionado com a HTA.⁽³⁰⁾ No *Framingham Offspring Study*, o risco de enfarte de miocárdio e insuficiência cardíaca foi cerca de 62% mais elevado em indivíduos com concentração sérica de calcidiol inferior a 37,5 nmol/l.⁽³¹⁾

As baixas taxas de mortalidade por DCV observadas em Portugal, Espanha, Grécia e França tem vindo a ser atribuídas à dieta mediterrânica, contudo, tem sido observado que existe um gradiente latitudinal, que evidencia que uma maior mortalidade está relacionada com a menor incidência de radiação solar e com a conseqüente diminuição da síntese de vitamina D, a qual leva ao desenvolvimento de HTA.⁽³²⁾

Apesar de haver ainda alguma inconsistência nos resultados apresentados, vários estudos clínicos evidenciam que a suplementação com vitamina D pode levar à redução da PA, principalmente nos hipertensos com carência nesta vitamina.⁽³³⁾

3.3 Hiperuricemia

A hiperuricemia resulta de uma alteração metabólica caracterizada por elevados níveis plasmáticos de ácido úrico. Esta elevação, a longo prazo, promove o aparecimento de gota: uma doença inflamatória que resulta da deposição de cristais ao nível das articulações.

O aumento do ácido úrico pode ocorrer por vários mecanismos, sendo o mais comum a diminuição da função renal. Também polimorfismos genéticos nos transportadores do anião do ácido úrico, podem levar à alteração da sua clearance tubular, conduzindo à hiperuricemia. Para além da clearance renal, existe ainda a clearance ao nível do trato gastrointestinal, pelo que, patologias do cólon podem levar ao aumento dos níveis plasmáticos. Dietas ricas em carnes gordas, marisco e álcool, bem como fármacos, como os diuréticos tiazídicos, que alteram a clearance renal, podem de igual modo levar ao aumento plasmático deste metabolito. Os elevados níveis de ácido úrico plasmático podem ainda estar relacionados com o consumo de açúcares. A frutose, promove a elevação dos seus níveis séricos através da ativação da via da enzima frutocinase ao nível dos hepatócitos. A frutocinase consome ADP levando ao aumento do metabolismo intracelular das purinas por ação da xantina oxidase, resultando na produção de ácido úrico. Como tal, alterações no metabolismo das purinas podem também promover hiperuricemia, dado que o ácido úrico se trata do seu metabolito final.⁽³⁴⁾

Durante o último século, este metabolito tem sido considerado um possível fator de risco para o desenvolvimento de HTA e DCV, contudo, apenas na última década, estudos em modelos animais e ensaios clínicos, contribuíram para a elucidação dos mecanismos através dos quais tal acontece. Os estudos em modelos animais sugerem que elevados níveis de ácido úrico induzem vasoconstrição através da ativação do SRAA, sendo este ainda captado pelas células endoteliais, levando à proliferação destas e à aterosclerose, Tal, para além de promover o aumento da RVP, compromete também a natriurese, levando a um aumento da PA⁽³⁴⁾.

Investigações realizadas, nomeadamente o estudo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)⁽³⁵⁾ sugerem que existência simultânea de hiperuricemia e HTA é muito comum, especialmente em adolescentes e jovens. Pequenos ensaios clínicos realizados em adolescentes com diagnóstico recente de HTA essencial, demonstram que pelo menos em certos jovens, a redução de ácido úrico sérico com um inibidor da xantina oxidase, como o alopurinol, pode atenuar a elevação da PA. Embora mais pesquisas sejam

claramente necessárias, os dados disponíveis sugerem que o ácido úrico é provável causador de alguns casos de início precoce de hipertensão.⁽³⁶⁾

Em certas condições, como na isquemia e na inflamação, observa-se um aumento da produção da enzima xantina oxidase. Esta liga-se à superfície das células endoteliais promovendo a sua disfunção, potenciando o desenvolvimento de HTA. Como tal, o tratamento precoce da hiperuricemia com agentes uricosúricos e inibidores da xantina oxidase pode prevenir a manifestação de HTA associada a este distúrbio metabólico. Estudos realizados em doentes com angina de peito estável, relevaram que há melhorias quando há administração de inibidores da xantina oxidase, como o alopurinol.⁽³⁷⁾ A questão que ainda permanece é se a descida da PA ocorre devido à diminuição do ácido úrico plasmático ou devido à inibição da xantina oxidase, a qual também proporciona um aumento da PA relacionada com o stress oxidativo, como já foi referido. De modo a avaliar se o aumento da PA ocorre devido ao aumento da concentração plasmática de ácido úrico e não do aumento da xantina oxidase, procedeu-se a estudos, nos quais se promoveu a administração de um agente uricosúrico, o probenecid. Os resultados revelaram que a redução do ácido úrico plasmático atua atenuando o aumento da PA, evidenciando tal a relação entre os elevados níveis de ácido úrico com o desenvolvimento de HTA e não com a ação da xantina oxidase.⁽³⁸⁾

Apesar destes fármacos se revelarem eficazes na redução da PA, a HTA, na presença de hiperuricemia não deve ser tratada com os redutores do ácido úrico atualmente disponíveis devido ao perfil de segurança. Como existem muitas classes de medicamentos anti-hipertensores com melhores perfis, a utilização em primeira linha, com o objetivo de tratar a HTA, é preferível.⁽³⁴⁾

3.4 Lupus Eritematoso Sistémico

O Lupus Eritematoso Sistémico (LES) trata-se de uma doença inflamatória crónica, auto-imune, que, como o próprio nome indica, é sistémica, podendo afetar qualquer órgão. Apesar de ser uma doença sistémica, afeta predominantemente os rins, sendo que o seu envolvimento ocorre em aproximadamente 50% dos casos.⁽³⁹⁾

Uma análise retrospectiva feita em 235 doentes com LES no *National Institute of Health*, indica que 45% dos doentes testados sofriam de HTA. Aproximadamente dois terços destes doentes hipertensos apresentavam uma clearance de creatinina de mais de 60 ml/min e

proteinúria não nefrótica, e apenas 16% dos doentes normotensos apresentavam clearances de creatinina abaixo dos 60 ml/min.⁽⁴⁰⁾

Esta doença normalmente afeta mulheres em idade fértil, apresentando uma prevalência de 74% e evidenciando ser uma das maiores causas de mortalidade e DCV. Doentes com LES estão mais suscetíveis a desenvolver doença renal, aterosclerose e disfunção cerebrovascular.⁽³⁹⁾

As causas do LES continuam por esclarecer, contudo sabe-se que se trata de uma doença multifactorial, na qual estão envolvidos fatores hormonais, genéticos e ambientais. Tal como as causas do LES, os mecanismos que contribuem para o desenvolvimento de HTA associada ao esta patologia são de igual modo multifatoriais, uma vez que se trata de doença genética complexa.⁽³⁹⁾

Estudos demonstraram uma forte associação o desenvolvimento de HTA e os processos inflamatórios vasculares associados ao LES. A inflamação vascular crónica, característica da patologia, pode contribuir para o aumento da dureza vascular, a qual, por sua vez, promove o aumento da PA e o desenvolvimento de HTA. Este processo inflamatório parece ser originado por complexos auto-imunes que levam à disfunção endotelial e ao aumento de moléculas envolvidas no processo aterogénico.

As citocinas inflamatórias desempenham um papel central na patogénese da HTA. Estas ao induzirem o *stress* oxidativo, promovem mudanças nos vasos sanguíneos renais, resultando na ativação do SRAA.⁽⁴¹⁾ Assim, nos doentes com LES, devido à vasoconstrição renal e alteração da natriurese, o fluxo plasmático renal e a filtração glomerular diminuem, conduzindo ao desenvolvimento de HTA.⁽³⁹⁾

Conclui-se assim, que o rim desempenha um papel central no desenvolvimento de HTA associada ao LES, e apesar das lesões ao nível dos túbulos renais e do glomérulo poderem contribuir para tal, é evidente que a deficiente hemodinâmica renal é mais preponderante.⁽³⁹⁾

3.5 Polimorfismos genéticos

3.5.1 Polimorfismo da α -Aducina

A aducina (ADD), cuja função passa pelo aumento da reabsorção renal de sódio, é uma proteína heterodimérica do citoesqueleto codificada por 3 genes: ADD1, ADD2 e

ADD3.⁽⁴²⁾ Entre os genes que codificam a aducina, o gene ADDI é o que tem sido alvo de mais estudos, prendendo-se tal com o facto deste gene estar associado a várias patologias, entre as quais a HTA.⁽⁴³⁾

Nas últimas 2 décadas vários estudos investigaram a associação entre polimorfismos no gene da α -aducina e o desenvolvimento de HTA, entre os quais o estudo de *Cusi et al.(1997)*.⁽⁴⁴⁾ Este evidencia que um polimorfismo comum neste gene é a substituição de uma glicina por um triptofano no resíduo 460. Esta proteína mutada está associada a um tipo de hipertensão em que há baixos níveis de renina e um aumento da sensibilidade ao sal, resultando na redução da resposta à função natriurética e num aumento da reabsorção de sódio.⁽⁴⁵⁾ Tal resulta numa maior reabsorção de água, levando ao desenvolvimento de HTA dependente do volume.

A regulação do transporte do sódio trata-se de um processo complexo onde estão envolvidos cerca de 189 genes. O gene ADDI é um desses genes, pelo que o seu polimorfismo pode ter uma pequena associação com a disfunção deste processo e consequentemente com o aumento da PA.⁽⁴²⁾

A PA é controlada por vários genes que interagem entre si, pelo que uma única mutação numa base azotada tem fracos efeitos no fenótipo. Assim sendo, é necessário explorar outras mutações que possam estar associadas com a hipertensão. Fatores ambientais e características biológicas individuais, tais como excesso de ingestão de sódio, alcoolismo, tabagismo, obesidade, stress, entre outros, não podem ser postos de lado. Estes fatores, interatuam com fatores genéticos e ambos contribuem para o aumento da PA, o que demonstra que a genética não é um indicador suficiente para a associação com a hipertensão.⁽⁴⁶⁾

3.5.2 Polimorfismo do gene da Aldosterona Sintase

A aldosterona faz parte do SRAA, um dos sistemas que contribui para a regulação da PA. Esta substância é secretada pelas glândulas supra-renais pela enzima aldosterona sintase codificada pelo gene CYP 11B2.⁽⁴⁷⁾ Vários polimorfismos foram já identificados neste gene, entre eles, um polimorfismo na região promotora C-344T. Este polimorfismo promove o aumento do rácio aldosterona/renina, levando tal a um aumento de sódio.⁽⁴⁸⁾ Tal proporciona um aumento da reabsorção de água e ao aumento da PA por aumento do volume plasmático.

Como a hipertensão se trata de um distúrbio poligénico, é necessário a realização de outros estudos em outros genes associados de modo a que haja maior elucidação relativamente à genética de hipertensão arterial.⁽⁴⁹⁾

3.6 Alterações do Sono

Uma boa qualidade de sono é importante na manutenção do ritmo circadiano. Um sono inadequado contribui para o desenvolvimento de DCV, diabetes, depressão e numa fraca qualidade de vida, no geral. Assim, o padrão de sono pode ser comprometido por várias condições patológicas.

O sono ajuda na regulação e na manutenção do sistema nervoso e hormonal, sendo que a longo termo, a sua falta compromete a capacidade do corpo sintetizar adequadamente hormonas responsáveis pelo *stress*, podendo levar ao desenvolvimento de patologias, entre as quais HTA.

Estudos realizados através da medição da PA em ambulatório, indicam que pequenos aumentos na PA, particularmente durante a noite, estão associados a um significativo aumento na morbidade e mortalidade cardiovascular, pelo que a privação do sono tem sido associado a um aumento na incidência e prevalência de HTA.⁽⁵⁰⁾ Do mesmo modo, disfunções no sono atribuídas a condições patológicas tais como o Síndrome da Apneia do Sono e o Síndrome das Pernas Inquietas aumentam também a probabilidade de desenvolvimento de HTA.⁽⁵⁰⁾

Durante o sono normal, existe um decréscimo da resposta simpática, havendo como consequência, um decréscimo na PA noturna. Alterações no padrão normal do sono, promovem a activação do sistema nervoso simpático, que por sua vez impede o normal decréscimo da PA noturna. O estudo *Ohasama (2000)*.⁽⁵¹⁾ evidenciou que, em média, um défice de 5% no decréscimo normal na PA, corresponde a um aumento de 20% do risco e mortalidade cardiovascular. A PA noturna, relativamente à PA diurna é o indicador que melhor prevê o risco cardiovascular, sendo tal evidenciado pelo *Dublin Outcome Study (2005)*⁽⁵²⁾ e outros estudos idênticos.

Muitas patologias estão associadas à não ocorrência, ou à ocorrência em baixo grau da diminuição da PA noturna, incluindo a maior parte das causas secundárias de HTA. Tal ocorre ainda na insuficiência renal crónica, diabetes, idade avançada, hipertensão resistente, entre outras.⁽⁵⁰⁾

3.6.1 Duração do sono

A duração habitual do sono, nos últimos 50 anos, têm diminuído cerca de 1,5 a 2 horas por dia, contribuindo tal para um aumento da prevalência de HTA, como evidenciado por vários estudos realizados.⁽⁵³⁻⁵⁸⁾

No *Sleep Health Heart Study (1995)*,⁽⁵³⁾ um estudo de coorte prospectivo utilizando doentes que sofriam de apneia do sono e que dormiam menos de 5 horas por noite, ficou evidenciado apresentarem uma elevada prevalência de HTA.

O *The Whitehall II Study (2007)*,⁽⁵⁴⁾ examinou estudos transversais e prospectivos que associam a duração do sono com a prevalência e incidência de HTA. Nenhuma associação foi notada em homens, contudo, mulheres que dormiam menos de 5 horas por noite, comparado com mulheres que dormiam 7 horas por noite apresentavam um elevado risco de HTA.

No primeiro *National Health and Nutrition Examination Survey (2006)*,⁽⁵⁵⁾ levado a cabo em Americanos com idades entre 32 e 59 anos, foi evidenciado que a pequena duração no sono (menos de 5 horas por noite) estava associada a um aumento de 60% na incidência de HTA. Contudo, esta associação não se verifica em indivíduos com mais de 60 anos, o que leva a querer que a duração do sono pode não estar associada com a HTA em pessoas com idade mais avançada. Esta associação aparenta ser mais significativa durante a meia idade.

O estudo de coorte *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*,⁽⁵⁶⁾ levado a cabo em 578 americanos com idades entre os 33 e os 45 anos, avaliou alterações na PA sistólica e diastólica decorrentes da duração do sono, durante 3 dias, entre 2003 e 2005. A pequena duração de sono evidenciou um aumento da incidência de HTA, sendo que cada redução de uma hora no sono foi associada a um aumento de 37% na incidência de HTA.

Num grupo de 238 adolescentes que não sofriam de apneia do sono ou outras comorbilidades graves, pertencendo ao *Cleveland Children's Sleep and Heart Study*, ficou demonstrado que a duração de sono menor do que 6,5 horas por noite apresentava predisposição para o desenvolvimento de HTA. Para além disso, uma baixa qualidade de sono foi associada a um aumento, em média de 4 mmHg na PA sistólica.⁽⁵⁷⁾

O estudo conduzido por *Friedman et al. (2009)*⁽⁵⁸⁾ demonstrou que a diminuição de uma hora na duração do sono está associada a um menor decréscimo da PA noturna e que o aumento da duração do sono está associado a um aumento da PA diurna e um maior decréscimo da PA noturna.

3.6.1.1 Insónia

O estudo levado a cabo por *Phillips e Mannino (2007)*⁽⁵⁹⁾ examinou, ao longo de 6 anos, 8757 participantes no estudo *Atherosclerosis Risk in Communities*⁽⁶⁰⁾ com o intuito de determinar quais reportavam problemas de insónias. Conclui-se que combinação da dificuldade em adormecer, permanecer a dormir e ter um sono com qualidade, apenas foi associado a um aumento no risco de HTA em indivíduos que alegavam ter problemas de insónias.

A insónia, contudo, parece não estar associada com um aumento do risco de HTA em idosos, sendo tal evidenciado no *Cardiovascular Health Study*,⁽⁶¹⁾ um estudo de coorte prospetivo levado a cabo em 1419 adultos de idade avançada (<73 anos).

Lanfranchi et al. (2009)⁽⁶²⁾ demonstrou que os indivíduos com insónia apresentavam maior PA sistólica e diastólica noturna, e mais elevada PA sistólica diurna, comparado com os indivíduos normais.

3.6.2 Síndrome das pernas inquietas

Estudos epidemiológicos sugeriram a possibilidade de existência de uma relação entre o Síndrome das Pernas Inquietas (SPI) e o desenvolvimento de HTA.⁽⁶³⁾ *Ohayon e Roth (2002)*⁽⁶⁴⁾ examinaram a prevalência deste síndrome num estudo transversal levado a cabo em 18980 indivíduos, com mais de 15 anos, em cinco países europeus, tendo-se verificado que a HTA está significativamente associada com o SPI.

Dados contraditórios resultaram de 3 estudos populacionais,^(65,66,67) os quais não encontraram associação entre o SPI e a HTA. Estes estudos avaliaram a prevalência e os fatores de risco do SPI na população idosa italiana, na população em geral da Áustria e nos indivíduos que participaram no *Wisconsin Sleep Cohort Study*. Potencialmente, a idade dos participantes dos estudos pode ter sido um fator de confundimento.^(65,66,67)

O Movimento Periódico dos Membros Durante o Sono (MPMDS), também relacionado com o SPI, pode igualmente estar associado com o desenvolvimento de HTA, uma vez que os movimentos estão associados com a ativação temporária do sistema nervoso simpático.⁽⁶³⁾ *Pennestri et al. (2007)*⁽⁶⁸⁾ examinou a associação temporária com o MPMDS e a PA em 10 doentes com SPI, tendo concluído que a PA sistólica aumentou 22

mmHg e a PA diastólica aumentou 11 mmHg. Este aumento de PA ficou evidenciado ser maior com o aumento da idade e com a duração dos sintomas.

3.6.3 Apneia do sono

A apneia do sono é caracterizada por episódios recorrentes de cessação respiratória causada pelo colapso das vias respiratórias durante o sono, levando a um conseqüente decréscimo da saturação de oxigênio.

Este problema é bastante comum e estima-se que a sua prevalência esteja a aumentar, apresentando variações nas diferentes populações e nas diferentes idades. É estimado que a apneia do sono afete cerca de 24% dos homens de meia-idade e apenas cerca de 9% das mulheres⁽⁶⁹⁾.

Dados epidemiológicos suportam a associação entre a apneia do sono e a HTA, bem como a forte relação entre a severidade desta patologia e o risco e severidade de HTA. Para além disso, estudos intervencionais recorrendo ao tratamento com Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) indicam um modesto, mas inconsistente efeito na PA em doentes com apneia do sono, o que suporta ainda mais a relação entre as duas patologias.⁽⁶⁹⁾

A hipoxia, hipercapnia, o despertar noturno repetido e a diminuição (aumento da negatividade) da pressão intratorácica são conseqüências da apneia do sono que podem afetar a regulação da PA, tanto por mecanismos hormonais como por mecanismos neuronais.⁽⁷⁰⁾ Estudos realizados evidenciam que doentes com apneia do sono apresentam atividade simpática mais elevada, menor sensibilidade dos barorreceptores, hiper-reatividade vascular e alteração do metabolismo da água e sódio, podendo tal contribuir para o aumento da PA.^(71,72,73,74) Para além disso, durante os períodos de apneia, devido à falta de oxigênio, ocorre hipoxia e acidose, o que promove a estimulação dos quimiorreceptores levando à vasoconstrição, aumento da RVP e conseqüentemente ao aumento da PA.⁽⁷⁵⁾

Estes mecanismos apenas explicam o aumento da PA noturna, contudo, uma parte dos doentes que sofre de apneia do sono apresenta elevada PA durante o dia. Tal pode ser explicado pelo facto dos quimiorreceptores poderem sofrer uma adaptação à hipoxia, causando alterações da PA persistentes mesmo durante o período de vigília.⁽⁷⁶⁾

Os estudos que permitem o diagnóstico da apneia do sono como fator de risco para a HTA devem ter atenção fatores de confundimento que atuam igualmente como fatores de risco para o desenvolvimento de HTA: idade, sexo, obesidade, tabagismo, alcoolismo.

O estudo prospectivo de *Peppard et al. (2000)*⁽⁷⁷⁾, realizado na Universidade de Wisconsin, com duração de quatro anos, incluiu 709 indivíduos, os quais foram submetidos a um questionário respeitante aos seus hábitos de vida e historial médico. Foram também sujeitos a medição de PA, peso e a um estudo de polissonografia. Ficou comprovada uma associação entre a existência de apneia do sono e o desenvolvimento de HTA, independentemente dos outros fatores de risco cardiovasculares já mencionados.⁽³³⁾⁽³⁴⁾

Outro estudo prospectivo, levado a cabo por *Lavie et al. (2000)*,⁽⁷⁸⁾ com duração de 10 anos, incluiu 2677 indivíduos com suspeita de existência de apneia do sono, com idades compreendidas entre os 20 e os 85 anos. Contou adicionalmente com dados de anamnese e demográficos, para além dos dados antropométricos, valores de PA e resultados da polissonografia. Foi possível concluir, de igual modo, que a apneia do sono se trata de um fator de risco significativo para o desenvolvimento de HTA, independentemente da coexistência de outros fatores de risco cardiovasculares. Permite concluir também que cada episódio de apneia aumenta o risco de desenvolvimento de HTA em cerca de 1%, valor que aumenta para 13% por cada diminuição da saturação de oxigénio de 10%. Este estudo salienta que seria fundamental a pesquisa de existência de apneia do sono em doentes diagnosticados com HTA essencial, principalmente nos casos de existência de outros fatores de risco. O mesmo se aplica a doentes com HTA refratária, dado a apneia do sono constituir uma das causas de desenvolvimento de HTA e de ausência de resposta ao tratamento.

3.6.3.1 Mecanismos de Desenvolvimento de HTA na Apneia do Sono

Existem inúmeros mecanismos que podem explicar a associação entre a apneia do sono e a HTA, estando estes intimamente relacionados com a obesidade. Esta comorbilidade é muito comum em doente hipertensos, pelo que não pode ser descartada⁽⁷⁹⁾.

Uma elevada atividade simpática, associada à obesidade, promove o aumento do ritmo e do *output* cardíaco, assim como promove o aumento da RVP e o aumento da reabsorção tubular de sódio ao nível renal. Tais alterações têm como consequência, através de vários mecanismos, a elevação da PA⁽⁷⁹⁾.

Alterações na hemodinâmica e na função renal representam um importante papel no desenvolvimento de HTA. Tanto a apneia do sono como a obesidade parecem estar associadas à retenção de sódio e à expansão de volume sanguíneo, sendo que tal é resultado de uma deficiente natriurese e de uma reabsorção tubular aumentada. O mecanismo exato

destas anormalidades ainda está por esclarecer, contudo, parece estar relacionado com a ativação do sistema nervoso simpático e do SRAA. Este síndrome está associado a elevados níveis de AngII e de aldosterona, que conseqüentemente promovem o aumento da PA. A ativação deste sistema regulador da PA, parece estar aumentada na de apneia do sono, contribuindo tal para o desenvolvimento de HTA⁽⁷⁹⁾.

Doentes com apneia do sono apresentam um ritmo cardíaco variável e um aumento também variável da PA, o que se relaciona com a disfunção ao nível dos barorreceptores arteriais, principalmente provocado pela obesidade central. Como tal, o comprometimento dos barorreceptores arteriais podem ser um potencial mecanismo de desenvolvimento de HTA associado à apneia do sono. Os barorreceptores arteriais representam um papel chave na regulação da PA, pelo que anormalidades neste sistema promovem o desenvolvimento de DCV, incluindo a HTA⁽⁷⁹⁾.

Há evidências de que o *stress oxidativo* é característico da apneia do sono. Como tal, ocorre diminuição da produção de NO, que por sua vez leva à vasoconstrição e ao conseqüente aumento da PA. Os valores de NO voltam a aumentar quando os doentes com apneia do sono são submetidos à terapia com CPAP.⁽⁷⁹⁾

Com vista à obtenção de energia e à defesa de agentes invasores, o organismo utiliza o oxigénio (O_2) e o NO, através de reações de oxidação-redução. Como produtos destas reações resultam, respetivamente, espécies reativas de oxigénio (ROS) e espécies reativas de azoto (RNS). As ROS são produzidas através das enzimas NAD(P)H oxidase, xantina oxidase, lipoxigenase e ciclogénase, enquanto as RNS são produzidas pela enzima NOS.⁽¹⁾

A maioria do O_2 é diretamente reduzido a água (H_2O) pelo citocromo oxidase, sendo evitada a formação de intermediários reativos. Contudo, como no *stress oxidativo* há excesso de O_2 , há ativação de outra via que envolve a produção do anião superóxido ($O_2^{\cdot-}$). O O_2 em excesso pode agir como agente oxidante ou como agente redutor: como agente oxidante, é reduzido a peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e como agente redutor, doa o seu eletrão extra ao NO levando à formação de peroxinitrito ($ONOO^{\cdot-}$). Esta espécie é reativa e lesiva, dado que leva a formação do radical hidroxilo (OH^{\cdot}). Esta reação ocorre uma vez que o O_2 em excesso inibe a NOS e reage com o NO, levando assim à sua menor disponibilidade e conseqüentemente à diminuição da sua ação vasodilatadora.⁽¹⁾ A enzima superóxido dismutase (SOD), em circunstâncias normais, assegura que a reação de redução ocorra preferencialmente, contudo em condições de elevado *stress oxidativo*, ocorre em grande escala a reação de oxidação, não sendo a enzima capaz de a impedir.⁽¹⁾

A maioria dos estudos levados a cabo com o intuito de descobrir a etiologia da HTA foca-se no papel do rim, do sistema nervoso central e dos vasos sanguíneos. Contudo, estudos recentes evidenciam que a resposta imune induzida pela inflamação, nomeadamente da inflamação potenciada pela apneia do sono, também contribui para o desenvolvimento de HTA.

A apneia do sono está associada à ativação da inflamação sistémica, sendo tal evidenciado pelo aumento dos níveis de proteína C reativa. Esta proteína pode contribuir para o risco de desenvolvimento de aterosclerose e de disfunção endotelial, através de vários mecanismos, associando-se tal a um aumento do risco de desenvolvimento de HTA.^(80,81)

Os linfócitos T parecem ser os mediadores celulares envolvidos na patogénese da HTA associada à inflamação, o que indica que a imunidade adaptativa contribui para esta doença.

Várias evidências mostram que alterações na resposta do sistema imunitário estão relacionadas com a HTA.⁽⁸²⁻⁸⁴⁾

O estudo *Grollman et al. (1964)*⁽⁸²⁾ mostra que a imunossupressão promove a diminuição da PA em murganhos com doença renal. Para além disso, o facto de o sistema imune estar relacionado com a fisiopatologia da HTA é ainda apoiado pela identificação de anticorpos no tecido renal destes animais, sendo que estes anticorpos quando injetados em ratos normais provoca nestes o desenvolvimento da patologia.

O estudo *Rodriguez-Iturbe et al.(2002)*⁽⁸³⁾ demonstra que a administração prolongada de AngII em ratos, independentemente dos níveis de PA, leva ao aumento dos níveis de linfócitos T a nível renal, os quais normalizam com o tratamento com imunossuppressores, nomeadamente com o micofenolato mofetil. Demonstra também que a administração da associação entre a AngII, aldosterona e mediadores inflamatórios, tais como o fator de necrose tumoral (TNF- α) e o interferão, leva à proliferação das células musculares lisas vasculares, conduzindo à hipertrofia vascular, aumento da RVP e consequentemente ao desenvolvimento de HTA.

O estudo *Guzick et al.(2007)*⁽⁸⁴⁾ levado a cabo em murganhos permite verificar o efeito dos linfócitos T no surgimento das lesões vasculares. Foram utilizados murganhos com défice em linfócitos T e B aos quais foi administrado AngII. Os resultados evidenciam valores de PA muito mais baixos do que em ratos saudáveis. Para além disso, estes ratos estão menos sujeitos a stress oxidativo, uma vez se verifica uma menor produção de anião superóxido. O

tratamento com o etanercept, um inibidor do TNF- α , e com um agente anti-inflamatório demonstrou ser eficaz na prevenção da HTA induzida pela AngII, bem como na redução do stress oxidativo.

Outro mecanismo através do qual a inflamação é capaz de provocar HTA foi proposto por *Marvar et al.(2010)*.⁽⁸⁵⁾ Foi conduzido um estudo em murganhos sujeitos a uma lesão na região antero-ventral do terceiro ventrículo cerebral e à administração prolongada de AngII. Os resultados demonstraram que não era exercida a ativação de linfócitos T, a sua infiltração vascular, e conseqüentemente não era exercido o seu efeito hipertensivo. Ainda no estudo *Marvar et al.(2010)* ficou evidenciado que o anti-hipertensor hidralazina era capaz de promover a diminuição da HTA induzida pela Ang II, sendo tal concomitante com a redução da ativação de linfócitos. Posto isto, este estudo permite concluir que os efeitos no sistema nervoso central da Ang II, promovem a ativação de linfócitos T, a inflamação vascular e a elevação da PA.

4. Conclusão

A HTA é umas das patologias mais comuns da nossa sociedade, contribuindo esta para o aumento substancial da mortalidade e morbidade. Apesar de ser uma condição bem conhecida e estudada, está longe de ser controlada. Os fatores de risco para o seu desenvolvimento não devem ser descurados, principalmente os fatores de risco *minor*, aqueles mais negligenciados pela população.

Existem inúmeros fatores de risco *minor* que predispõe para o desenvolvimento da HTA, entre os quais os problemas de tiroide, o défice de vitamina D, a hiperuricemia, o Lúpus Eritematoso Sistémico, os polimorfismos genéticos e as alterações do sono.

A T₄ tem como função a ativação do metabolismo celular, resultando tal num aumento da contractilidade do músculo liso vascular e do coração. Por outro lado, a T₃ apresenta como funções a vasodilatação do músculo liso vascular, bem como a promoção da diurese e natriurese. Em situações de défice, há por isso aumento da contração muscular vascular e diminuição da natriurese e diurese, contribuindo tal para o aumento da PA.

A vitamina D (colecalférol), após transformação hepática e renal, origina o calcitriol, sendo que este se liga aos recetores VDR e posteriormente aos recetores X dos retinoides, formando um complexo que inibe a expressão genética dos genes do SRAA, conduzindo o seu défice a um aumento da PA.

Elevados níveis plasmáticos de ácido úrico (hiperuricemia), promovem a ativação do SRAA e a proliferação das células endoteliais, por captação dos níveis excedentes. Tais mecanismos, por duas vias distintas, levam ao aumento da PA.

O Lúpus Eritematoso Sistémico induz processos inflamatórios por ação de complexos auto-imunes. Estes complexos levam a que citocinas inflamatórias induzam *stress* oxidativo, que a nível da vasculatura renal, promove a ativação do SRAA. Os processos inflamatórios induzem ainda o aumento da dureza vascular, levando tal à vasoconstrição renal, ao défice na natriurese e ao conseqüente aumento da PA.

A aducina e a aldosterona são duas substâncias responsáveis pela reabsorção renal de sódio, pelo que polimorfismos genéticos ao nível dos seus genes levam à disfunção deste processo. Mutações no gene da aducina promovem um aumento da sensibilidade ao sal, o que conduz ao aumento da PA. Mutações no gene da aldosterona sintase, responsável pela síntese de aldosterona, resultam num aumento do rácio aldosterona/renina, levando a um aumento dos níveis de sódio e conseqüentemente ao aumento da PA.

As alterações do sono induzem alterações na ativação do sistema nervoso autónomo, sendo assim influenciada a PA. Das alterações do sono destacam-se a insónia, o síndrome das pernas inquietas, o movimento periódico dos membros durante o sono e a apneia do sono. Esta última condição, para além de promover o aumento da PA por alteração na ativação do sistema nervoso autónomo, também promove o aumento através de outros mecanismos: alterações na função renal devido à retenção de sódio, aumento do volume sanguíneo e ativação do SRAA; disfunção dos barorreceptores arteriais devido às variações constantes no ritmo cardíaco e PA; *stress* oxidativo por diminuição da produção de NO e conseqüente vasoconstrição; ativação de processos inflamatórios, em que elevados níveis de proteína C reativa, levam à disfunção endoteliais, aterosclerose e conseqüente aumento da PA.

Estes fatores de risco podem contribuir para o desenvolvimento da HTA, podendo mesmo estar na base de inúmeros casos de HTA considerados como casos de HTA essencial. A identificação destas potenciais causas de HTA podem levar a que o tratamento para o problema base seja identificado e implementado, contribuindo tal, potencialmente, para a diminuição da prevalência, morbidade e mortalidade associada a esta patologia.

5. Bibliografia

1. VASCONCELOS, S.M. *et al.* - Hipótese oxidativa da hipertensão arterial: uma minirrevisão. *Rev Bras Hipertens.* 14:4 (2007) 269-274.
2. HARRIET, P.D. - Etiology and Patogenesis of Hypertension. *The Western Journal of Medicine.* 112:4 (1970) 86-87.
3. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) (disponível online em: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/phycard.pdf>) [acedido em 09-02-2014]
4. CORTEZ-DIAS, N. *et al.* - Prevalência e Padrões de Tratamento da Hipertensão Arterial nos Cuidados de Saúde Primários em Portugal. Resultados do Estudo VALSIM. *Rev Port Cardiol.* 28:5 (2009) 499-523.
5. OPARIL S. ZAMAN, M.A., CALHOUN, D.A. - Pathogenesis of Hypertension. *Annals of Internal Medicine.* 139:9 (2003) 771-777.
6. PRISANT, M.L., GUJRAL, J.S., MULLOY, A.L. - Hyperthyroidism: A Secondary Cause of Isolated Systolic Hypertension. *The journal of Clinical Hypertension.* 8:8 (2006) 596-599.
7. HARRIET, P.D. - Etiology and Patogenesis of Hypertension. *The Western Journal of Medicine.* 112:4 (1970) 86-87.
8. SAITO, I., ITO, K., SARUTA, T. - Hypothyroidism as a cause of hypertension. *Hypertension.* 5 (1983) 112-115.
9. STABOULI, S., PAPAKATSIKA, S., KOTSIS, V. - Hypothyroidism and Hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 8:11 (2010) 1559-1565.
10. PARRK, K.W. *et al.* - The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth. Analg.* 85:4 (1997) 734-738.
11. GIANNATTASIO, C. *et al.* - Large and medium sized artery abnormalities in untreated and treated hypothyroidism. *Eur. Heart J.* 18 (1997) 1492-1498.
12. GUNASEKERA, R.D., KURIYAMA, H. - The influence of thyroid states upon responses of the rat aorta to catecholamines. *Br. J. Pharmacol.* 99 (1990) 541-547.
13. KOBORI, H., HAYASHI, M., SARUTA, T. - Thyroid hormone stimulates gene expression through the thyroid hormone response element. *Hypertension.* 37 (2001) 99-104.
14. SKOWOSKY, W.R., KIKUCHI, T.A. - The role of vasopressin in the impaired water excretion of myxedema. *Am. J. Med.* 64 (1978) 613-621.

15. KOHNO, M. *et al.* - Circulating atrial natriuretic peptides in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Am. J. Med.* 83 (1987) 648–652.
16. FOMMEI, E., IERVASI, G. - The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87 (2002) 1996–2000.
17. MARCISZ, C., JONDERKO, G., KUCHARZ, E.J. - Influence of short-time application of a low sodium diet on blood pressure in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism during therapy. *Am. J. Hypertens.* 14 (2001) 995–1002.
18. FUKUYAMA, K. *et al.* - Down-regulation of vascular angiotensin II type I receptor by thyroid hormone. *Hypertension.* 41 (2003) 598–603.
19. TADDEI, S. *et al.* - Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 88 (2003) 3731–3737.
20. DIEKMAN, M.J.M. *et al.* - Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients. *Eur. J. Endocrinol.* 144 (2001) 339–346.
21. TOLEDO, F.G., CHENG, J., DOUSA, T.P. - Retinoic acid and triiodothyronine stimulate ADP-ribosyl cyclase activity in rat vascular smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 238 (1997) 847–850.
22. HOLICK, M.F. - Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 357:3 (2007) 266-81.
23. BOUILLON, R., BISHOFF-FERRARI, H., WILLET, W. - Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res.* 23:7 (2008) 974-9.
24. RMMOS, G., TSEKE, P., ZIAKKA, S. - Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance. *Int Urol Nephrol.* 40:2 (2008) 419-26.
25. LI, Y.C. *et al.* - 1,25-dihydroxivitamin D3 is a negative endocrine regulator of renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 110:2 (2002) 229-38.
26. INTERSALT Cooperative Research Group - Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Intersalt Cooperative Research Group. BMJ.* 297:6644 (1988) 319-28.
27. KRAUSE, R. *et al.* - Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet.* 352:9129 (1998) 709-10.
28. SCRAGG, R. - Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation. *Int J Epidemiol.* 10:4 (1981) 337-41.

29. WOODHOUSE, P.R., KHAW K.T., PLUMMER, M. - Seasonal variation of blood pressure and its relationship to ambient temperature in an elderly population. *J Hypertens.* 11:11 (1993) 1267-74.
30. POOLE, K.E. *et al.* - Reduced vitamin D in acute stroke. *Stroke.* 37:1 (2006) 243-5.
31. WANG, T.J. *et al.* - Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 117:4 (2008) 503-11.
32. WONG, A. - Incident solar radiation and coronary heart disease mortality rates in Europe. *Eur J Epidemiol.* 23:9 (2008) 609-14.
33. PILZ, S. TOMASCHITZ, A. RITZ, E. PIEBER, T.R. - Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol.* 6:10 (2009) 621-30.
34. FEIG, D.I. - Hyperuricemia and Hypertension. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 19:6 (2012) 377-385.
35. LOEFLER, L.F. *et al.* - Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Hypertension.* 59 (2012) 811-817.
36. FEIG, D.I., NAKAGAWA, T., KARUMANCHI, S.A. - Hypothesis: uric acid, nephron number and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int.* 66 (2004) 281-287.
37. RAJENDRA, N.S. *et al.* - Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris. *J Am Coll Cardiol.* 58 (2011) 820-828.
38. SOLETSKY, B., FEIG, D.I. - Uric acid causes pre-hypertension in obese adolescents. *Hypertension.* 60 (2012) 1148-1156.
39. RYAN, M.J. - The pathophysiology of hypertension in systemic lupus erythematosus. *AJP-Regul Integr Comp Physiol.* 296 (2009) 1258-1267.
40. BUDMAN, D.R., SATEINBERG, A.D. - Hypertension and Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Intern Med.* 136:9 (1976) 1003-1007.
41. SELZER, F. *et al.* - Vascular Stiffness in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Hypertension.* 37 (2001) 1075-1082.
42. ZHANG, L. *et al.* - Association between Polymorphisms of Alpha-Adducin Gene and Essential Hypertension in Chinese Population. *BioMed Research International.* (2013) 1-5.
43. ZAFARMAND, M.H. *et al.* - $\alpha\alpha$ -adducin Gly460Trp variant increases the risk of stroke in hypertensive Dutch women. *Hypertension.* 51:6 (2008) 1665-1670.
44. CUSI, D. *et al.* - Polymorphisms of $\alpha\alpha$ -adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *The Lancet.* 349:9062 (1997) 1353-1357.

45. MANUNTA, P. *et al.* - Adducin polymorphism affects renal proximal tubule reabsorption in hypertension. *Hypertension*. 33:2 (1999) 694–697.
46. DORIS, P.A. - Hypertension genetics, single nucleotide polymorphisms, and the common disease: common variant hypothesis. *Hypertension*. 39:2 (2002) 323–33.
47. WHITE, P.C., RAINEY, W.E. - Polymorphisms in CYP11B genes and 11-hydroxylase activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 90 (2005) 1252-5.
48. BASSET, M.H. *et al.* - Differential regulation of aldosterone synthase and 11 betahydroxylase transcription by steroidogenic factor-1. *J Mol Endocrinol*. 28 (2002) 125-35.
49. RAJAN, S. *et al.* - Association of aldosterone synthase (CYP11B2 C-344T) gene polymorphism & susceptibility to essential hypertension in a south Indian Tamil population. *Indian J Med Res*. 132 (2010) 379-385.
50. CAKHOUN, D.A., HARDING, S.M. - Sleep and Hypertension. *Chest*. 138:2 (2010) 434-443.
51. OHKUBO, T. *et al.* - Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens*. 18:7 (2000) 847-854.
52. DOLAN, E. *et al.* - Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 46:1 (2005) 156 -161.
53. GOTTLIEB, D.J. *et al.* - Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 29:8 (2006) 1009-1014.
54. CAPPUCIO, F.P. *et al.* – Gender specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study. *Hypertension*. 50:4 (2007).
55. GANGWISCH, J.E. *et al.* - Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*. 47:5 (2006) 833-839.
56. KNUTSON, K.L. *et al.* - Association between sleep and blood pressure in midlife: the CARDIA sleep study. *Arch Intern Med*. 169:11 (2009) 1055-1061.
57. JAVAHERI, S. *et al.* - Sleep quality and elevated blood pressure in adolescents. *Circulation*. 118:10 (2008) 1034-1040.
58. FRIEDMAN, O. SHUKLA Y. LOGAN, A.G. - Relationship between self-reported sleep duration and changes in circadian blood pressure. *Am J Hypertens*. 22:11 (2009) 1205-1211.

59. PHILLIPS, B. MANNINO, D.M. - Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease? *J Clin Sleep Med.* 3:5 (2007) 489-494.
60. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. *Am J Epidemiol.* 129:4 (1989) 687-702.
61. PHILLIPS, B. BŮZKOVÁ, P. ENRIGHT, P. - Cardiovascular Health Study Research Group. Insomnia did not predict incident hypertension in older adults in the cardiovascular health study. *Sleep.* 32:1 (2009) 65-72.
62. LANFRANCHI, P.A. *et al.* - Nighttime blood pressure in normotensive subjects with chronic insomnia: implication for cardiovascular risk. *Sleep.* 32:6 (2009) 760-766.
63. WALTERS, A.S., RYE, D.B. - Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep.* 32:5 (2009) 589-597.
64. OHAYON, M.M. ROTH, T. - Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res.* 53:1 (2002) 547-554.
65. ROTHDACH, A.J. *et al.* - Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. *Neurology.* 54:5 (2000) 1064-1068.
66. HÖGL, B. *et al.* - Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology.* 64:11 (2005) 1920-1924.
67. WINKELMAN, J.W. FINN, L. YOUNG, T. - Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med.* 7:7 (2006) 545-552.
68. PENNESTRI, M.H. *et al.* - Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology.* 68:15 (2007) 1213-1218.
69. TISHLER, P.V. *et al.* - Incidence of sleep disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA.* 289 (2003) 2230-2237.
70. YOUNG, T., PEPPARD, P., PALTA, M. - Population-based study of sleep disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med.* (1997)
71. CARLSON, J.T. *et al.* - Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 103 (1993) 1763-8.
72. CARLSON, J.T. *et al.* - Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Resp Crit Care Med.* 154 (1996) 1490-6.

73. HEDNER, J.A. *et al.* - A specific and potent effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 146 (1992) 1240-5.
74. RODSTEIN, D.O. *et al.* - Diurnal and nocturnal diuresis and natriuresis in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 145 (1992) 1367-71.
75. COLEMAN, J. - Complications of snoring, upper airway resistance syndrome, and obstructive sleep apnea syndrome in adults. *Otolaryngol Clin North Am.* 32 (1999) 223-34.
76. GARCÍA, R.F., RACIONERO, M.A., PINO, J.M. - Sleep apnea and hypertension. *Chest.* 117 (2000) 1417-25.
77. PEPPARD, P. *et al.* - Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 342 (2000) 1378-84.
78. LAVIE, P. HERER, P. HOFFSTEIN, V. - Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J.* 320 (2000) 479-82.
79. WOLK, R., SHAMSUZZAMAN, A.S.M., SOMERS, V.K. - Obesity, Sleep Apnea, and Hypertension. American Heart Association. *Hypertension.* 42 (2003) 1067-1074.
80. KASAL, D.A.B., NEVES, M.F. - Inflamação como Mecanismo Patogênico na Hipertensão Arterial. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ.* 10 (2011) 12-19.
81. HARRISON, D.G. *et al.* - Inflammation, Immunity, and Hypertension. American Heart Association. *Hypertension.* 57 (2011) 132-140.
82. WHITE, F.N., GROLLMAN, A. - Autoimmune Factors Associated with Infarction of the Kidney. *Nephron.* 204 (1964) 93-102.
83. RODRIGUEZ-ITURBE *et al.* - Reduction of renal immune cell infiltration results in blood pressure control in genetically hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 282 (2002) 191-201.
84. GUZIK, T.J. *et al.* - Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med.* 204 (2007) 2449 -2460.
85. MARVAR, P.J. *et al.* - Central and peripheral mechanisms of T-lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-induced hypertension. *Circ Res.* 107 (2010) 263-270.