



Sociedade
Brasileira
de Hipertensão

sbh.org.br

ISSN-1809-4260

Julho - Setembro 2015

Volume 18, Número 3

R e v i s t a
Hipertensão

Hipertensão e Nutrição



Revista Hipertensão

Volume 18 - Número 3
Julho / Setembro 2015

Editora

Maria Cláudia Irigoyen

Editora Convidada

Márcia Regina Simas T. Klein

Editores Associados

Heno Ferreira Lopes - Editor Associado (SP)

Claudia Lucia de Moraes Forjaz - Editor Setorial (SP)

Dulce Elena Casarini - Editor Setorial (SP)

Conselho Editorial

Artur Beltrame Ribeiro (SP)

Eduardo Moacyr Krieger (SP)

Fernando Nobre (SP)

Maria Helena Catelli de Carvalho (SP)

Oswaldo Kohlmann Junior (SP)

Robson Augusto de Souza dos Santos (MG)

Sociedade Brasileira de Hipertensão

Wellimar Serafim

tel: (11) 3284-0215

fax: (11) 3289-3279

sbh@sbh.org.br

www.sbh.org.br

PRODUÇÃO EDITORIAL



Rua Bela Cintra, 178, Cerqueira César – São Paulo/SP - CEP 01415-000
Zeppelini – Tel: 55 11 2978-6686 – www.zeppelini.com.br
Instituto Filantropia – Tel: 55 11 2626-4019 – www.institutofilantropia.org.br



Diretoria 2015/2016

Presidente: Mario Fritsch Toros Neves

Vice-Presidente: Claudia Lucia de M. Forjaz

Secretários: Vera de Moura Azevedo Farah
Gil Fernando da C. M. de Salles

Tesoureiro: Mario Luís Ribeiro Cesaretti

Diretora Científica: Frida Liane Plavnik

Presidente Anterior: Roberto Jorge da Silva Franco

Departamentos

Departamento de Atividade Física: Profa. Dra. Katia de Angelis

Departamento de Enfermagem: Profa. Dra. Angela Maria Geraldo Pierin

Departamento de Nutrição: Profa. Especialista. Marcia Maria Godoy Gowdak

Departamento de Psicologia: Profa. Dra. Luciana Ferreira Angelo

Conselho Científico 2013/2016

Cibele Isaac Saad Rodrigues

Claudia Lucia de M. Forjaz

Dante Marcelo A Giorgi

Dulce Elena Casarini

Evandro José Cesarino

Fernanda Consolim-Colombo

Fernando Antônio Almeida

Fernando Nobre

Frida Liane Plavnik

Heitor Moreno Junior

Hélio Cesar Salgado

Heno Ferreira Lopes

José Márcio Ribeiro

Kátia de Angelis

Lisete C Michelin

Maria Cláudia C Irigoyen

Mário Fritsch Toros Neves

Roberto Jorge da Silva Franco

Sebastião R. Ferreira Filho

Editorial

37

Artigo 1

Redução de sódio em alimentos processados e ultraprocessados: impactos na produção de alimentos e na saúde pública

38

Artigo 2

Papel da microbiota gastrointestinal sobre a hipertensão e o impacto da modulação dietética

46

Artigo 3

Papel do nitrato dietético na hipertensão arterial

54

Artigo 4

Vitamina D e hipertensão arterial. O que há de novo?

64

Artigo 5

Ácidos graxos ômega-3 e hipertensão arterial sistêmica: Evidências científicas baseadas em ensaios clínicos controlados

73

Índice

EXPEDIENTE

Revista HIPERTENSÃO

Órgão de divulgação científica da Sociedade Brasileira de Hipertensão
Publicação trimestral. ISSN 1809-4260

Editorial

Evidências consistentes indicam que modificações na ingestão alimentar podem auxiliar tanto na prevenção quanto no tratamento da hipertensão arterial. As principais alterações dietéticas recomendadas para reduzir a pressão arterial incluem redução na ingestão de sódio, perda ponderal (entre os indivíduos com sobrepeso ou obesidade), moderação no consumo de álcool (entre aqueles que ingerem bebida alcoólica), aumento na ingestão de potássio e adoção de um padrão alimentar saudável como o da dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*). A dieta DASH enfatiza o consumo de frutas, hortaliças, cereais integrais, laticínios com baixo teor de gordura, leguminosas e frutas oleaginosas, além de precocizar a redução na ingestão de alguns alimentos como a carne vermelha, doces e bebidas com açúcar. Outros fatores relacionados com a alimentação tem a possibilidade de interferir na pressão arterial e seus efeitos têm sido alvo de pesquisas recentes, visando ampliar o conhecimento científico sobre a complexa relação entre ingestão alimentar e controle da pressão arterial. Neste número da revista HIPERTENSÃO, dedicado à nutrição, os leitores encontrarão cinco revisões da literatura abordando temas emergentes, como o nitrato dietético, a vitamina D, a microbiota intestinal, os ácidos graxos ômega 3 e o teor de sódio nos alimentos processados e ultraprocessados. Agradeço à Prof.^a Dr.^a Maria Claudia Costa Irigoyen por destinar um número da revista HIPERTENSÃO exclusivamente para a abordagem nutricional e pelo convite para ser a editora convidada. Meus sinceros agradecimentos aos autores que contribuíram com seus valiosos conhecimentos e grande dedicação, tornando possível a construção deste número da Revista.

Boa leitura!

Prof.^a Dr.^a Márcia Regina Simas T. Klein
Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)
Editora convidada

Redução de sódio em alimentos processados e ultraprocessados: impactos na produção de alimentos e na saúde pública

Sodium reduction in processed foods: impacts on food production and public health

Lucia Gomes Rodrigues

Departamento de Nutrição em Saúde Pública, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Anderson Junger Teodoro

Núcleo de Bioquímica Nutricional, Laboratório de Alimentos Funcionais e Biotecnologia, Departamento de Ciência dos Alimentos, UNIRIO – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Resumo

O sódio tem papel fundamental na saúde e na produção dos alimentos processados e ultraprocessados. O elevado consumo de sódio em muitos países torna necessária a diminuição de sua ingestão devido a problemas de saúde pública. A construção de estratégias para a redução do teor de sódio em alimentos processados e ultraprocessados faz parte de um conjunto de iniciativas para diminuir o consumo desse nutriente no Brasil até 2020. Nesse processo, uma ação central é o pacto entre o governo e a indústria de alimentos, através de metas para redução voluntária, gradual e sustentável dos teores máximos de sódio nos alimentos industrializados. Este artigo apresenta a experiência brasileira na construção e implementação de medidas para a redução do sódio nos alimentos processados e ultraprocessados e o impacto desta redução na saúde pública.

Palavras-chave

sódio; alimentos industrializados; doença crônica; saúde pública.

Abstract

Sodium plays an important role in health and in the production of processed foods. The high sodium intake in many countries makes it necessary to decrease their intake due to public health problems. The construction of strategies for the reduction of sodium in processed foods is part of a series of initiatives to reduce the consumption of this nutrient in Brazil by 2020. In this process, a central action is the partnership between government and food industry, through targets for voluntary, gradual and sustainable reduction of the maximum levels of sodium in processed foods. This article presents the Brazilian experience in building and implementing measures to reduce the sodium in processed foods and these impacts in public health.

Keywords

sodium; industrialized foods; chronic disease; public health.

Introdução

Atualmente, a quantidade de sal consumida no Brasil, por pessoa, chega a ultrapassar 12 g/dia¹. Os últimos dados da Pesquisa de Orçamento Familiar demonstraram uma inadequação no consumo de sódio pela população. A disponibilidade domiciliar de sódio no Brasil foi de 4,7 g/pessoa/dia (2.000 kcal)² correspondendo ao dobro da quantidade máxima recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2 g/dia (5 g de cloreto de sódio)³.

A maior contribuição nesta elevada ingestão de sódio (75%) vem do sal de adição e temperos industrializados. Somado a isto, o consumo de alimentos processados e ultraprocessados contribuiu entre 12 a 30%, dependendo da faixa etária e renda².

No Brasil, o Ministério da Saúde tem coordenado estratégias nacionais com vistas à redução do consumo de sódio, com ações articuladas a planos setoriais como o Plano Nacional de Saúde (2012–2015) e o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não-Transmissíveis no Brasil (2011–2022). As estratégias de redução do consumo de sódio no Brasil têm como eixos principais a promoção da alimentação saudável (incluindo a redução do consumo de sal); ações educativas nos diversos setores da sociedade (escolas, profissionais de saúde, manipuladores de alimentos, dentre outros) e reformulação da composição dos alimentos processados e ultraprocessados⁵.

Os dados de consumo populacional, na sua maioria, estão subestimados em virtude da grande discrepância entre o inquérito de consumo alimentar de sódio e o sódio urinário. É observado que os pacientes tendem a subestimar o seu consumo em até 50%. O método ideal na avaliação do consumo de sódio deve ser, sempre que possível, pela sua excreção

urinária de 24 horas. Com esta dosagem, tem-se um valor mais próximo do real consumo de sódio⁴. Mas estes dados são de difícil coleta populacional e devem ser analisados em conjunto com os dados alimentares do período de coleta da urina (recordatório das 24 horas), contribuindo assim, com informações sobre as diversas fontes de sódio da alimentação.

Sódio na saúde humana

O elevado consumo de sódio advindo do sal dietético e de produtos processados e ultraprocessados, aliado ao crescimento exponencial da prevalência do excesso de peso e obesidade na população brasileira, em todas as faixas etárias, favorece o surgimento e agravamento dos quadros de hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemias, doenças cardiovasculares, intolerância à glicose, câncer de estômago, osteoporose, litíase renal e até mesmo de tireoidites autoimunes, devido ao consumo excessivo de sal iodado, dentre outras⁶.

O consumo excessivo de sal contribui com cerca de 30% na elevação da pressão arterial (PA) e o restante é atribuído a genética e excesso de peso, dentre outros fatores⁷. O excesso de gordura corporal se destaca por si só, pois gera um quadro de hiperinsulinemia que leva a um aumento do ritmo cardíaco, da ativação adrenérgica e da retenção de água e diminui a produção de óxido nítrico, potente vasodilatador, levando a um aumento da pressão arterial⁸. O aumento da secreção de angiotensinogênio também contribui para este aumento da pressão arterial (PA), e isso se deve ao excesso de massa adiposa e do aumento na produção de ácidos graxos livres circulantes⁹. Além do mais, indivíduos obesos apresentam um consumo calórico total aumentado e, por conseguinte, de sódio, potencializando a elevação na pressão arterial, um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares.

O alto consumo de sódio também contribuiu para um elevado consumo de iodo o que poderá potencializar os efeitos adversos da obesidade. Isto se deve à relação existente entre o metabolismo lipídico e o metabolismo do iodo, pois baixos níveis dos hormônios tireoidianos podem inibir a expressão do receptor de LDL-c, levando a um aumento dos seus níveis séricos. Além disso, o iodo tem uma participação importante na redução dos radicais livres, por ser doador de elétrons na presença de peróxido de hidrogênio e alguns ácidos graxos polinsaturados¹⁰.

A HAS e as doenças cardiovasculares estão entre as principais causas de morbimortalidade no Brasil e no mundo e uma intervenção focada somente na redução do consumo de sal para 3 g diários pode impactar numa redução do número de casos de acidente vascular cerebral (43%) e infarto agudo do miocárdio (14%)¹¹.

Diante do quadro acima exposto, se faz premente o monitoramento da ingestão de sal e, por conseguinte, de iodo, em toda a população, independente de faixa etária. O estabelecimento de políticas públicas no que tange ao consumo de sal e iodo pode contribuir na prevenção de doenças crônicas não transmissíveis.

Sódio na produção de alimentos processados e ultraprocessados

Desde a década de 90, grandes mudanças vêm ocorrendo no estilo de vida das pessoas, sobretudo nos hábitos alimentares, nos níveis de atividade física e no uso do cigarro. Esta nova rotina é fruto dos processos de industrialização, urbanização, desenvolvimento econômico e crescente globalização do mercado de alimentos. No mundo inteiro, observa-se um aumento do consumo de alimentos de

grande densidade energética, com altos teores de açúcar e gorduras saturadas, ou excessivamente salgados¹².

O Guia Alimentar da População Brasileira define esses alimentos como processados e ultraprocessados. Os alimentos processados são produtos relativamente simples e antigos fabricados essencialmente com a adição de sal ou açúcar a um alimento *in natura* ou minimamente processado. As técnicas de processamento desses produtos se assemelham a técnicas culinárias, podendo incluir cozimento, secagem, fermentação, acondicionamento dos alimentos em latas ou vidros e uso de métodos de preservação como salga, salmoura, cura e defumação¹³.

Por outro lado, os alimentos ultraprocessados são formulações industriais feitas inteiramente ou majoritariamente de substâncias extraídas de alimentos, derivadas de constituintes de alimentos ou sintetizadas em laboratório com base em matérias orgânicas como petróleo e carvão (corantes, aromatizantes, realçadores de sabor e vários tipos de aditivos usados para valorizar os produtos de propriedades sensoriais atraentes). As principais técnicas de manufatura incluem extrusão, moldagem, e pré-processamento por fritura ou cozimento¹³.

É comum que ambos os produtos, mas em especial os ultraprocessados, apresentem alto teor de sódio, por conta da adição de grandes quantidades de sal, necessárias para estender a duração dos produtos, intensificar sabor, ou mesmo para encobrir sabores indesejáveis oriundos de aditivos ou de substâncias geradas pelas técnicas envolvidas no ultraprocessamento¹³.

O sal exerce importante papel na história da culinária, sendo utilizado em alimentos principalmente para fins de conservação, textura e palatabilidade. Desta forma, quan-

do se reduz significativamente a quantidade deste ingrediente em um determinado alimento, normalmente sua aceitação pelos consumidores também diminui^{14,15}.

As principais funções do sal nos alimentos, conforme discutido por diversos autores, são apresentadas no Tabela 1¹⁶⁻²¹.

Na indústria de carnes, o sal é o ingrediente mais importante do processo de cura, pois é ele quem promove um dos principais sabores do produto e ainda é essencial para solubilizar as proteínas miofibrilares, além de aumentar e influenciar positivamente na textura final do produto e também serve para prevenir o crescimento microbiano antes e depois da cura. Porém, devido ao seu sabor picante, o sal é usualmente utilizado em combinação com açúcares, de forma a promover um sabor mais suave²².

Os fabricantes de cereais e farinhas de trigo e arroz empregam o sal como corretor do sabor. Por sua vez, o sal resulta um ingrediente fundamental na elaboração do pão para controlar o grau de fermentação da massa. Além do mais, faz mais saboroso e apreciável ao paladar este alimento universal, tão importante na dieta²³.

Na elaboração de produtos lácteos básicos na dieta, como queijo, margarina, manteiga ou cremes, o sal é utilizado para controlar a fermentação e para melhorar a cor, a textura e o sabor destes preparados^{24,25}.

Nos setores de conservas, salmouras e salgas, intimamente ligados ao emprego do sal desde a sua existência, utilizam este ingrediente para garantir a conservação natural e a segurança alimentar dos seus preparados²⁶.

Iniciativas para redução do consumo de sódio no Brasil - política de redução de sódio

Em termos globais, a redução do consumo de sódio pelas populações tem ocupado posição de destaque entre as prioridades de saúde pública, tendo em vista a relação direta entre o consumo alimentar e o aumento da morbimortalidade por doenças crônicas. Nesse sentido, essas iniciativas vêm sendo apoiadas e estimuladas por organismos internacionais, como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Pan-Americana de Saúde (Opas), buscando, também, a articulação de iniciativas regionais e globais para que os impactos dessas políticas sejam globalizados²⁷.

Tabela 1.

Funções do sal em alimentos processados e ultraprocessados.

Função do sal	Ação
Conservação	A adição de sal tem sido utilizada com objetivo de reduzir a atividade de água (Aw) de diferentes alimentos. A água livre é um fator importante que afeta o crescimento microbiano em alimentos.
Textura	O sal contribui para a hidratação de determinadas proteínas e potencializa sua ligação entre si e com gorduras, conferindo estabilidade a emulsões e promovendo o desenvolvimento da rede do glúten em pães. Em produtos de panificação, o sal é também necessário para ação das leveduras, o que também contribui para que a rede de glúten possa ser desenvolvida; além da estabilidade da mesma. Na produção de queijos, a solubilidade das proteínas e o teor de água disponível são também afetados pelo sal, com impacto sobre as propriedades reológicas e alterações que ocorrem durante o cozimento e que são determinantes da textura final.
Sabor Global	Substâncias à base de sódio, como o cloreto de sódio e o glutamato monossódico, possuem a propriedade de realçar o sabor de determinados ingredientes nos alimentos. O sal possui ainda a propriedade de mascarar o gosto amargo de determinados componentes alimentares.
Gosto salgado	O gosto salgado é um dos cinco gostos básicos percebidos pelo ser humano e é conferido exclusivamente pelo sódio. A exclusividade do sódio como estímulo à percepção do gosto salgado pode ser explicada pelo seu também exclusivo mecanismo de transdução envolvendo canais epiteliais de sódio.

Fonte: Adaptado de Bannwart, Silva e Vidal¹⁴.

As iniciativas voltadas à redução do consumo de sódio se destacam entre as ações de prevenção e controle das doenças crônicas diretamente associadas à alimentação por uma relação positiva entre custo e efetividade. Uma das principais estratégias é a redução voluntária do conteúdo de sódio de alimentos processados e a realização de campanhas de mídia para a promoção de hábitos alimentares saudáveis, que, segundo estimativas da OMS, poderiam evitar 2,5 milhões de mortes e poupar bilhões de dólares aos sistemas de saúde no mundo⁵.

A Estratégia Global para promoção da Alimentação Saudável, Atividade Física e Saúde da Organização Mundial da Saúde ressalta a importância de informações corretas, padronizadas e compreensíveis sobre o conteúdo dos alimentos para que os consumidores sejam capazes de realizar escolhas alimentares mais saudáveis e que os governos devem exigir que os rótulos apresentem informações sobre os principais aspectos nutricionais dos alimentos¹.

A redução do teor de sal nos alimentos, assim como o de açúcar e de gordura, é, entretanto, um grande desafio do ponto de vista tecnológico uma vez que resulta não apenas em redução do gosto salgado e aceitabilidade, mas também pode impactar as importantes funções que este ingrediente desempenha na produção e conservação de muitos alimentos^{14,17,19}.

Desde 2010, o governo brasileiro promove, por meio do Ministério da Saúde, discussões com instituições e organizações envolvidas direta e indiretamente na agenda de redução do consumo de sódio⁵.

Entende-se, dessa forma, que, no Brasil, é necessário atuar simultaneamente no resgate e no incremento do consumo de alimentos básicos, *in natura* e minimamente processados, e na reformulação

de alimentos processados para a redução do teor de sódio, gorduras e açúcares^{5,28}.

Neste sentido, em 2007, foi assinado e, em 2010, foi renovado o Termo de Compromisso entre o Ministério da Saúde e associações representativas do setor produtivo (como a Associação Brasileira das Indústrias de Alimentação – Abia), que traz, entre seus objetivos, a redução das quantidades de açúcar, gorduras e sódio nos alimentos processados²⁹.

Posteriormente, em 13 de dezembro de 2011, o Ministério da Saúde e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) assinaram termo de compromisso com a Associação Brasileira das Indústrias de Alimentação (Abia), a Associação Brasileira das Indústrias de Massas Alimentícias (Abima), a Associação Brasileira da Indústria de trigo (Abitrigo) e a Associação Brasileira da Indústria de Panificação e Confeitaria (Abip) com a finalidade de estabelecer o monitoramento da redução do teor de sódio em alimentos processados no Brasil utilizando a Rede de Laboratórios Centrais (Lacens), por meio da coleta de amostras e análises laboratoriais, bem como prover informações complementares ao monitoramento anual da redução do teor de sódio em alimentos processados³⁰.

Por fim, no dia 5 de novembro de 2013, foi feito outro acordo para diminuir o índice de sódio de mais um grupo de alimentos industrializados no país, sendo eles: requeijão cremoso, sopa instantânea, sopa pronta para consumo e para cozimento, queijo mussarela, empanados, hambúrguer, presunto embutido, linguiça fresca, linguiça cozida a temperatura ambiente e mantida sob refrigeração, salsicha e mortadela mantida sob temperatura ambiente e sob refrigeração³¹.

Para garantir a redução gradual dos teores de sódio nos alimentos processados até

2020, está previsto o estabelecimento de metas intermediárias, a cada dois anos no período de 2012 a 2018. A estimativa é que, desde 2011, cerca de 11,3 mil toneladas de sódio deixarão de ser adicionadas aos alimentos que foram incluídos nos acordos fir-

mados com a indústria alimentícia²⁹. As metas, categorias de alimentos e percentuais de redução encontram-se na Tabela 2.

Até 2020, o Ministério da Saúde em parceria com a Associação Brasileira

Tabela 2.

Metas e percentuais pactuados na redução do teor de sódio nas categorias prioritárias de alimentos processados no Brasil.

Etapa do Acordo	Alimentos	Meta	Redução
1ª Etapa	Macarrão instantâneo	1.920,7 mg de sódio/100 g	30% ao ano até 2012
	Pão de forma	522 mg de sódio/100 g	10% ao ano até 2014
	Bisnaguinha	430 mg de sódio/100 g	10% ao ano até 2014
	Pão francês	586 mg/100 g	2,5% ao ano até 2014
	Batata palha ou frita	529 mg/100 g	5% ao ano até 2016
	Salgadinhos de milho	747 mg/100 g	8,5% ao ano até 2016
2ª Etapa	Bolos prontos	Entre 204 mg/100 g e 332 g/100 g (varia conforme o tipo de bolo)	de 7,5 a 8% ao ano até 2014
	Misturas para bolo	334mg/100 g (aerados) e 250mg/100 g (cremosos)	de 8 a 8,5% ao ano até 2016
	Biscoitos	699 mg/100 g (salgados), 359 mg/100 g (doces) e 265 mg/100 g (doces recheados)	de 7,5 a 19,5% ao ano até 2014
	Maionese	1.052 mg/100 g	9,5% ao ano até 2014
	Rocambole	204 mg/100 g	4% ao ano até 2014
	3ª Etapa	Caldo Líquido/Gel	865 mg/250 mL do produto pronto para consumo
Caldo Pó/Cubo		1.025 mg/250 mL do produto pronto para consumo	3,5% ao ano até 2015
Tempero Pasta		33.134 mg/100 g	3,5% ao ano até 2013 e 6,5% até 2015
Tempero Arroz		32.076 mg/100 g	1,3% ao ano até 2015
Demais Temperos		21.775 mg/100 g	4,3% ao ano até 2015
Margarina Vegetal		715 mg//100 g	19% ao ano até 2015
Cereais Matinais		418 mg/100 g	7,5% ao ano até 2013 e 15% até 2015
Requeijão Cremoso		541 mg/100 g	63,2% em 4 anos até 2016
Queijo Muçarela		512 mg/100 g	68% em 4 anos até 2016
Sopa Instantânea		330 mg/100 g	19,5% em 4 anos até 2016
4ª Etapa	Sopas prontas para consumo e para cozimento	327 mg/100 g	33,2% em 4 anos até 2016
	Empanados	650 mg/100 g	54,8% em 4 anos até 2017
	Hamburguer	740 mg/100 g	59% em 4 anos até 2017
	Linguiça cozida temperatura ambiente	1.500 mg/100 g	27,9% em 4 anos até 2017
	Liguiça cozida sob refrigeração	1.200 mg/100 g	33,9% em 4 anos até 2017
	Linguiça Frescal	970 mg/100 g	42% em 4 anos até 2017
	Salsichas	1.120 mg/100 g	29,8% em 4 anos até 2017
	Mortadela sob refrigeração	1.180 mg/100 g	26,6% em 4 anos até 2017
	Mortadela mantida à temperatura ambiente	1.350 mg/100 g	16% em 4 anos até 2017
	Presuntaria	1.160 mg/100 g	35,7% em 4 anos até 2017

da Indústria de Alimentos (Abia) esperam evitar a adição de 28,5 mil toneladas de sódio²⁹.

Apesar da proposta ser considerada um avanço no controle do consumo de sódio, alguns profissionais não acreditam que tal política terá resultados expressivos na saúde humana. De um lado, a indústria alega que já estava reduzindo, gradativamente, a quantidade de sódio dos produtos. Por outro lado, especialistas afirmam que da maneira como as metas foram estabelecidas houve um favorecimento para a indústria, porque, primeiro, o acordo é voluntário, então as empresas podem ou não aderir a ele e, segundo, porque o estabelecimento das metas, tal como foi feito, fez com que grande parte dos produtos já estivesse adequada ao acordo. Sendo assim, a proposta de reduzir o consumo do sódio não significa a implicação direta na redução do sódio dos produtos.

Considerações finais

Apesar da crescente demanda em termos de redução de sódio na dieta, ainda são controversas as informações disponíveis na literatura científica quanto ao impacto desta redução sobre as características sensoriais de matrizes complexas que são os alimentos processados e ultraprocessados.

A implementação do plano de metas, envolvendo em conjunto, setores público e privado, reforça o compromisso da sociedade com a redução do consumo de sódio

Neste sentido, as iniciativas na área de Educação Alimentar e Nutricional nas ações políticas para redução do consumo de sódio devem ser valorizadas de modo que as ações educativas façam parte de um contexto mais amplo de promoção da saúde, o que irá interferir na transformação duradoura de hábitos alimentares das populações de risco.

Referências

1. Programa nacional de controle dos distúrbios por deficiência de iodo (PNCCDI-MS). Combate à deficiência de iodo no Brasil. Available from: <http://www.lats.org/idd/IODO.asp>
2. Sarno F, et al. Estimativa de consumo de sódio pela população brasileira, 2008-2009. *Revista Saúde Pública*. 2013;47(3):571-8.
3. World Health Organization – WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO), 2012.
4. Passarelli JRO, de Sousa MG, Amodeo C. Fluxograma na abordagem diagnóstica da hipertensão resistente. *Rev Bras Hipertens*. 2009;16(1):S7-S9.
5. Nilson EAF, Jaime PC, Resende D de O.. Iniciativas desenvolvidas no Brasil para a redução do teor de sódio em alimentos processados. *Rev Panam Salud Publica*. 2012;32(4):287-92.
6. Organização Mundial da Saúde – OMS. 5th Report on the World Nutrition Situation. Nutrition for improved development outcomes. Anexo 7: Prevalence of iodine deficiency, 2004.
7. Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. *Nutrição moderna na saúde e na doença*. 10ª. Ed. São Paulo: Manole; 2009.
8. Ferrannini E. Is insulin resistance the cause of the metabolic syndrome? *Ann Med*. 2006;38(1):42-51.
9. Miranda PJ, De Fronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic Syndrome: Definition, Pathophysiology and Mechanisms. *AM Heart J*. 2005;149(1):33-45.
10. Zhao SJ, Ye Y, Sun FJ, Tian EJ, Chen ZP. The impact of dietary iodine intake on lipid metabolism in mice. *Biol Trace Elem Res*. 2011;142(3):581-8.
11. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2011;142(3):581-8.
12. Organização Mundial da Saúde – OMS. Estratégia global em alimentação saudável, atividade física e saúde. 57ª Assembleia Mundial de Saúde, 25 maio 2004.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 156 p.
14. Bannwart GCMC, Silva MEP, Vidal G. Redução de sódio em alimentos: panorama atual e impactos tecnológicos, sensoriais e de saúde pública. *Nutrire*. 2014;39(3):348-65.
15. Mattes RD. The taste for salt in humans. *Am J Clin Nutr*. 1997;69(2):S692-7.
16. Busch J, Feunekes G, Hauer B, den Hoed W. Salt reduction and the consumer perspective. *New Food Magazine*. 2010;2:36-9.
17. Dotsh M, Busch J, Batenburg M, Liem G, Tareilus E, Mueller R, et al. Strategies to reduce sodium consumption: a food industry perspective. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2009;49(10):841-51.
18. Cobcroft M, Tikellis K, Busch JLHC. Salt reduction: a technical overview. *Food Australia*. 2008;60(3):83-6.

19. Liem DG, Miremadi F, Keast RS. Reducing sodium in foods: the effect on flavour. *Nutrients*. 2011;3(6):694-711.
20. Sofos JN. Effects of reduced salt (NaCl) levels on sensory and instrumental evaluation of frankfurters. *J Food Sci*. 1983;48:1692-9.
21. Hutton T. Sodium Technological functions of salt in the manufacturing of food and drink products. *Br Food J*. 2002;104(2):126-52.
22. Hui YH. Meat Curing Technolog. In: Hui YH, Nip WN, Rogers RW, Young OA. *Meat Science and Applications*. New York: Marcel Dekker, 2001.
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Portaria RDC n.90, de 18 de outubro de 2000. Aprova regulamento técnico para fixação de identidade e qualidade do pão. Available from: <http://www.anvisa.gov.br/alimentos/legis/especifica/regutec.htm>
24. Fernandes V, Limpo V, Gonçalves L, Pedrosa F, Diniz C. Guia Técnico – Indústria de Laticínios. Instituto Nacional de Engenharia e Tecnologia Industrial, Lisboa. 2001.
25. Fox P, McSweeney PLH. *Fundamentals of Cheese Science – 3rd edition*. Elsevier, Madison. 2004.
26. Souza VG, Mano SB, Pardi HS. Avaliação Comparativa de Metodologias Para Determinação de Umidade em Produtos Salgados Secos (Charque e Bacalhau). *Rev Hig Alim*. 2000;14(78/79):55-8.
27. Associação Brasileira das Indústrias de Alimentação – ABIA. Redução do Consumo de Sal/Sódio na Dieta da População Brasileira. Mimeo. 2010.
28. Monteiro CA, Levy RB, Claro RM, de Castro IR, Cannon G. Increasing consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health: evidence from Brazil. *Public Health Nutr*. 2011;14(1):5-13.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Geral de Alimentação e Nutrição (CGAN). Sódio. Available from: <http://nutricao.saude.gov.br/sodio.php>
30. Diário Oficial da União - Termo de Compromisso entre o MS, ANVISA, ABIA, ABINA, ABITRIGO, ABIP, com a finalidade de estabelecer o monitoramento da redução do teor de sódio em alimentos processados. DOU, seção 3, pág. 124. 26 dez 2011.
31. Brasil. Ministério da Saúde - Agência saúde. Saúde e Abia fecham acordo para reduzir sódio em carnes e laticínios. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/14106/785/saude-e-abia-fecham-acordo-para-reduzir-sodio-em-carnes-e-laticinios.html>

Papel da microbiota gastrointestinal sobre a hipertensão e o impacto da modulação dietética

Role of gastrointestinal microbiota in hypertension and the impact of dietary modulation

Ana Luísa Kremer Faller

Departamento de Nutrição e Dietética, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Resumo

Atualmente, desequilíbrios na microbiota intestinal estão sendo associados a doenças crônicas não-transmissíveis, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS). A relação entre dieta-microbiota pode influenciar fatores regulatórios da pressão arterial, como a produção endógena de óxido nítrico a partir de nitrato inorgânico, ativação de receptores intestinais (GPR41 e Olfr78) por ácidos graxos de cadeia curta oriundos da fermentação colônica de fibra dietética e modulação da inflamação via lipopolissacarídeo. Estudos em humanos demonstram efeito benéfico do consumo de probióticos, em especial sob a forma de produtos lácteos fermentados, sobre a pressão sistólica e diastólica. Este efeito seria mais pronunciado pela associação da ação dos microrganismos com os peptídios ativos gerados durante o processo fermentativo. A modulação da microbiota intestinal é promissora como coadjuvante no tratamento da HAS, porém cepas e doses adotadas na prática clínica ainda precisam ser estabelecidas.

Palavras-chave

microbiota; lactobacillus; bifidobacterium; hipertensão; iogurte.

Abstract

Recently, misbalances in gut microbiota have been associated with chronic non-communicable diseases, such as systemic arterial hypertension (SAH). The relation between diet-microbiota can influence different aspects of pressure control, such as endogenous production of nitric oxide from dietary inorganic nitrate, activation of intestinal receptors (GPR41 and Olfr78) by short-chain fatty acids from colonic fermentation of dietary fiber and inflammation modulation by lipopolysaccharide. Human studies show beneficial effect of probiotic consumption, especially as fermented dairy products, in both systolic and diastolic pressures. This effect would be more pronounced due to an association between activities from the microorganisms and bioactive peptides generated during fermentation. Gut microbiota modulation is a promising adjunctive to hypertension conventional treatment, but strains and dose to be used in clinical practice still have to be established.

Keywords

microbiota; lactobacillus; bifidobacterium; hypertension; yogurt.

Introdução

O corpo humano apresenta trilhões de microrganismos que habitam o tecido epitelial, cavidade oral, trato genitourinário e em especial o trato gastrointestinal (TGI). A microbiota intestinal do adulto é composta majoritariamente pelos filos Firmicutes e Bacteroidetes, além de Actinobacteria e Proteobacteria numa menor proporção¹. A colonização do TGI inicia-se no momento do parto e sofre influência de diversos fatores ao longo do crescimento do indivíduo, como o tipo de parto, alimentação do lactente (aleitamento materno ou fórmula), dieta ao longo da vida além de fatores de estilo de vida como consumo de álcool, medicamentos, exercício físico e fumo²⁻⁴. Dessa forma, a microbiota intestinal está em constante adaptação e sua modificação tanto em termos quantitativos como qualitativos dos microrganismos, pode ter efeito fisiológico, imunológico e metabólico impactando a relação saúde-doença⁵.

A associação entre o desequilíbrio da microbiota intestinal, também chamado de disbiose, e doenças inflamatórias intestinais, diarreia e atopias já é conhecida a décadas⁵. No entanto, recentemente, tem-se traçado um paralelo entre disbiose e doenças crônicas, como obesidade, resistência insulínica e doenças cardiovasculares (DCV)⁶. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um fator de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, doença cerebrovascular, doença renal crônica dentre outras, havendo aumento progressivo da mortalidade por DCV com pressão arterial (PA) superior a 115/75 mmHg⁷.

A regulação da PA depende de mecanismos associados, ou não, à função renal onde alterações nas funções regulató-

rias dos estímulos natriuréticos e antinatriuréticos contribuem para o desenvolvimento da HAS. As vias antinatriuréticas incluem o sistema nervoso simpático e parasimpático, o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) e a ação da endotelina sobre o receptor de endotelina tipo A. De forma contrarregulatória, o sistema renal dopaminérgico exerce efeito natriurético⁸. Trabalhos recentes com modelos experimentais têm demonstrado a participação da microbiota gastrointestinal sobre diferentes mecanismos de regulação pressórica.

Impacto da microbiota sobre a hipertensão arterial sistêmica

A microbiota que habita a cavidade oral pode, ainda de forma precoce, contribuir para a regulação da PA. Hortaliças presentes na dieta, em especial hortaliças folhosas verde escuro, são fontes de nitrato inorgânico (NO_3^-). Ao consumir estes alimentos, o nitrato é absorvido pelas células intestinais e levado pela circulação às glândulas salivares, onde é secretado junto à saliva e entra em contato com bactérias da mucosa oral. Estas bactérias, em especial *Veillonella* e *Actinomyces*, são capazes de converter o nitrato a nitrito (NO_2^-), que é novamente deglutido, sendo esta uma etapa crucial para produção local de óxido nítrico (NO), ainda no estômago, ou sua produção periférica na circulação sanguínea e outros tecidos corporais⁹. Dessa forma, o consumo de hortaliças folhosas está associado a maiores concentrações séricas de nitrito e menor PA sistólica e diastólica. No entanto, este efeito não é observado quando os indivíduos fazem uso, por exemplo, de enxaguante bucal antes do consumo dos alimentos, evidenciando a importância e participação da microbiota oral na produção de NO¹⁰.

Já no intestino delgado e, especialmente, no intestino grosso, a ação de bactérias intestinais sobre componentes não digeríveis da dieta, como fibras dietéticas, pode novamente contribuir para a regulação da PA. Fibras dietéticas correspondem a polissacarídeos que escapam a digestão enzimática humana; porém, são passíveis da ação de enzimas microbianas, gerando ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como acetato, butirato e propionato. Estes AGCC podem ativar receptores acoplados a proteína G (GPR), como o GPR43 (receptor de ácido graxo livre 2), além do receptor olfatório 78 (Olf78). A ativação do GPR43 apresenta ação vasodilatadora, ao passo que a ativação via Olf78 induz a liberação de renina^{11,12}. A ingestão de fibra e a composição da microbiota podem, portanto, contribuir, mesmo que indiretamente, na regulação da PA via sinalização doTGI.

Por fim, sabe-se que há estreita relação entre HAS e inflamação crônica. Uma das causas da inflamação crônica pode ser a alteração quantitativa e qualitativa da população de bactérias intestinais, em especial relacionadas ao aumento na razão entre firmicutes/bacteroidetes. O aumento de bactérias gram-negativas, que apresentam em sua membrana externa lipopolissacarídeos (LPS), pode resultar em um processo de endotoxemia com reflexos sistêmicos. A razão entre estes dois filos, portanto, vem sendo utilizada como marcador para diversas alterações clínicas, como obesidade e resistência insulínica, e já foi demonstrado em modelo experimental de ratos espontaneamente hipertensos¹³. A alteração na razão firmicutes/bacteroidetes foi acompanhada ainda da menor produção de acetato e butirato. O mesmo padrão de disbiose foi também observado

em uma pequena coorte de indivíduos hipertensos, sugerindo que a modulação dietética da microbiota pode ser utilizada como estratégia terapêutica no controle da HAS¹⁴.

Modulação da microbiota e impacto sobre a hipertensão arterial sistêmica

Consumo de produtos fermentados

A pressão arterial é regulada por diversos mecanismos fisiológicos e bioquímicos como citado anteriormente. Dentre eles, se destaca o sistema RAA, que regula não somente a PA, mas o balanço de fluidos e eletrólitos. A renina é responsável pela hidrólise do angiotensinogênio plasmático em angiotensina I, forma inativa, que após ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), gera angiotensina II, com alta capacidade vasoconstritora. Ao mesmo tempo, a ECA é capaz de inibir a bradicinina, de ação vasodilatadora, de forma que inibidores da ECA tem sido utilizados como terapias hipotensoras¹⁵.

Dentre os inibidores de ECA estão peptídeos bioativos. Estes peptídeos obtidos de produtos como queijo, leite e iogurtes, não apresentam ação inibitória quando presentes em suas proteínas nativas, apenas após sua liberação pela ação da fermentação microbiana destes alimentos. Bactérias adicionadas tradicionalmente ao preparo de queijos e iogurtes apresentam enzimas com ação proteolítica levando a degradação parcial da caseína e podendo gerar peptídeos com ação hipotensora, como aqueles formados por valina-prolina-prolina (VPP) e isoleucina-prolina-prolina (IPP)^{16,17}.

Dessa forma, o consumo de produtos fermentados tem sido considerado uma estratégia para o controle da HAS. No entanto, não são todos os micro-organismos que expressam enzimas capazes de gerar tais peptídios, sendo as cepas *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus acidophilus* as com maior atividade a partir de estudos *in vitro*^{16,18}. Ramchandran e Shah¹⁹ avaliaram o impacto do consumo de leite (grupo controle), iogurte e iogurte com bactéria probiótica em modelo de ratos hipertensos¹⁹. O iogurte tradicional foi composto de cultura *starter* com *S. thermophilus* 1275 e *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus* 1368, enquanto o iogurte probiótico foi desenvolvido com as mesmas culturas *starter* acrescido das cepas probióticas *L. acidophilus* 4461, *L. casei* 15286, e *B. longum* 5022. Após oito semanas de consumo, a PA sistólica dos ratos que consumiram iogurte reduziu 3,7% e a diastólica 2,7% em relação ao controle. No entanto, a redução da PA sistólica e diastólica foi mais expressiva no grupo com iogurte probiótico, com diminuição de 30 e 44%, respectivamente, em relação ao controle. O resultado se mostrou de acordo com o percentual de inibição da ECA avaliada *in vitro*, de 26,47% para a dieta suplementada com iogurte e de 36,04% para a dieta com iogurte probiótico, mostrando a necessidade da identificação de cepas adequadas capazes de gerar peptídios com ação hipotensora¹⁹.

No Brasil, Lollo et al.²⁰ demonstraram que o consumo de queijo tipo Minas acrescido de probiótico, *Lactobacillus acidophilus* LA 14 e *Bifidobacterium longum* em adição a cultura láctica *Lactococcus lactis* R-704 também apresentou efeito hipotensivo²⁰. Ratos Wistar consumiram 20 g ao dia de queijo tipo Minas tradicional ou com probiótico por 15 dias. Após este período, os animais

apresentaram redução significativa da PA sistólica e diastólica, e menor aumento da massa cardíaca comparado com o queijo tradicional e a dieta controle, sugerindo um efeito positivo do consumo regular do produto fermentado probiótico. Mais recentemente, Ahrén e colaboradores testaram o efeito anti-hipertensivo do consumo de produto fermentado não lácteo em ratos, utilizando como modelo mirtilo fermentado com *Lactobacillus plantarum* DSM 15313. O consumo de 2 g ao dia de mirtilo fermentado amenizou a hipertensão induzida pela ingestão de Ng-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME)²¹.

Se a magnitude dos efeitos observados em modelos animais se reproduz em humanos ainda não está claro, porém o consumo de alimentos fermentados parece exercer algum efeito positivo. Dong e colaboradores²² avaliaram em meta-análise treze estudos relacionados ao consumo de leite fermentado sobre a HAS²². Os trabalhos selecionados pelos autores apresentaram duração variável, de 4 a 24 semanas, tendo como mediana 8 semanas de intervenção e consumo diário de 100 a 450 g de leite fermentado.

Após meta-análise, os autores constataram que o consumo de leite fermentado foi capaz de promover redução média de 3,0 mmHg na PA sistólica e de 1 mmHg na PA diastólica, sendo o efeito mais pronunciado em indivíduos hipertensos que normotensos. Em acréscimo, os autores destacam a influência da variação interindividual e geográfica entre os estudos, uma vez que os efeitos foram mais pronunciados na população japonesa em comparação à população europeia. As diferenças podem ter como base o diferente padrão dietético, havendo menor consumo de laticínios por países orientais, além de diferenças na composição da microbiota intestinal por fatores de estilo de

vida²². Apesar da redução da PA ser modesta em humanos, quando associada a outras condutas como menor ingestão de sódio na dieta e/ou uso de medicamentos hipotensores, pode trazer benefícios à saúde cardiovascular.

Consumo de probióticos

O consumo de alimentos fermentados, como leite ou iogurte, sempre foi o veículo tradicional da ingestão de micro-organismos pela dieta. No entanto, outras matrizes, como produtos não lácteos, e em especial suplementos nutricionais têm sido uma alternativa para a administração de probióticos em estudos clínicos. A sobrevivência de cada espécie probiótica à passagem pelo TGI pode ser influenciada de forma distinta pela matriz na qual se encontram. A espécie *Lactobacilli*, por exemplo, parece menos sensível às diferentes formas de administração (queijo, iogurte ou suplemento encapsulado), não havendo grande diferença na contagem fecal entre as três matrizes. No entanto, a contagem fecal de propionibactéria e bifidobactéria parece ser reduzida quando administradas sob a forma de queijo em comparação ao iogurte e suplemento encapsulado²³.

Dessa forma, as diferentes formas de administração utilizadas nos estudos de intervenção, e seu consequente impacto sobre a sobrevivência das espécies, pode contribuir para as variações observadas nos estudos com humanos (Tabela 1). Em recente revisão sistemática com meta-análise, incluindo 9 estudos de intervenção, foi observado um efeito positivo do consumo de probióticos sobre a PA, com redução da pressão sistólica em 3,56 e de 2,38 mmHg na pressão diastólica. Analisando os subgrupos, os efeitos foram mais pronunciados nos

estudos que utilizaram produtos lácteos fermentados, sete dos nove trabalhos incluídos²⁴. A diferença observada pode ser em função da matriz utilizada, que garante maior sobrevivência a algumas espécies, mas também pela ação conjunta com peptídios bioativos, o que não ocorre em produtos fermentados não lácteos ou em suplementos encapsulados. No entanto, os poucos estudos de intervenção utilizando estas matrizes não lácteas pode dificultar conclusões sobre a melhor forma de consumo de probióticos para melhora da HAS. A duração e dose utilizadas nas intervenções em humanos parecem também influenciar os resultados. O impacto do consumo de probióticos sobre a PA parece ser significativo quando ofertado por mais de oito semanas e com doses diárias acima de 10^{11} unidades formadoras de colônia (UFC). Em acréscimo, a literatura sugere uma maior magnitude na redução da PA quando mais de uma espécie é administrada simultaneamente²⁴.

Considerações finais

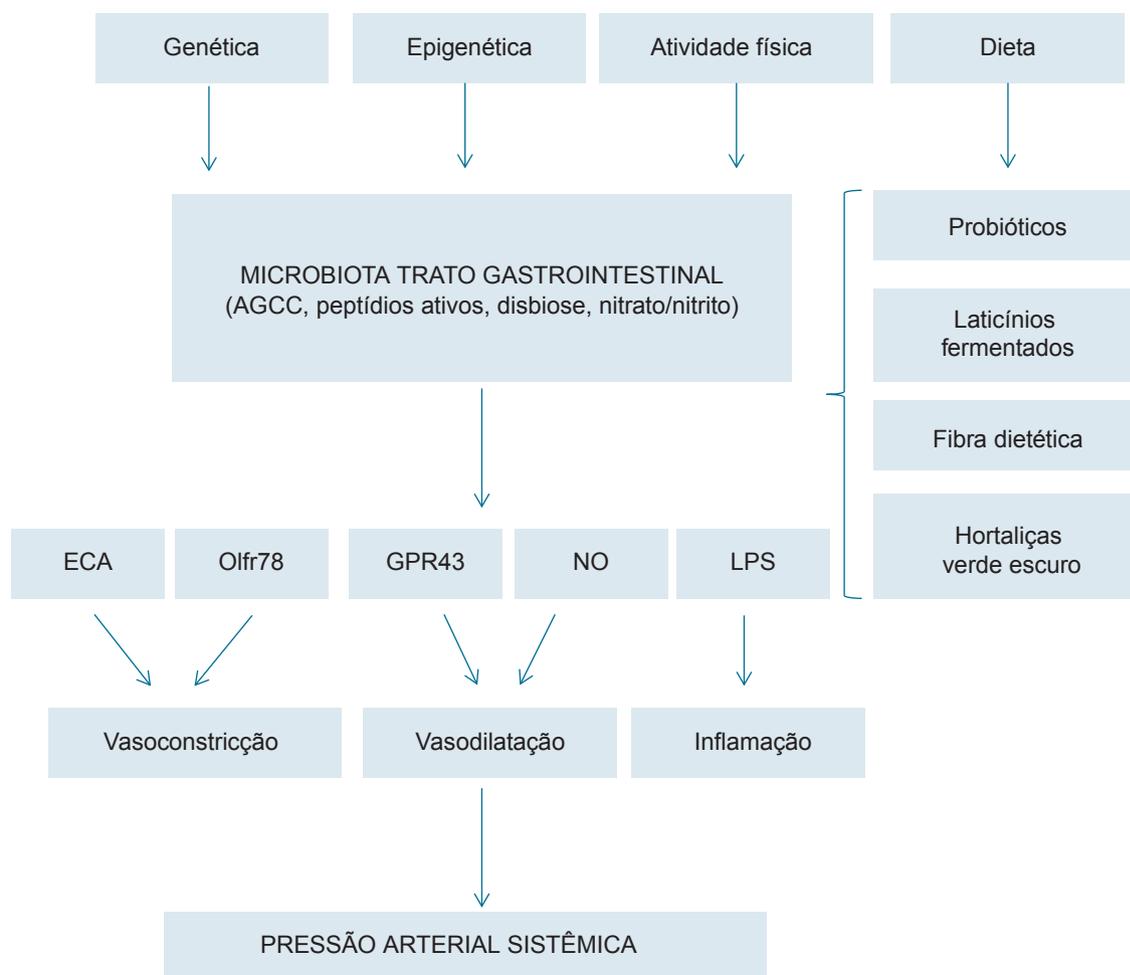
A microbiota do trato gastrointestinal parece influenciar na regulação da pressão arterial sistêmica. Diferentes fatores dietéticos podem contribuir para o equilíbrio da microbiota intestinal podendo assim impactar o quadro de hipertensão. A modulação da microbiota pela dieta pode exercer efeito coadjuvante no tratamento da hipertensão, tanto pelo consumo de frutas e hortaliças, como moduladores indiretos da microbiota, como pelo consumo de bebidas fermentadas que fornecem peptídios bioativos associados aos microrganismos probióticos em si (Figura 1). Apesar de promissor, o consumo de probióticos, suas espécies e combinações, assim como a dose diária a ser administrada na prática clínica ainda precisam ser estabelecidos.

Tabela 1.

Efeito do Consumo de Microrganismos Probióticos sobre a Pressão Arterial em Humanos

Autores	Desenho	Matriz alimentar	Participantes	Cepa	Dose (UFC)	Duração (semanas)	Efeitos observados
Produtos lácteos							
Agerholm-Larsen et al. ²⁵	DG; PC	logurte (450 mL/d)	Sobrepeso/obesidade	<i>Enterococcus faecium</i> ; <i>S. thermophilus</i>	4,7 x 10 ¹¹	8	PAS (-2,2±1,9) PAD (-1,5±1,3)
Chang et al. ²⁶	DC, PC	logurte (300mL/d)	Saudáveis	<i>S. thermophilus</i> , <i>L. Acidophilus</i> , <i>B. infantis</i>	4,8 x 10 ¹²	8	PAS (0,91±10,9) PAD (-0,43±10,0)
Hata et al. ²⁷	PC	Leite fermentado (100mL/d)	Hipertensos	<i>L. helveticus</i> , <i>S. cerevisiae</i>	7,0 x 10 ¹⁰	8	PAS (-4,4±3,6) PAD (-2,2±1,9)
Savard et al. ²⁸	DC, PC	logurte (100g/d)	Saudáveis	<i>B. animalis lactis</i> , <i>L. acidophilus</i>	10 ⁹	4	PAS (-0,8±8,4) PAD (1,3±6,5)
Sharafedinov et al. ²⁹	DC, PC	Queijo (50g/d)	Síndrome metabólica	<i>L. plantarum</i>	7,5 x 10 ¹²	3	PAS (-11,4±1,8) PAD (-3,5±1,0)
Inoue et al. ³⁰	PC, single	Leite fermentado (100mL/d)	Hipertensão leve	<i>L. casei</i> Shirota, <i>L. lactis</i> YIT 2027	ni	12	PAS (-17,4±4,3) PAD (-7,2±5,7)
Seppo et al. ³¹	DC, PC	Leite fermentado (150mL/d)	Hipertensão	<i>L. helveticus</i>	ni	21	PAS (-6,7±3,0) PAD (-3,6±1,9)
Mizushima et al. ³²	DC, PC	Leite fermentado (160g/d)	Hipertensão leve	<i>L. helveticus</i> , <i>S. cerevisiae</i>	ni	4	PAS (-5,2) PAD (-2,0)
Tuomilehto et al. ³³	DC, PC, CO	Leite fermentado (150mL/d)	Hipertensão leve	<i>L. helveticus</i>	ni	10	PAS (-11,2) PAD (-8,1)
Jauhiainen et al. ³⁴		Leite fermentado (300mL/d)	Hipertensão	<i>L. helveticus</i>	ni	10	PAS (-4,7) PAD (-2,7)
Jones et al. ³⁵	DC, PC	logurte	Hipercolesterolemia	<i>L. reuteri</i>	5,8 x 10 ⁹	6	PAS (-3,07±12,3) PAD (-1,18±7,51)
Kawase et al. ³⁶	Single-blind	Leite	Saudáveis	<i>L. casei</i> , <i>S. thermophilus</i>	1,7 x 10 ¹¹	8	PAS (1±8)
Produto não-lácteo							
Naruszewicz et al. ³⁷	DC, PC	Bebida não-láctea	Saudáveis fumantes	<i>L. plantarum</i>	2,0 x 10 ¹⁰	6	PAS (-2±16) PAD (-4±15)
Suplemento probiótico							
Jones et al. ³⁵	DC, PC	Cápsulas	Hipercolesterolemia	<i>L. reuteri</i>	5,8 x 10 ⁹	9	PAS (-1,18±11,4) PAD (-0,16±5,16)

UFC: unidades formadoras de colônia; DC: duplo-cego; PC: placebo controlado; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; ni: não informado pelos autores



AGCC: ácidos graxos de cadeia curta; ECA: enzima conversora de angiotensina; Olf78: receptor olfatório 78; GPR41: receptores acoplados a proteína G; NO: óxido nítrico; LPS: lipopolissacarídeo.

Figura 1.

Mecanismos associados a modulação da microbiota do trato gastrointestinal sobre a regulação da pressão arterial sistêmica.

Referências

1. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65.
2. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-63.
3. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011;334(6052):105-8.
4. Petriz BA, Castro AP, Almeida JA, Gomes CP, Fernandes GR, Kruger RH, et al. Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, nonobese and hypertensive rats. *BMC Genomics*. 2014;15:511.
5. Dalirnia EBM, Lee BH. New perspectives on probiotics in health and disease. *Food Sci Hum Welln*. 2015;4(2):56-65.
6. Ettinger G, MacDonald K, Reid G, Burton JPI. The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health. *Gut Microbes*. 2014;5(6):719-28.
7. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão, 2010. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(suppl.1):1-51.
8. Choi MR, Kouyoumdzian NM1, Rukavina Mikusic NL1, Kravetz MC1, Rosón MI1, Rodríguez Fernepin M, et al. Renal dopaminergic system: Pathophysiological implications and clinical perspectives. *World J Nephrol*. 2015 May 6;4(2):196-212.
9. Hyde ET, et al. Characterization of the rat oral microbiome and the effects of dietary nitrate. *Free Radic Biol Med*. 2014;77:249-57.

10. Bondonno CP, Luk B, Cron S, Kusic L, McCue T, Bauch T, et al. Antibacterial mouthwash blunts oral nitrate reduction and increases blood pressure in treated hypertensive men and women. *Am J Hypertens*. 2014;77:249-57.
11. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, Peterlin Z, Sipos A, Han J, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013;110(11):4410-5.
12. Pluznick JL. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation. *Gut Microbes*. 2014;5(2):202-7.
13. Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, Li E, Ahmari N, Carvajal JM, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*. 2015;65(6):1331-40.
14. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012;487(7408):477-81.
15. Te Ries L, van Esch JH, Roks AJ, van den Meiracker AH, Danser AH. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res*. 2015;116(6):960-75.
16. Fitzgerald RJ, Murray BA, Walsh DJ. Hypotensive peptides from milk proteins. *J Nutr*. 2004;134(4):980S-8S.
17. Korhonen H. Milk-derived bioactive peptides: From science to applications. *J Func Foods*. 2009;1:177-87.
18. Fitzgerald RJ, Murray BA. Bioactive peptides and lactic fermentations. *Int J Dairy Technol*. 2006;59:118-25.
19. Ramchandran L, Shah NP. Yogurt Can Beneficially Affect Blood Contributors of Cardiovascular Health Status in Hypertensive Rats. *J Food Sci*. 2011;76(4):H131-6.
20. Lollo PCB, Morato PN, Moura CS, Almada CN, Felicio TL, Asmerino EA, et al. Hypertension parameters are attenuated by the continuous consumption of probiotic Minas cheese. *Food Res Intern*. 2015;76:611-7.
21. Ahrén IL, Xu J, Önning G, Olsson C, Ahrné S, Molin G. Antihypertensive activity of blueberries fermented by *Lactobacillus plantarum* DSM 15313 and effects on the gut microbiota in healthy rats. *Clin Nutr*. 2015;34(4):719-26.
22. Dong JY, Szeto IM, Makinen K, Gao Q, Wang J, Qin LQ, et al. Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2013;110(7):1188-94.
23. Saxelin M, Lassig A, Karjalainen H, Tynkkynen S, Surakka A, Vapaatalo H, et al. Persistence of probiotic strains in the gastrointestinal tract when administered as capsules, yoghurt, or cheese. *Int J Food Microbiol*. 2010;144(2):293-300.
24. Khalesi S, Sun J, Buys N, Jayasinghe R. Effect of probiotics on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2014;64(4):897-903.
25. Agerholm-Larsen L, Raben A, Haulrik N, Hansen AS, Manders M, Astrup A. Effect of 8 week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(4):288-97.
26. Chang BJ, Park SU, Jang YS, Ko SH, Joo NM, Kim SI, Kim CH, et al. Effect of functional yogurt NY-YP901 in improving the trait of metabolic syndrome. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(11):1250-5.
27. Hata Y, Yamamoto M, Ohni M, Nakajima K, Nakamura Y, Takano T. A placebo controlled study of the effect of sour milk on blood pressure in hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(5):767-71.
28. Savard P, Lamarche B, Paradis ME, Thiboutot H, Laurin É, Roy D. Impact of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 and *Lactobacillus acidophilus* LA-5-containing yoghurt, on fecal bacterial counts of healthy adults. *Int J Food Microbiol*. 2011;149(1):50-7.
29. Sharafedinov KK, Plotnikova OA, Alexeeva RI, Sentsova TB, Songisepp E, Stsepetova J, et al. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients—a randomized double-blind placebo controlled pilot study. *Nutr J*. 2013;12:138.
30. Inoue K, Shirai T, Ochiai H, Kasao M, Hayakawa K, Kimura M, et al. Blood-pressure lowering effect of a novel fermented milk containing gamma-aminobutyric acid (GABA) in mild hypertensives. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(3):490-5.
31. Seppo L, Jauhiainen T, Poussa T, Korpela R. A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure-lowering effect in hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr*. 2003 Feb;77(2):326-30.
32. Mizushima S, Ohshige K, Watanabe J, Kimura M, Kadowaki T, Nakamura Y, et al. Randomized controlled trial of sour milk on blood pressure in borderline hypertensive men. *Am J Hypertens*. 2004;17(8):701-6.
33. Tuomilehto J, Lindström J, Hyyrynen J, Korpela R, Karhunen ML, Mikkola L, et al. Effect of ingesting sour milk fermented using *Lactobacillus helveticus* bacteria producing tripeptides on blood pressure in subjects with mild hypertension. *J Hum. Hypertens*. 2004;18(11):795-802.
34. Jauhiainen T, Rönneck M, Vapaatalo H, Wuolle K, Kautiainen H, Groop PH, et al. Long term intervention with *Lactobacillus helveticus* fermented milk reduces augmentation index in hypertensive subjects. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64(4):424-31.
35. Jones ML, Martoni CJ, Di Pietro E, Simon RR, Prakash S. Evaluation of clinical safety and tolerance of a *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 supplement capsule: a randomized control trial. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2012;63(2):313-20.
36. Kawase M, Hashimoto H, Hosoda M, Morita H, Hosono A. Effect of administration of fermented milk containing whey protein concentrate to rats and healthy men on serum lipids and blood pressure. *J Dairy Sci*. 2000;83(2):255-63.

Papel do nitrato dietético na hipertensão arterial

Role of dietary nitrate in hypertension

Jenifer Palma d'El-Rei

Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas, Departamento de Clínica Médica, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Ana Rosa Cunha

Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas, Departamento de Clínica Médica, UERJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Mario Fritsch Neves

Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas, Departamento de Clínica Médica, UERJ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Resumo

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. Hábitos alimentares inadequados apresentam-se também como fatores de risco na medida em que o consumo elevado de alimentos ricos em colesterol, lipídios e ácidos graxos saturados, somado ao baixo consumo de alimentos vegetais fontes de fibras, participam na etiologia das dislipidemias, obesidade, diabetes mellitus e HAS. Sendo assim, as intervenções nutricionais associadas a mudanças no estilo de vida são, por unanimidade, reconhecidas como estratégias importantes para a prevenção primária da HAS e como adjuvantes em terapias farmacológicas para reduzir o risco cardiovascular. Evidências epidemiológicas sugerem que o consumo de vegetais contribui para reduzir pressão arterial e o risco de doença cardiovascular. O plano alimentar *Dietary Approach to Stop Hypertension* (DASH) é um dos mais eficazes para a prevenção e gestão não farmacológica da hipertensão. Esta abordagem destaca a importância do aumento da ingestão de frutas e vegetais e recentes pesquisas sugerem que os efeitos benéficos do

Abstract

Systemic hypertension is a well established risk factor for development of cardiovascular disease. Poor eating habits are presented as well as risk factors in that high intake of foods rich in cholesterol, fat and saturated fatty acids, added to the low consumption of plant food sources of fiber, participate in the etiology of dyslipidemia, obesity, diabetes mellitus and hypertension. Thus, the nutritional interventions associated with changes in lifestyle are unanimously recognized as important strategies for primary prevention of hypertension and as adjuvants in pharmacological therapies to reduce cardiovascular risk. Epidemiologic evidence suggests that the consumption of vegetables contributes to reducing blood pressure and the risk of cardiovascular disease. The Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) eating plan is one of the most effective for the prevention and non-pharmacological management of hypertension. This approach highlights the importance of increased intake of fruits and vegetables and recent research suggests that the beneficial effects of the

Endereço para correspondência: Jenifer Palma d'El-Rei – Hospital Universitário Pedro Ernesto – Departamento de Clínica Médica – Avenida 28 de setembro, 77 sala 329 – Vila Isabel – CEP 20551-030 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: jeniferdelrei@gmail.com

Fonte de financiamento: nenhuma.

plano alimentar DASH na pressão arterial estão relacionados com o alto teor de nitrato inorgânico de alguns dos produtos alimentares incluídos no plano alimentar (por exemplo, folhas verdes e legumes de raiz). A beterraba, assim como outros alimentos vegetais fontes de nitrato, contabilizam aproximadamente de 60 a 80% da exposição de nitrato diário na população ocidental. Recentemente, o papel que esse ânion exerce na função biológica tem aumentado o interesse da comunidade científica. Nitrito e nitrato provenientes da dieta e da via L-arginina/óxido nítrico, participam da síntese de óxido nítrico. O aumento dos níveis de nitrito por meio da ingestão de nitrato parece ter efeitos benéficos de forma semelhante em muitas das mesmas configurações fisiológicas e clínicas. Vários ensaios clínicos estão sendo realizados para determinar o amplo potencial terapêutico de aumentar a biodisponibilidade do nitrito na saúde humana e doenças, incluindo estudos relacionados ao envelhecimento vascular. Em conclusão, o nitrato inorgânico proveniente da dieta parece representar uma terapia complementar promissora e de baixo custo para auxiliar no tratamento da hipertensão arterial e benéfica para a saúde cardiovascular.

Palavras-chave

hipertensão; endotélio; rigidez vascular; nitritos; nitratos; Beta vulgaris.

DASH eating plan in blood pressure are related to the high inorganic nitrate content of some food products included in the meal plan (eg, leafy greens and root vegetables). The beet and other food plant considered as nitrate sources account for approximately from 60 to 80% of the daily nitrate exposure in the western population. Recently, the role of this anion in biological function has increased the interest of the scientific community. Nitrite and nitrate from the diet, and from the L-arginine / nitric oxide via, participate in the synthesis of nitric oxide. The increased levels of nitrite by nitrate intake seem to have beneficial effects in a similar way in many of the same physiologic and clinical settings. Several clinical trials are being conducted to determine the broad therapeutic potential of increasing the bioavailability of nitrite in human health and disease, including studies related to vascular aging. In conclusion, the dietary inorganic nitrate seems to represent an inexpensive and a promising complementary therapy to aid in hypertension treatment with benefits for cardiovascular health.

Keywords

hypertension; endothelium; vascular stiffness; nitrites; nitrates; Beta vulgaris.

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). É a condição mais comum observada na atenção primária e associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais¹⁻³.

Inquéritos populacionais em cidades brasileiras nos últimos 20 anos apontaram

uma prevalência de HAS acima de 30% e com uma taxa de controle de aproximadamente 20%³⁻⁵.

Entre os fatores de risco para mortalidade por doença cardiovascular (DCV), a HAS explica 40% das mortes por acidente vascular encefálico (AVE) e 25% daquelas por doença arterial coronariana (DAC)⁶.

A PA é uma variável biológica, dinâmica dependente de muitos fatores. As células endoteliais do sistema vascular são responsáveis por muitas reações bioquímicas que mantêm a homeostase vascular e consequentemente, a PA⁷. O endotélio modula o tônus vascular, não só pela li-

beração de substâncias vasodilatadoras, mas também pela liberação de substâncias vasoconstritoras através da geração de prostanóides de endotelina, bem como através de conversão da angiotensina I (AI) em angiotensina II (AII) na superfície endotelial. Esses agentes vasoconstritores predominantemente agem localmente, mas podem também exercer alguns efeitos sistêmicos e têm um papel importante na regulação e remodelamento estrutural da artéria⁸. Quando a função do endotélio é normal, há um equilíbrio entre a produção destas substâncias, com uma tendência à vasodilatação⁹.

Alterações na função endotelial precedem as alterações morfológicas dos vasos sanguíneos e contribuem para o desenvolvimento de complicações clínicas das doenças cardiovasculares. Sendo assim, o início e o curso clínico de eventos cardiovasculares adversos dependem diretamente das alterações na biologia vascular e, nos últimos anos, se tornou claro que é o endotélio que promove a homeostasia vascular⁸.

A presença de disfunção endotelial nos vasos periféricos e coronários constitui um preditor independente de eventos cardiovasculares e representa um estágio precoce da DAC¹⁰. Sendo a disfunção um evento reversível, a detecção precoce pode ter implicações na terapêutica e no prognóstico dos pacientes^{11,12}. Desta forma, aumenta a necessidade de identificação de um perfil de risco cardiovascular mais individualizado, a fim de personalizar o tratamento¹³.

Pesquisas sugerem que os fatores de risco cardiovasculares podem causar comprometimento da função vasomotora coronariana de ambas as artérias epicárdicas e da microcirculação¹⁴⁻¹⁶, considerada uma etapa importante na aterogênese¹⁶. A avaliação da função vasomotora

da microcirculação coronariana, especialmente em pacientes sem DAC obstrutiva, pode, portanto, permitir a identificação dos pacientes nos estágios iniciais da aterosclerose coronariana e risco de eventos cardiovasculares. Esta avaliação requer equipamento especializado que é um procedimento invasivo e, portanto, não aplicável a grandes populações. No entanto, alterações na função endotelial do leito vascular coronário estão bem correlacionadas com as apresentadas nos vasos periféricos, incluindo a artéria braquial, femoral e carótida em indivíduos em risco para a aterosclerose e em pacientes com DAC¹⁷⁻²⁰.

As modalidades disponíveis para avaliação da função endotelial incluem métodos de natureza invasiva e não invasiva. A primeira classe de métodos engloba a avaliação da função microvascular epicárdica endotelial coronária, realizada através da angiografia coronária e da avaliação do fluxo sanguíneo obtido pela pletismografia de oclusão venosa. A segunda classe, não invasiva, engloba a dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial, análise da onda de pulso arterial e a tonometria de amplitude de pulso, além da medida do fluxo sanguíneo microvascular com fluxometria por laser Doppler. A dosagem de marcadores bioquímicos e bioensaios; medição de micropartículas endoteliais derivadas e as células progenitoras; e as medidas de glicocálice são métodos complementares na avaliação da função endotelial. A habilidade destes métodos para detectar a disfunção endotelial antes da manifestação da DCV, as torna atraentes ferramentas clínicas para a prevenção e reabilitação²¹.

Na década de 1990, a alta frequência de imagem ultrassonográfica da artéria braquial para avaliar a vasodilatação endotélio-dependente mediada pelo fluxo foi desenvolvida. A natureza não invasiva da

técnica permite medidas repetidas ao longo do tempo para estudar a eficácia de várias intervenções que podem afetar a saúde vascular¹⁸.

Este método não invasivo utiliza a ultrassonografia de alta resolução para medir o diâmetro da artéria braquial em resposta à hiperemia reativa¹⁷, que provoca aumento do fluxo sanguíneo e estresse de cisalhamento (*shear stress*), estimulando a liberação de óxido nítrico (NO) que pode ser quantificada como um indicador da função vasomotora¹⁸.

As imagens são obtidas por um aparelho de ultrassonografia bidimensional com Doppler colorido e espectral e transdutor linear com frequência de 10 MHz posicionado sobre a artéria braquial. O diâmetro basal da artéria braquial e o diâmetro pós-oclusão da artéria braquial são então medidos entre as interfaces íntima-luz ao final da diástole, sendo este último medido 30, 60 e 90 segundos após a liberação do fluxo, de modo a permitir que a DMF seja calculada como o percentual de aumento do diâmetro da artéria braquial pós-oclusão em relação aos seus valores basais (Figura 1).

Nitrato dietético e saúde cardiovascular

Os hábitos alimentares apresentam-se como fatores de risco para as doenças cardiovasculares na medida em que o consumo elevado de alimentos ricos em colesterol, lipídios e ácidos graxos saturados somados ao baixo consumo de alimentos vegetais fontes de fibras, participam na etiologia das dislipidemias, obesidade, diabetes mellitus e HAS²². Sendo assim, as intervenções nutricionais, associadas a mudanças no estilo de vida são, por unanimidade, reconhecidas como estratégias importantes para a prevenção primária da HAS e como adjuvantes em terapias farmacológicas para reduzir o risco cardiovascular²³.

Evidências epidemiológicas sugerem que o consumo de vegetais reduz PA e o risco de DCV²⁴⁻²⁶. O plano alimentar *Dietary Approach to Stop Hypertension* (DASH) é um dos mais eficazes para a prevenção e gestão não farmacológica da hipertensão¹⁰. A dieta destaca a importância de um aumento da ingestão de frutas e vegetais²⁷ e recentes pesquisas sugerem que os efeitos benéficos do plano alimen-

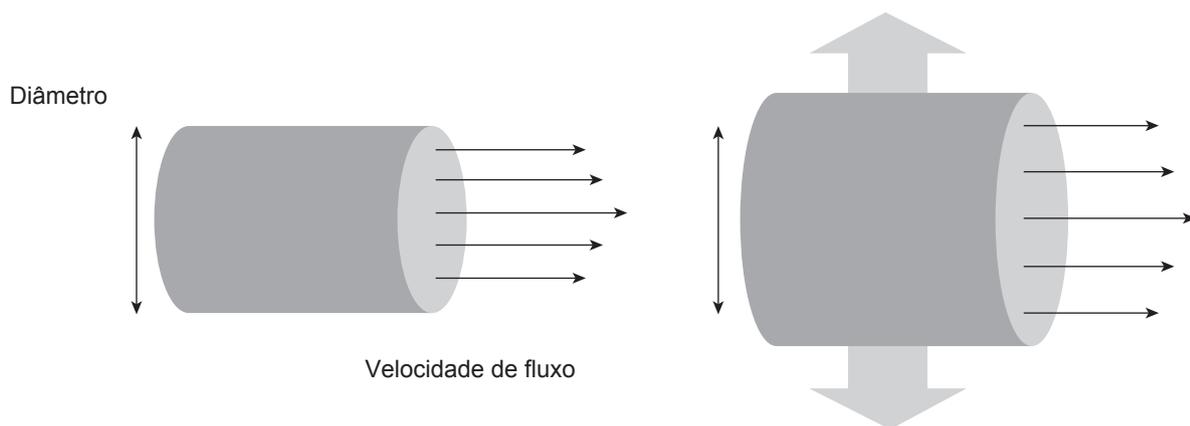


Figura 1.

Ilustração representativa da dilatação mediada pelo fluxo (DMF), em que há a medida do diâmetro da artéria braquial no estado basal e após a hiperemia reativa provocada pelo aumento do fluxo sanguíneo, após liberação da oclusão do vaso.

tar DASH na PA estão relacionados com o alto teor de nitrato inorgânico de alguns dos produtos alimentares incluídos no plano alimentar (por exemplo, folhas verdes e legumes de raiz)^{28,29}.

Dentre os alimentos fontes de nitrato, destacam-se o alface, a beterraba, acelga, rúcula e o espinafre, que possuem em torno de 250 mg/100 g de produto²⁸. Na Tabela 1, segue a classificação dos vegetais, de acordo com o teor de nitrato presente.

A beterraba é um legume particularmente rico em nitrato inorgânico que contém em média 2.056 mg de nitrato, no cultivo tradicional³⁰, e foi, por conseguinte, utilizado em vários estudos como uma estratégia nutricional para testar os efeitos da ingestão de nitrato inorgânico na PA³¹.

O nitrato (NO_3^-) e o nitrito (NO_2^-), presentes na beterraba e nos outros alimentos fontes, recentemente foram relacionados a benefícios cardiovasculares. No entanto, até há alguns anos, eram considerados compostos tóxicos desfavoráveis derivados da alimentação, pois estavam relacionados com o desenvolvimento de malignidades como, por exemplo, o câncer gástrico. Por isso, normas rigorosas a respeito dos níveis desses ânions inorgânicos são reguladas nos alimentos e também na água potável³².

A beterraba, assim como os outros alimentos vegetais fontes de nitrato, contabilizam aproximadamente de 60 a 80% da exposição de nitrato diário na população ocidental²⁸. O teor de nitrato nos vegetais pode ser influenciado por fatores relacionados à própria planta como variedade, espécie, maturidade e ao ambiente, como temperatura, intensidade de luz e carência de alguns nutrientes e uso de fertilizantes³³.

Estimativas internacionais indicam que o consumo de nitrato dietético seja em torno de 31 a 185 mg/dia na Europa e de 40 a 100 mg/dia nos Estados Unidos³⁴. A biodisponibilidade do nitrato dietético é de 100%³⁵. A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 1962, definiu um limite máximo para o consumo de NO_3^- dos alimentos. Uma ingestão diária aceitável é de 3,7 mg de NO_3^- / peso corporal (kg), o mesmo valor que é adotado pela Autoridade Européia para a Segurança dos Alimentos. Esse valor equivale a aproximadamente 300 mg/dia para um adulto com 80 kg³⁶. No entanto, não há evidências conclusivas de que a ingestão de nitrato seja carcinogênica em humanos. Pelo contrário, evidências epidemiológicas indicam que o consumo de vegetais reduz o risco de câncer³⁷.

Após a ingestão, o nitrato dietético aumenta sua concentração plasmática ra-

Tabela 1.

Classificação dos vegetais de acordo com a concentração de nitrato.

Conteúdo de nitrato (mg/100 g de alimento fresco)	Vegetais
Muito baixo: <20 mg	Aspargo, alho, cebola, feijão verde, pimenta, batata, batata doce, tomate e melancia
Baixo: 20<50 mg	Brócolis, cenoura, couve flor, chicória
Médio: 50<100 mg	Repolho, nabo, endro
Alto: 100<250 mg	Endívia, repolho chinês, erva doce, salsa, Alhoporó
Muito alto: >250 mg	Aipo, alface, beterraba, espinafre, rúcula, agrião

Adaptado de Hord, Tang e Bryan²⁸

pidamente, em aproximadamente 30 minutos, atingindo seu pico em 90 minutos. Em contraste, o aparecimento de nitrito na circulação é consideravelmente mais lento, atingindo seu pico em 2,5 a 3 horas. A maior parte, cerca de 75% do nitrato inorgânico absorvido, será excretado na urina e 25% do nitrato plasmático será excretado na saliva^{31,38}. O mecanismo exato deste efeito de concentração salivar é desconhecido, mas a consequência é o fornecimento de substrato para as nitrato redutases expressas por bactérias que colonizam a superfície dorsal da língua, resultando na redução de nitrato para nitrito. O nitrito então é deglutido, e no ambiente ácido do estômago é reduzido para NO. O nitrito remanescente é reabsorvido, indo para circulação novamente³⁹.

O NO e nitrito seguem pela circulação, onde, nos vasos de grande resistência, o nitrito remanescente será reduzido a NO, promovendo vasodilatação e consequentemente redução da pressão arterial³¹ (Figura 2).

Recentemente, o papel que esses dois ânions exercem na função biológica tem aumentado o interesse da comunidade científica. Tanto o NO_3^- e NO_2^- provenientes da dieta, quanto da via L-arginina/óxido nítrico, participam da síntese de NO⁴⁰.

Após a ingestão aguda de 500 mL de suco de beterraba é possível observar uma redução na pressão arterial sistólica em torno de 10 mmHg (após 2,5 horas) e uma redução em torno de 8 mmHg na pressão diastólica (após 3 horas), em indivíduos saudáveis. A redução na pressão arterial se manteve tendendo a níveis mais baixos até 24 h após a ingestão do suco. Os valores de maior redução de PA, se relacionaram com o pico de nitrito no plasma³¹.

Os efeitos na pressão arterial e na rigidez arterial de uma refeição rica em nitrato,

baseada no consumo de espinafre, também foram avaliados, por Liu et al., em 2013, em indivíduos saudáveis, em que o consumo de uma refeição rica em nitrato (cerca de 220 mg), proporcionou após 2 horas de consumo, um maior índice de elasticidade arterial, uma menor pressão de pulso e uma menor pressão arterial sistólica, quando comparada com uma refeição padrão, pobre em nitrato⁴¹.

Recentes estudos experimentais⁴²⁻⁴⁴ e clínicos têm demonstrado que o nitrato dietético proveniente da ingestão do suco de beterraba^{31,45}, do pão enriquecido com beterraba⁴⁶ ou de suplementos de nitrato inorgânico⁴⁷, têm efeito protetor contra

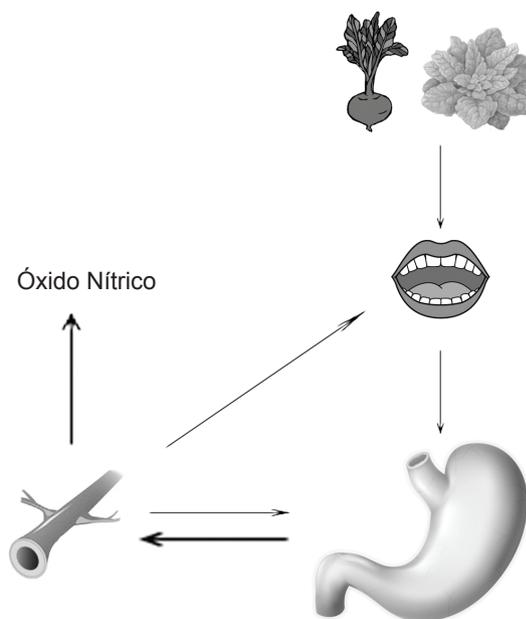


Figura 2.

Nitrato (representado pelas setas finas) ingerido a partir da dieta é deglutido e completamente absorvido no trato gastrointestinal superior. Cerca de 25% dessa quantidade é concentrada nas glândulas salivares e, ainda dentro da boca, é reduzido a nitrito por bactérias anaeróbias presentes na língua e novamente será deglutido. No estômago, o nitrito sofre redução ácida e é convertido a NO (representado pelas setas grossas) que terá ação vasodilatadora nos vasos sanguíneos.

DCV, devido redução da pressão arterial, inibição da agregação plaquetária e prevenção de disfunção endotelial.

Recentemente, Bondonno et al. demonstraram que a ingestão crônica de suco de beterraba (1 semana - 420 mg de nitrato/dia), não melhorou os níveis pressóricos de pacientes hipertensos tratados. Em um outro estudo realizado com idosos com sobrepeso, Jajja et al. encontraram uma redução média de 7 mmHg na PA sistólica, após 3 semanas de consumo de suco de beterraba (350 mg de nitrato/dia). Porém, quando

avaliada a pressão arterial durante 24 h pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), não houve mudança significativa nos níveis pressóricos. Ensaios clínicos também originaram informações a respeito da ação nos níveis pressóricos e na função vascular após ingestão de nitrato (Tabela 2).

Ainda não há um consenso oficial sobre os efeitos do nitrato inorgânico dietético sobre a pressão arterial, função endotelial e seus efeitos na saúde cardiovascular de uma forma geral, apesar dos estudos com resultados positivos.

Tabela 2.

Ensaios clínicos com a utilização de nitrato inorgânico dietético na saúde cardiovascular.

Referência	Amostra	Desenho e Duração do estudo	Dose de nitrato	Controle	Medida Vascular	Resultado
Kapil et al. (2015) ⁵¹	Hipertensos n=68 (34 tratados) 57 anos 144x88 mmHg	Crônico 4 semanas	450 mg (250 mL de suco de Beterraba)	Suco de Beterraba pobre em nitrato	VOP DMF PAS PAD	VOP ↓ 0,59 m/s DMF: ↑ 20% PAS ↓ 7 mmHg PAD ↓ 2,4 mmHg PAS _{24h} ↓ 7 mmHg PAD _{24h} ↓ 5mmHg
Bondonno et al. (2015) ⁵²	Hipertensos tratados n=27 63 anos 133x77 mmHg	Crônico 1 semana	420 mg (140 mL de suco de Beterraba)	Suco de Beterraba pobre em nitrato	PAS PAD	Sem efeito
Jajja et al. (2014) ⁵³	Idosos com sobrepeso n=24 63 anos	Crônico 3 semanas	± 350 mg (70 mL de suco de Beterraba)	Suco de groselha	PAS PAD	PAS ↓ 7mmHg PAS _{24h} , PAD _{24h} e PAD sem efeito
Gilchrist et al. (2013) ⁵⁴	DM2 n=27 67 anos 143x81 mmHg	Crônico 2 semanas	500 mg (250 mL de suco de Beterraba)	Suco de Beterraba pobre em nitrato	DMF	Sem efeito
Bondonno et al. (2012) ⁵⁵	Saudável n=30, 47 anos 112x68 mmHg	Agudo 0- 2h	190 mg (200 g de espinafre)	Leite de arroz	DMF	Aumento de 2% após 2h
Kapil et al. (2010) ⁵⁶	Saudáveis n=9, 25 anos 121x71 mmHg	Agudo 0-3h	375 mg (250 mL de suco de Beterraba)	Água Mineral	PAS PAD	PAS ↓ 5 mmHg após 3h PAD sem efeito
Webb et al. (2008) ³¹	Saudáveis n=14 26 anos 106x70 mmHg	Agudo 0-6h-24h	1437 mg (500 mL de suco de Beterraba)	Água Mineral	PAS PAD PAM	PAS ↓ 10 mmHg (pós 2,5h) PAD e PAM ↓ 8 mmHg (pós 3h)
Webb et al. (2008) ³¹	Saudável n=10 27 anos	Agudo 0 – 2h	1437 mg (500 mL de suco de Beterraba)	Água Mineral	DMF	Proteção contra isquemia de reperfusão, após 2h

VOP: velocidade da onda de pulso; DMF: dilatação mediada por fluxo; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média.

Muitas são as limitações presentes nos estudos, dentre as quais é possível citar a população estudada e o efeito que é dependente dos níveis basais de pressão arterial. Por isso, os efeitos provavelmente não serão os mesmos entre indivíduos saudáveis e hipertensos. Além disso, quando são avaliados pacientes hipertensos tratados, o uso de medicações como os antagonistas dos canais de cálcio sabidamente afetam a função endotelial e, conseqüentemente, podem interferir nas variáveis avaliadas. O tamanho amostral também é um fator limitante, pois é na maioria dos vezes pequeno, além de variar muito entre os ensaios.

Desde as investigações iniciais em voluntários saudáveis, os estudos conduzidos usando nitrato inorgânico e formulações com sais de nitrato apresentam resultados promissores em reduzir a pressão arterial, com doses de nitrato variando entre 155 a 1.484 mg/dia e com tempo de intervenção oscilando entre 1 e 15 dias, com reduções de aproximadamente 4 e 1 mmHg de PA sistólica e diastólica, respectivamente^{29,48}.

Em indivíduos hipertensos, a PA sistólica se manteve significativamente reduzida

em aproximadamente 8 mmHg até 24 horas após a intervenção, que se assemelha à redução proporcionada pela terapia medicamentosa (9 mmHg). Esta observação é importante por mostrar que a ingestão de uma única dose por dia poderia ser suficiente para alcançar benefícios na pressão arterial^{48,49}.

Estas melhorias na disfunção vascular e na pressão arterial com o uso do nitrito são mediadas por reduções no estresse oxidativo e inflamação. O aumento dos níveis de nitrito por meio da ingestão de nitrato parece ter efeitos benéficos de forma semelhante em muitas das mesmas configurações fisiológicas e clínicas. Vários ensaios clínicos estão sendo realizados para determinar o amplo potencial terapêutico de aumentar a biodisponibilidade do nitrito na saúde humana e doenças, incluindo estudos relacionados ao envelhecimento vascular⁵⁰.

Em conclusão, o nitrato inorgânico proveniente da dieta parece representar uma terapia complementar promissora e de baixo custo para auxiliar no tratamento da hipertensão arterial e benéfica para a saúde cardiovascular.

Referências

1. Malta DC, Moura L, Souza FM, Rocha FM, Fernandes FM. Doenças crônicas não transmissíveis: mortalidade e fatores de risco no Brasil, 1990 a 2006. In: Ministério da Saúde. Saúde Brasil 2008 Ministério da Saúde 2009, 2009: p. 337-62.
2. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507-20.
3. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 suppl.1):I-III.
4. Rosário TM, Scala LCNS, França GVA, Pereira MRG, Jardim PCBV. Prevalência, controle e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em Nobres, MT. *Arq Bras Card*. 2009;93: 672-8
5. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens*. 2009;27(5):963-75.
6. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ; Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension*. 2003;41(6):1178-9.
7. Contreras F, Rivera M, Vásquez J, De la Parte MA, Velasco M. Endothelial dysfunction in arterial hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000;14(Suppl 1):S20-5.
8. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Rabelink, Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-95.
9. Bahia L, de Aguiar LG, Villela NR, Bottino D, Bouskela E. The endothelium in the metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):291-303.
10. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM, et al., Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2006;47(2):296-308.

11. Rossen JD. Endothelial dysfunction in microvascular angina. *N Engl J Med.* 1993;29(23):1739; author reply 1740.
12. Bonetti PO, Pumper GM, Higan ST, Holmes DR Jr, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(11):2137-41.
13. Ganz P, Hsue PY. Individualized approach to the management of coronary heart disease: identifying the nonresponders before it is too late. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(4):331-3.
14. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(4):833-43.
15. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, et al., Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J.* 2010;31(9):1142-8.
16. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;362(6423):801-9.
17. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrang D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1995;75(6):71B-4B.
18. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-65.
19. Kuvin JT, Patel AR, Karas RH. Karas, Need for standardization of noninvasive assessment of vascular endothelial function. *Am Heart J.* 2001;141(3):327-8.
20. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Rand WM, Udelson JE, et al., Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1843-9.
21. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(6):775-89.
22. Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JA, Champagne CM, et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(2):287-331.
23. Savica V, Bellinghieri G, Kopple JD. The effect of nutrition on blood pressure. *Annu Rev Nutr.* 2010;30:365-401.
24. Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria CM, Vupputuri S, Myers L, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):93-9.
25. Joshipura KJ, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, et al. The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 2001;134(12):1106-14.
26. Miller ER 3rd, Erlinger TP, Appel LJ. The effects of macronutrients on blood pressure and lipids: an overview of the DASH and OmniHeart trials. *Curr Atheroscler Rep.* 2006;8(6):460-5.
27. Moore TJ, Conlin PR, Ard J, Svetkey LP. DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) diet is effective treatment for stage 1 isolated systolic hypertension. *Hypertension.* 2001;38(2):155-8.
28. Hord NG, Tang Y, Bryan NS. Food sources of nitrates and nitrites: the physiologic context for potential health benefits. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(1):1-10.
29. Siervo M, Lara J, Ogbonmwan I, Mathers JC. Inorganic nitrate and beetroot juice supplementation reduces blood pressure in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr.* 2013;143(6):818-26.
30. Kreutz DH, Weizenmann M, Maciel MJ, Souza CFV. Nitrate and Nitrite Determination in Vegetables Produced in Conventional and Organic Farming in the Region of Taquari Valey-RS. *Cient Ciênc Biol Saúde.* 2012;14:105-10
31. Webb AJ, Patel N, Loukogeorgakis S, Okorie M, Aboud Z, Misra S, et al. Acute blood pressure lowering, vasoprotective, and antiplatelet properties of dietary nitrate via bioconversion to nitrite. *Hypertension.* 2008;51(3):784-90.
32. Mirvish SS. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Lett.* 1995;93(1):17-48.
33. Hmelak Gorenjak A, Cencič A. Nitrate in vegetables and their impact human health. A review. *Acta Aliment.* 2013;42(2):158-72.
34. Mensinga TT, Speijers GJ, Meulenbelt J. Health implications of exposure to environmental nitrogenous compounds. *Toxicol Rev.* 2003;22(1):41-51.
35. van Velzen AG, Sips AJ, Schothorst RC, Lambers AC, Meulenbelt J. The oral bioavailability of nitrate from nitrate-rich vegetables in humans. *Toxicol Lett.* 2008;181(3):177-81.
36. Katan MB. Nitrate in foods: harmful or healthy? *Am J Clin Nutr.* 2009;90(1):11-2.
37. Terry P, Terry JB, Wolk A. Fruit and vegetable consumption in the prevention of cancer: an update. *J Intern Med.* 2001;250(4):280-90.
38. Tannenbaum SR, Weisman M, Fett D. The effect of nitrate intake on nitrite formation in human saliva. *Food Cosmet Toxicol.* 1976;14(6):549-52.
39. Lundberg JO, Weitzberg E, Cole JA, Benjamin N. Nitrate, bacteria and human health. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2(7):593-602.
40. Hobbs DA, Goulding MG, Nguyen A, Malaver T, Walker CF, George TW, et al. Acute ingestion of beetroot bread increases endothelium-independent vasodilation and lowers diastolic blood pressure in healthy men: a randomized controlled trial. *J Nutr.* 2013;143(9):1399-405.
41. Liu AH, Bondonno CP, Croft KD, Puddey IB, Woodman RJ, Rich L, et al. Effects of a nitrate-rich meal on arterial stiffness and blood pressure in healthy volunteers. *Nitric Oxide.* 2013;35:123-30.
42. Carlstrom M, Larsen FJ, Nyström T, Hezel M, Borniquel S, Weitzberg E, et al. Dietary inorganic nitrate reverses features of metabolic syndrome in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(41):17716-20.
43. Govoni M, Jansson EA, Weitzberg E, Lundberg JO. The increase in plasma nitrite after a dietary nitrate load is markedly attenuated by an antibacterial mouthwash. *Nitric Oxide.* 2008;19(4):333-7.
44. Jansson EA, Huang L, Malkey R, Govoni M, Nihlén C, Olsson A, et al., Amammalian functional nitrate reductase that regulates nitrite and nitric oxide homeostasis. *Nat Chem Biol.* 2008;4(7):411-7.
45. Kapil V, Millsom AB, Okorie M, Maleki-Toyserkani S, Akram F, Rehman F, et al. Inorganic nitrate supplementation lowers blood pressure in humans: role for nitrite-derived NO. *Hypertension.* 2010;56(2):274-81.

46. Hobbs DA, Kaffa N, George TW, Methven L, Lovegrove JA. Blood pressure-lowering effects of beetroot juice and novel beetroot-enriched bread products in normotensive male subjects. *Br J Nutr.* 2012;108(11):2066-74.
47. Larsen FJ, Ekblom B, Sahlin K, Lundberg JO, Weitzberg E. Effects of dietary nitrate on blood pressure in healthy volunteers. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2792-3.
48. Kapil V, Weitzberg E, Lundberg JO, Ahluwalia A. Clinical evidence demonstrating the utility of inorganic nitrate in cardiovascular health. *Nitric Oxide.* 2014 ;38:45-57.
49. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009;338:b1665.
50. Sindler AL, Devan AE, Fleenor BS, Seals DR. Inorganic nitrite supplementation for healthy arterial aging. *J Appl Physiol.* 1985;116(5):463-77.
51. Kapil V, Khambata RS, Robertson A, Caulfield MJ, Ahluwalia A. Dietary nitrate provides sustained blood pressure lowering in hypertensive patients: a randomized, phase 2, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension.* 2015;65(2):320-7.
52. Bondonno CP, Liu AH, Croft KD, Ward NC, Shinde S, Moodley Y, et al. Absence of an effect of high nitrate intake from beetroot juice on blood pressure in treated hypertensive individuals: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(2):368-75.
53. Jajja A, Sutjarjoko A, Lara J, Rennie K, Brandt K, Qadir O, et al., Beetroot supplementation lowers daily systolic blood pressure in older, overweight subjects. *Nutr Res.* 2014;34(10):868-75.
54. Gilchrist M, Winyard PG, Aizawa K, Anning C, Shore A, Benjamin N. Effect of dietary nitrate on blood pressure, endothelial function, and insulin sensitivity in type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med.* 2013;60:89-97.
55. Bondonno CP, Croft KD, Puddey IB, Considine MJ, Yang X, Ward NC, et al., Nitrate causes a dose-dependent augmentation of nitric oxide status in healthy women. *Food Funct.* 2012;3(5):522-7.
56. Kapil V, Webb AJ, Ahluwalia A. Inorganic nitrate and the cardiovascular system. *Heart.* 2010;96(21):1703-9.

Vitamina D e hipertensão arterial. O que há de novo?

Vitamin D and arterial hypertension. What is new?

Márcia Regina Simas Torres Klein

Instituto de Nutrição da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Resumo

Nos últimos anos, surgiram evidências de que a vitamina D pode auxiliar na redução da pressão arterial (PA) através de uma série de mecanismos, incluindo a supressão do sistema renina-angiotensina, a prevenção do hiperparatireoidismo secundário e a proteção vascular e renal. Os estudos observacionais indicam de forma consistente que a deficiência de vitamina D está associada com valores mais elevados de PA e com maior prevalência e/ou incidência de hipertensão. Entretanto, os ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos da suplementação de vitamina D sobre a PA apresentam resultados inconsistentes. Desta forma, atualmente, o papel da vitamina D no controle da PA ainda não está estabelecido. Estudos randomizados bem delineados, incluindo participantes hipertensos com deficiência de vitamina D, são necessários para determinar o papel da vitamina D na prevenção e no tratamento da hipertensão arterial.

Palavras-chave

vitamina D; hipertensão; pressão arterial.

Abstract

In recent years, emerged evidence that vitamin D may help reduce blood pressure (BP) via a number of mechanisms including suppression of the renin-angiotensin system, prevention of secondary hyperparathyroidism and renal and vascular protection. Observational studies consistently indicate that vitamin D deficiency is associated with higher values of BP and with greater prevalence and/or incidence of hypertension. However, randomized clinical trials that evaluated the effects of vitamin D supplementation on BP have inconsistent results. Thus, currently, the role of vitamin D in BP control is not yet established. Well-designed randomized trials, including hypertensive participants with vitamin D deficiency are necessary to determine the role of vitamin D in the prevention and treatment of arterial hypertension.

Keywords

vitamin D; hypertension; arterial pressure.

Endereço para correspondência: Avenida 28 de setembro, 77 – sala 363 – Vila Isabel – CEP: 20551-030 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil – E-mail: marciarsimas@gmail.com

Fonte de financiamento: Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ).

Introdução

A vitamina D foi descoberta há quase 100 anos e até recentemente acreditava-se que os benefícios desta vitamina se limitavam a sua função endócrina clássica, que envolve o controle da homeostase do cálcio e do fósforo e a manutenção da saúde óssea¹⁻³. Entretanto, nos últimos anos, surgiram inúmeras evidências de que a deficiência de vitamina D pode contribuir para o desenvolvimento de diversas doenças crônicas, incluindo a hipertensão arterial^{1,4}. Tal fato despertou grande interesse, pois a deficiência de vitamina D apresenta elevada prevalência em todas as faixas etárias e em diferentes regiões geográficas^{5,6}. Esta revisão tem como objetivo abordar as evidências disponíveis na literatura sobre a relação entre vitamina D e pressão arterial (PA).

Metabolismo da vitamina D

A vitamina D é lipossolúvel, atua como um hormônio esteroide³ e pode ser obtida a partir da ação da luz solar na pele e a partir de alimentos e suplementos dietéticos^{2,3,7}. A síntese cutânea é a principal fonte de vitamina D, sendo responsável por cerca de 80% da vitamina D obtida pelo organismo humano^{7,8}. Na pele, a radiação ultravioleta B (UVB) induz a conversão do 7-deidrocolesterol em vitamina D3 (colecalfiferol)². A dieta contribui com uma pequena quantidade de vitamina D que pode ser obtida a partir de poucos alimentos. Alguns alimentos, naturalmente, já contêm a vitamina D (por exemplo, peixes gordurosos, óleo de peixe e ovos), enquanto outros são fortificados com esta vitamina (por exemplo, algumas marcas de leite). Os alimentos e suplementos dietéticos fornecem a vitamina D na forma de vitamina D2 (ergocalciferol) ou D3^{9,10}.

Tanto a vitamina D2 quanto a D3 não exercem atividade biológica significativa,

sendo necessárias duas etapas de hidroxilação para formar o metabólito ativo. A primeira etapa ocorre no fígado, através da ação da enzima 25-hidroxilase, formando a 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. A segunda etapa ocorre pela ação da enzima 1- α -hidroxilase, convertendo a 25(OH)D em seu metabólito ativo, a 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D] ou calcitriol^{7,9,10}. A 1- α -hidroxilase renal é a principal responsável pela formação da 1,25(OH)₂D encontrada na circulação. A atividade da 1- α -hidroxilase renal é regulada por fatores relacionados com o metabolismo do cálcio e do fósforo, como por exemplo, estimulação pelo paratormônio (PTH) e inibição pelo fator de crescimento de fibroblastos-23 (FGF-23). Esses mecanismos de *feedback* mantêm as concentrações séricas da 1,25(OH)₂D dentro da faixa da normalidade, mesmo em condições de baixo fornecimento de vitamina D através da ação da luz solar ou da dieta¹⁰, tornando este metabólito inadequado para avaliar deficiência de vitamina D. Em contraste, o melhor indicador do estado de vitamina D é a 25(OH)D que reflete tanto a síntese cutânea quanto a ingestão dietética desta vitamina¹⁰⁻¹².

Recentemente, foi descoberto que a enzima 1 α -hidroxilase e o receptor de vitamina D (VDR) estão amplamente distribuídos em vários tecidos extrarrenais, incluindo diferentes tipos celulares envolvidos nas doenças cardiovasculares^{3,11,13} como as células musculares lisas e as endoteliais^{11,14}. Este fato sugere que a vitamina D pode apresentar vários efeitos fisiológicos (além do seu efeito endócrino clássico sobre o metabolismo ósseo)¹³ e que os novos benefícios (não clássicos) atribuídos a vitamina D podem ser mediados pelos efeitos parácrinos ou autócrinos desta vitamina em diferentes tecidos³. A produção tecidual da 1,25(OH)₂D não sofre influência dos mecanismos de *feedback* que controlam a produção re-

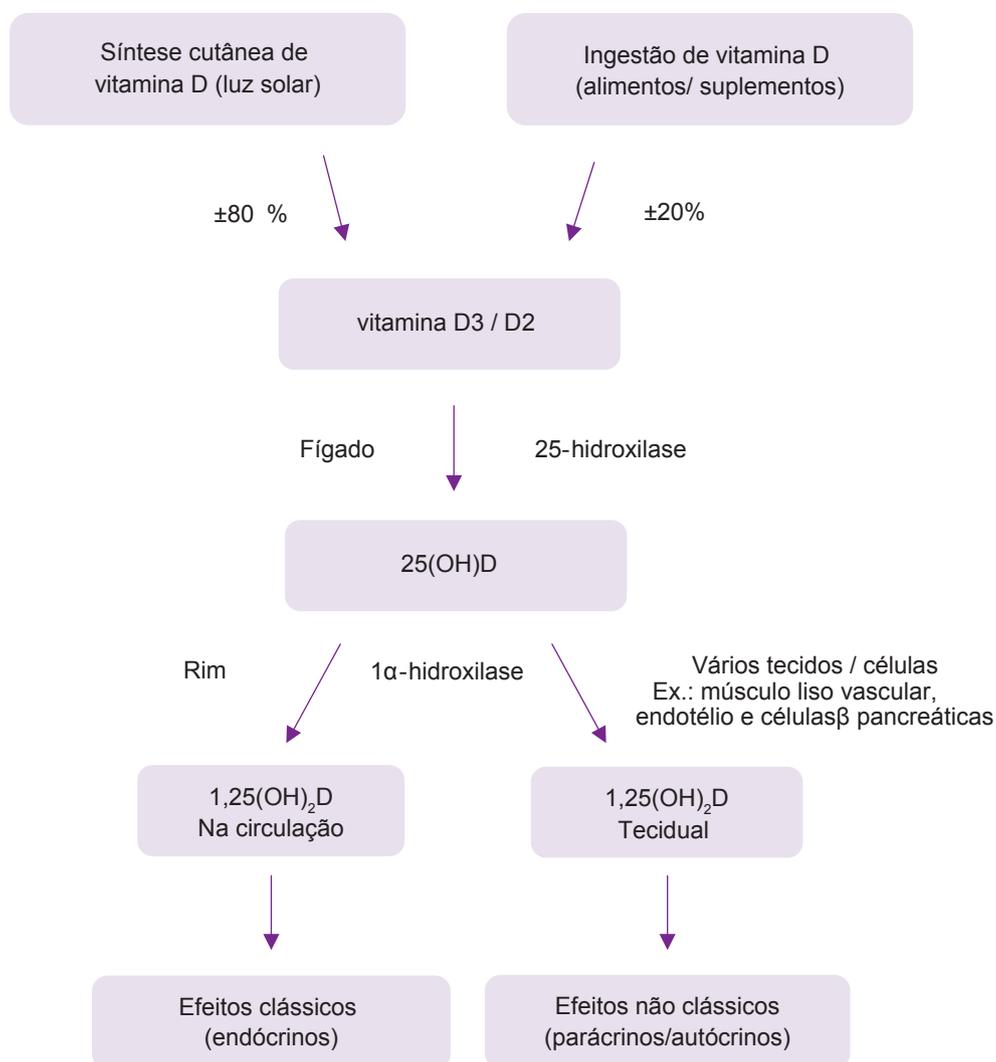
nal³. Estima-se que 5% da 25(OH)D circulante seja utilizada no rim para o sistema endócrino da vitamina D e mais de 85% seja usado na produção tecidual para atuação autócrina/parácrina¹⁵ (Figura 1).

A 1,25(OH)₂D pode exercer seus efeitos biológicos via regulação da transcrição gênica através da sua ligação com o VDR nuclear⁶. Após a ligação da 1,25(OH)₂D com o VDR, este se liga com o receptor retinóide X (RXR). Este complexo atua como um fator de transcrição através da ligação com regiões promotoras es-

pecíficas denominadas de elementos de resposta da vitamina D (VDREs), modulando a expressão de múltiplos genes^{6,10}. Existem evidências de que esta modulação possa ter inúmeros efeitos, como por exemplo, favorecer a diferenciação e inibir a proliferação celular; ter efeito anti-inflamatório; reduzir a produção de renina e aumentar a liberação de insulina¹⁶.

Deficiência de vitamina D

Ainda não existe um consenso em relação aos pontos de corte ideais para classificar



25(OH)D: 25 hidroxivitamina D; 1,25 (OH)₂D: 1,25 dihidroxivitamina D

Figura 1.

Metabolismo da Vitamina D.

o estado de vitamina D. Em geral, se considera que valores de 25(OH)D > 30 ng/mL sejam adequados, pois abaixo de 30 ng/mL há redução significativa na absorção intestinal de cálcio podendo levar ao hiperparatireoidismo secundário com consequente prejuízo ósseo. Por outro lado, valores > 150 ng/mL indicam intoxicação^{11,17}. Recentemente, foi proposto que valores < 20 ng/dL indicam deficiência, entre 20–29 ng/mL caracterizam a insuficiência^{16,18}.

O principal fator de risco para a deficiência de vitamina D é a exposição inadequada à luz solar, que pode ser causada não só por um menor tempo de exposição, como também pelo uso de protetor solar¹⁶. Em pessoas de pele escura e em idosos a síntese cutânea de vitamina D é menor. A obesidade predispõe a deficiência, pois a vitamina D por ser lipossolúvel é armazenada no tecido adiposo e na presença de obesidade, o tecido adiposo excessivo sequestra a vitamina D reduzindo seus níveis séricos. Outros fatores de risco incluem latitude elevada, síndrome nefrótica, uso de algumas medicações como corticoides, anticonvulsivantes, antirretrovirais e medicamentos antirrejeição^{4,14,16}.

A dose recomendada de vitamina D para indivíduos com deficiência é de 6.000 UI/dia ou 50.000 UI/semana durante 8 semanas. O objetivo é alcançar valores séricos de 25(OH)D > 30 ng/mL e posteriormente deve-se utilizar a terapia de manutenção com doses de 1.500 a 2.000 UI/dia¹⁶. A reposição da vitamina D pode ser feita com a exposição à luz solar e/ou com o uso de suplementos de vitamina D2 ou D3. A exposição ao sol de pernas e braços durante 5 a 10 minutos em pessoas de pele clara pode fornecer cerca de 3.000 UI de vitamina D¹⁷. A suplementação de vitamina D é relativamente fácil e segura, podendo ser usados regimes com doses diárias, semanais ou mensais. Efeitos adversos não têm sido observados com doses diárias até 10.000 UI^{16,17}.

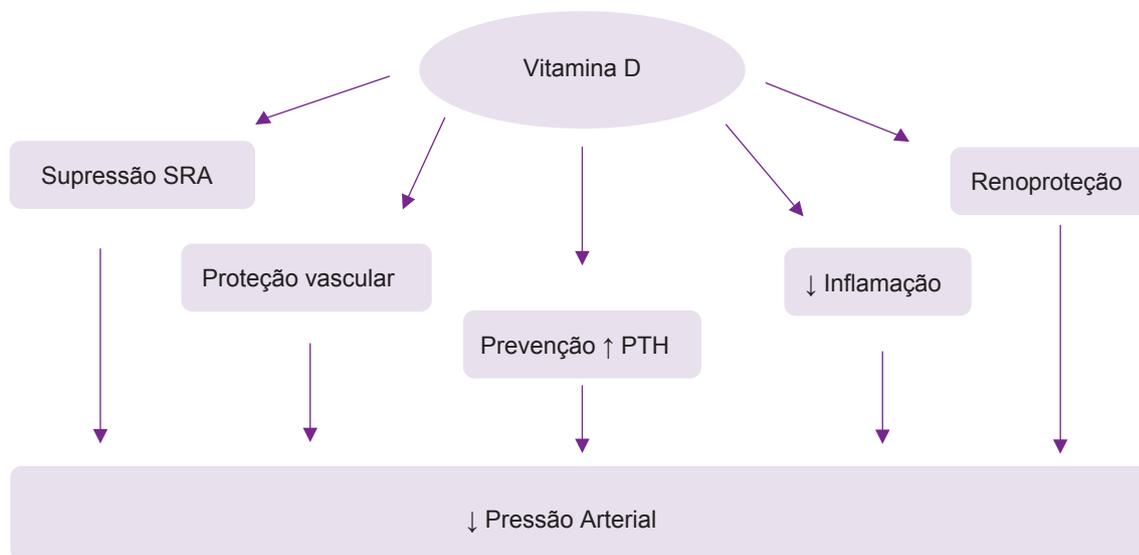
Vitamina D e pressão arterial

Mecanismos de ação

Existem vários mecanismos potenciais através dos quais a vitamina D pode auxiliar na redução da PA, incluindo a supressão do sistema renina-angiotensina (SRA), efeitos benéficos sobre as células endoteliais e as células do músculo liso vascular, prevenção do hiperparatireoidismo secundário e renoproteção (redução da proteinúria e da inflamação renal) (Figura 2)^{7,13,15,19}.

Dados provenientes de estudos com animais e com seres humanos sugerem que a vitamina D é um inibidor endógeno do SRA. Em estudos experimentais, ratos *knockout* para o VDR e também ratos *knockout* para a 1 α -hidroxilase apresentam aumento significativo nos níveis plasmáticos de renina, angiotensina II, aldosterona e consequentemente valores mais elevados de PA^{20,21}. Em seres humanos, valores séricos baixos da 25(OH)D estão associados com maior atividade plasmática de renina e com concentrações mais elevadas de angiotensina II²².

A vitamina D tem sido associada com proteção vascular e este efeito pode ser direto ou indireto via redução da angiotensina II¹⁹. As células endoteliais e as células musculares lisas vasculares expressam o VDR e a 1 α -hidroxilase, permitindo uma produção autócrina de 1,25(OH)2D o que pode atuar como um modulador local da inflamação¹⁹. Outros mecanismos potenciais ligando a vitamina D com a saúde vascular incluem redução do estresse oxidativo, atenuação da ativação do fator nuclear- κ B (NF- κ B), redução das moléculas de adesão e de citocinas inflamatórias, além de maior produção de óxido nítrico¹⁹. Estudos observacionais indicam que níveis séricos baixos da 25(OH)D estão associados com disfunção endote-



SRA: sistema renina angiotensina; PTH: Paratormônio

Figura 2.

Mecanismos potenciais de ação da vitamina D sobre a pressão arterial.

lial^{23,24}. Entretanto, estudos avaliando os efeitos da suplementação de vitamina D sobre a função endotelial apresentam resultados inconsistentes^{25,26}.

Os mecanismos relacionando os níveis séricos de PTH com a elevação da PA ainda não são conhecidos, porém existem evidências de que o PTH pode aumentar a atividade do SRA e do sistema nervoso simpático⁸.

Estudos observacionais transversais

A relação entre níveis séricos de 25(OH) D e PA foi avaliada em uma série de estudos observacionais transversais. Na grande maioria desses estudos foi encontrada associação inversa entre a concentração sérica de vitamina D e os valores de PA ou a prevalência de hipertensão²⁷⁻³¹. Na revisão realizada por Carbone et al.⁸ foram identificados 32 estudos transversais, dos quais apenas 7 não observaram associação entre vitamina D e PA ou hi-

pertensão. Na meta-análise realizada por Burgaz et al.³⁰, a maior *versus* a menor categoria de vitamina D sérica apresentou prevalência de hipertensão cerca de 30% menor. Além disso, alguns estudos sugerem que níveis séricos baixos de 25(OH)D estão associados com ausência de descenso noturno em hipertensos^{32,33}.

Estudos observacionais longitudinais

A associação entre deficiência de vitamina D e maior risco de desenvolvimento de hipertensão foi observada na maioria dos estudos prospectivos³⁴⁻³⁶, porém não em todos^{31,37}. Por exemplo, na análise de 613 homens do *Health Professionals' Follow Up Study* e 1.198 mulheres do *Nurses' Health Study* acompanhados por 4 a 8 anos, o risco relativo ajustado para a incidência de hipertensão foi de 3,18 (IC95% 1,39–7,29) em indivíduos apresentando concentrações de 25(OH)D <15 ng/mL *versus* >30 ng/mL³⁴. Nesta meta-análise, os autores estima-

ram redução de 12% no risco de hipertensão para cada aumento de 10 ng/mL na concentração sérica da 25(OH)D³⁴. Na meta-análise realizada por Kunutsor et al.³⁸, foram incluídos 11 estudos prospectivos, totalizando 283.537 participantes com 55.816 casos de hipertensão, sendo observado risco relativo de 0,70 (IC95% 0,58–0,86) comparando o maior com o menor tercil do nível sérico de 25(OH)D no início do acompanhamento.

Apesar dos estudos observacionais indicarem associação entre o estado de vitamina D e a PA, seus resultados devem ser interpretados com cautela. Existe a possibilidade de em alguns estudos não terem sido realizados ajustes, nas análises estatísticas, para alguns fatores de confundimento importantes. Por exemplo, a idade e a adiposidade corporal devem ser cuidadosamente controladas nas análises multivariadas, pois tanto a idade avançada quanto a adiposidade excessiva aumentam o risco tanto de deficiência de vitamina D quanto de hipertensão. Outro fator que limita a interpretação dos estudos observacionais é a possibilidade de causalidade reversa. Por último, a principal limitação dos estudos observacionais é que não podem provar que a relação entre deficiência de vitamina D e hipertensão é causal. Essa relação causal só pode ser estabelecida através de ensaios clínicos randomizados com suplementação de vitamina D.

Estudos com suplementação de vitamina D

Até o presente momento, já foram publicados mais de 20 ensaios clínicos randomizados avaliando os efeitos da suplementação de vitamina D sobre a PA. Apesar de alguns estudos terem observado redução significativa da PA³⁹⁻⁴⁴, a maioria não observou tal fato⁴⁵⁻⁵⁵ (Tabela 1). É importante ressaltar que em muitos

desses estudos o desfecho primário avaliado não foi a PA.

Na meta-análise realizada por Kunutsor et al.⁵⁶, foram incluídos 16 ensaios clínicos randomizados nos quais a suplementação de vitamina D foi superior a 600 UI/dia e os níveis circulantes de 25(OH)D aumentaram de forma substancial no grupo intervenção. Na análise ponderada de todos os estudos, não foi observada redução significativa da PA sistólica -0,94 mmHg (IC95% -2,98–1,10 mmHg; p=0,37) nem da diastólica -0,52 mmHg (IC95% -1,18–0,14 mmHg; p=0,12)⁵⁶. Entretanto, houve redução significativa da PA diastólica -1,31 mmHg (IC95% -2,28 – -0,34 mmHg; p=0,01) nos participantes com doença cardiometabólica pré-existente⁵⁶. Em outra meta-análise, realizada por Beveridge et al.⁵⁷, na qual foram incluídos 46 estudos (n=4.541), também não foi observada redução significativa da PA com a suplementação de vitamina D.

A ausência de redução significativa da PA encontrada em alguns estudos pode ser atribuída a diferentes fatores:

1. inclusão de indivíduos que não apresentavam deficiência e/ou insuficiência de vitamina D,
2. inclusão de pacientes normotensos,
3. utilização de doses baixas de vitamina D,
4. tamanho inadequado da amostra e
5. suplementação de vitamina D durante curto período de tempo^{7,9,44,58}.

Estudos recentes foram desenhados com o objetivo de evitar alguns desses vieses e incluíram apenas indivíduos com níveis séricos de 25(OH)D<30 ng/mL, pré-hipertensos ou hipertensos e utilizaram doses de vitamina D ≥2.000 UI/dia^{43,44,54,55}.

Tabela 1.

Ensaio clínico randomizado avaliando os efeitos da suplementação de vitamina D sobre a pressão arterial.

Autores (ano)	n	25(OH)D basal (ng/mL)	Dose vitamina D3 / D2 (UI)	Duração	Efeito ↓ PAS (mmHg)	Efeito ↓ PAD (mmHg)
Sugden et al. (2008) ³⁹	34 DM tipo 2	16,1	100.000 /1 vez	8 semanas	↓14 p<0,05	NS
Nagpal et al. (2009) ⁴⁵	71 Saudáveis	14,6	120.000 / sem intercaladas	6 semanas	NS	NS
Jorde et al. (2010) ⁴⁶	438 Sobrepeso/obesidade	23	40.000 ou 20.000/ sem	1 ano	NS	NS
Wood et al. (2012) ⁴⁷	305 Mulheres na pós-menopausa	–	400 <i>versus</i> 1.000/dia	12 meses	NS	NS
Larsen et al. (2012) ⁴⁰	130 HAS	23	3.000 /dia	20 semanas	NS	NS
Larsen et al. (2012) ⁴⁰	92 HAS	<32	3.000 /dia	20 semanas	↓4,0 p<0,05	↓3,0 p<0,05
Salehpour et al. (2012) ⁴⁸	77 Mulheres com sobrepeso	16	1.000 /dia	12 semanas	NS	NS
Forman et al. (2013) ⁴¹	283 Negros	16	1.000, 2.000 ou 4.000/dia	3 meses	↓2,3 (4.000UI) p=0,02	NS
Wamberg et al. (2013) ⁴⁹	52 obesos com deficiência vitamina D	13,2 (<20)	7.000/dia	26 semanas	NS	NS
Witham et al. (2013) ⁵⁰	159 idosos HAS	18 (<30)	100.000 / cada 3 meses	12 meses	NS	NS
Sollid et al. (2014) ⁵¹	511 Pré-diabetes	24	20.000/sem	1 ano	NS	NS
Nasri et al. (2014) ⁴²	60 DM tipo 2	36	50.000/sem	12 semanas	↓6,8 p<0,01	↓2,9 p<0,01
Witham et al. (2014) ⁵²	68 HAS resistente	16	100.000/ cada 2 meses	6 meses	NS	NS
Scragg et al. (2014) ⁵³	322 Normotensos e hipertensos	28,8	200.000/mês nos 2 primeiros meses, depois 100.000/mês	18 meses	NS	NS
Chen et al. (2014) ⁴³	126 HAS	19,4	2.000/dia	6 meses	↓6,2 (p<0,01)	↓4,2 (p<0,01)
Mozaffari-Khosravi et al. (2015) ⁴⁴	42 HAS com insuficiência / deficiência vitamina D	<30	50.000/sem	8 semanas	↓7,3 p<0,001	↓3,4 p=0,003
Pilz et al. (2015) ⁵⁴	200 HAS com insuficiência / deficiência vitamina D	<30	2.800/dia	8 semanas	NS	NS
Arora et al. (2015) ⁵⁵	534 HAS e pré-HAS com insuficiência / deficiência vitamina D	15,3 (≤ 25)	4.000/dia	6 meses	NS	NS

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes *mellitus*; NS: não significativo.

Dentre esses estudos, dois observaram redução significativa da PA^{43,44}, enquanto os outros dois, incluindo um maior número de participantes, não observaram benefícios sobre a PA^{54,55}.

Considerações finais

Apesar dos estudos observacionais sugerirem que a deficiência de vitamina D está associada com aumento da PA, os ensaios clínicos randomizados com su-

plementação de vitamina D apresentam resultados inconsistentes. Há necessidade de novos estudos randomizados bem delineados, incluindo participantes hipertensos com deficiência de vitamina D para que se possa estabelecer o papel da vitamina D na prevenção e no tratamento da hipertensão arterial. Enquanto isto, a monitorização dos níveis séricos de vitamina D e a correção da deficiência desta vitamina deve ser recomendada visando a manutenção da saúde óssea.

Referências

1. Makariou S, Liberopoulos EN, Elisaf M, Challa A. Novel roles of vitamin D in disease: what is new in 2011? *Eur J Intern Med.* 2011;22(4):355-62.
2. Pilz S, Gaksch M, O'Hartaigh B, Tomaschitz A, März W. The role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease: where do we stand in 2013? *Arch Toxicol.* 2013; 87(12):2083-103.
3. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2014;114(2): 379-93.
4. Lavie CJ, Dinicolantonio JJ, Milani RV, O'Keefe JH. Vitamin D and cardiovascular health. *Circulation.* 2013;128:2404-6.
5. Van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract. Res Clin Endocrinol Metabol.* 2011;25(4):671-80.
6. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Pros.* 2013;88(7):720-55.
7. Kienreich K, Grubler M, Tomaschitz A, Schmid J, Verheyen N, Rutters F, et al. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease. *Indian J Med Res.* 2013;137(4):669-79.
8. Carbone F, Mach F, Vuilleumier N, Montecucco F. Potential pathophysiological role for the vitamin D deficiency in essential hypertension. *World J Cardiol.* 2014;6(5):260-76.
9. Beveridge LA, Witham MD. Controversy in the link between vitamin D supplementation and hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(9): 971-3.
10. Al Mheid I, Patel RS, Tangpricha V, Quyyumi AA. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? *Eur Heart J.* 2013;34(48): 3691-8.
11. Motiwala SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(4):345-53.
12. Schantz PF, Manson JE. Vitamin D and cardiovascular disease: an appraisal of the evidence. *Clin Chem.* 2014;60(4):600-9.
13. Rostand SG. Vitamin D deficiency in the pathogenesis of hypertension: still an unsettled question. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(8):464.
14. Mozos I, Marginean O. Links between vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *Biomed Res Int.* 2015. doi: 10.1155/2015/109275.
15. Cunningham J, Zehnder D. New vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms. *Kidney Int.* 2011;79(7):702-7.
16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7):1911-30.
17. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75(5):575-84.
18. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2011.
19. Liu ZM, Woo J, Wu SH, Ho SC. The role of vitamin D in blood pressures, endothelial and renal function in postmenopausal women. *Nutrients.* 2013; 5(7):2590-610.
20. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110(2):229-38.
21. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int.* 2008;74(2):170-9.
22. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension.* 2010; 55(5):1283-8.
23. Al Mheid I, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(2):186-92.
24. Yiu YF, Chan YH, Yiu KH, Siu CW, Li SW, Wong LY, et al. Vitamin D deficiency is associated with depletion of circulating endothelial progenitor cells and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):E830-5.
25. Harris RA, Pedersen-White J, Guo DH, Stallmann-Jorgensen IS, Keeton D, Huang Y, et al. Vitamin D3 supplementation for 16 weeks improves flow-mediated dilation in overweight African-American adults. *Am J Hypertens.* 2011;24(5):557-62.
26. Yiu YF, Yiu KH, Siu CW, Chan YH, Li SW, Wong LY, et al. Randomized controlled trial of vitamin D supplement on endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis.* 2013;227:140-6.

27. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2007;167(11):1159-65.
28. Judd SE, Nanes MS, Ziegler TR, Wilson PW, Tangpricha V. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):136-41.
29. Almirall J, Vaqueiro M, Baré ML, Anton E. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(2):503-9.
30. Burgaz A, Byberg L, Rautiainen S, Orsini N, Håkansson N, Amlöv J, et al. Confirmed hypertension and plasma 25(OH)D concentrations amongst elderly men. *J Intern Med.* 2011;269(2):211-8.
31. Ke L, Graubard BI, Albanes D, Fraser DR, Weinstein SJ, Virtamo J, et al. Hypertension, pulse, and other cardiovascular risk factors and vitamin D status in Finnish men. *Am J Hypertens.* 2013; 26(8):951-6.
32. Yilmaz S, Sen F, Ozeke O, Temizhan A, Topaloglu S, Aras D, et al. The relationship between vitamin D levels and nondipper hypertension. *Blood Press Monit.* 2015;20(6):330-4.
33. Demir M, Günay T, Özmen G, Melek M. Relationship between vitamin D deficiency and nondipper hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2013;35(1):45-9.
34. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension.* 2007;49(5):1063-9.
35. Griffin FC, Gadegbeku CA, Sowers MR. Vitamin D and subsequent systolic hypertension among women. *Am J Hypertens.* 2011;24(3):316-21.
36. Van Ballegooijen AJ, Gansevoort RT, Lambers-Heerspink HJ, De Zeeuw D, Visser M, Brouwer IA, et al. Plasma 1,25-Dihydroxyvitamin D and the risk of developing hypertension: The Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease Study. *Hypertension.* 2015;66(3):563-70.
37. Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, Hutchinson M, Grimnes G. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. *Hypertension.* 2010;55(3):792-8.
38. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(3):205-21.
39. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med.* 2008;25(3):320-5.
40. Larsen T, Mose FH, Bech JN, Hansen AB, Pedersen EB. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertens.* 2010;25(11):1215-22.
41. Forman JP, Scott JB, Ng K, Drake BF, Suarez EG, Hayden DL, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension.* 2013;61(4):779-85.
42. Nasri H, Behradmanesh S, Ahmadi A, Rafieian-Kopaei M. Impact of oral vitamin D (cholecalciferol) replacement therapy on blood pressure in type 2 diabetes patients; a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *J Nephropathol.* 2014;3(1):29-33.
43. Chen WR, Liu ZY, Shi Y, Yin da W, Wang H, Sha Y, Chen YD. Vitamina D and nifedipine in the treatment of Chinese patients with grades I-II essential hypertension: a randomized placebo-controlled trial. *Atherosclerosis.* 2014; 235(1):102-9.
44. Mozaffari-Khosravi H, Loloie S, Mirjalili MR, Barzegar K. The effect of vitamin D supplementation on blood pressure in patients with elevated blood pressure and vitamin D deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Blood Press Monit.* 2015;20(2):83-91.
45. Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med.* 2009;26(1):19-27.
46. Jorde R, Sneve M, Torjesen P, Figenschau Y. No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin D3 for 1 year. *J Intern Med.* 2010;267(5):462-72.
47. Wood AD, Secombes KR, Thies F, Aucott L, Black AJ, Mavroei A, et al. Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(10):3557-68.
48. Salehpour A, Shidfar F, Hosseinpanah F, Vafa M, Razaghi M, Hoshiarrad A, et al. Vitamin D3 and the risk of CVD in overweight and obese women: a randomized controlled trial. *Br J Nutr.* 2012;108(10):1866-73.
49. Wamberg L, Kampmann U, Stødkilde-Jørgensen H, Rejnmark L, Pedersen SB, Richelsen B. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels - results from a randomized trial. *Eur J Intern Med.* 2013;24(7):644-9.
50. Witham MD, Price RJ, Struthers AD, Donnan PT, Messow CM, Ford I, et al. Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension: the VitDISH randomized controlled trial. *JAMA Intern Med.* 2013;173(18):1672-9.
51. Sollid ST, Hutchinson MY, Fuskevåg OM, Figenschau Y, Joakimsen RM, Schirmer H, et al. No effect of high-dose vitamin D supplementation on glycemic status or cardiovascular risk factors in subjects with prediabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(8):2123-31.
52. Witham MD, Ireland S, Houston JG, Gandy SJ, Waugh S, Macdonald TM, et al. Vitamin D therapy to reduce blood pressure and left ventricular hypertrophy in resistant hypertension: randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2014;63(4):706-12.
53. Scragg R, Slow S, Stewart AW, Jennings LC, Chambers ST, Priest PC, et al. Long-term high-dose vitamin D3 supplementation and blood pressure in healthy adults: a randomized controlled trial. *Hypertension.* 2014;64(4):725-30.
54. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, Gröbler M, Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Hypertension.* 2015;65(6):1195-201.
55. Arora P, Song Y, Dusek J, Plotnikoff G, Sabatine MS, Cheng S, et al. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation.* 2015;131(3):254-62.
56. Kunutsor SK, Burgess S, Munroe PB, Khan H. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? *Eur J Epidemiol.* 2014 29(1):1-14.
57. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, Jorde R, Scragg R, Macdonald HM, et al. D-PRESSURE Collaboration. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: A systematic review and Meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):745-54.
58. Chen S, Sun Y, Agrawal DK. Vitamin D deficiency and essential hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(11):885-901.

Ácidos graxos ômega-3 e hipertensão arterial sistêmica: Evidências científicas baseadas em ensaios clínicos controlados

Omega-3 fatty acids and hypertension:

Scientific evidence based on controlled clinical trial

Márcia Gowdak

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP) – São Paulo (SP), Brasil.

Flávia De Conti Cartolano

Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública – São Paulo (SP), Brasil.

Caroline Pappiani

Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública – São Paulo (SP), Brasil.

Nágila Raquel Teixeira Damasceno

Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública – São Paulo (SP), Brasil.

Resumo

A hipertensão arterial sistêmica é um dos principais fatores de risco independente para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares. O tratamento efetivo da doença depende das mudanças no estilo de vida, assim como do tratamento medicamentoso. A recomendação do consumo de peixe é ressaltada nas principais propostas de dieta saudável. A principal atenção dos pesquisadores está relacionada ao óleo de peixe, rico em ácidos graxos ômega-3 e seus componentes ativos, o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenoico (DHA). O efeito hipotensor da suplementação de ácidos graxos ômega-3 tem sido estudado. A presente revisão discute as evidências científicas, baseadas em estudos clínicos aleatorizados e controlados, sobre o efeito da suplementação do ômega-3 no controle da pressão arterial.

Palavras-chave

ácidos graxos ômega-3; hipertensão; ensaios clínicos como assunto.

Abstract

Hypertension is the major independent risk factors for the development of cardiovascular disease. The effective treatment of the disease depends on the lifestyle changes and medical therapy. Fish consumption is a common advice as part of a healthy diet in the main dietary advice. Most scientists have their attention on omega-3 fatty acids and their active components, eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA). The hypotensive effect of omega-3 has been investigated. The present review discusses the scientific evidences for the effect of omega-3 supplementation to control blood pressure.

Keywords

omega 3 fatty acids; hypertension; clinical trials as topic.

Endereço para correspondência: Nágila Raquel Teixeira Damasceno – Avenida Doutor Arnaldo, 715 – CEP: 01246-904 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: nagila@usp.br

Fonte de financiamento: nenhuma.

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um dos principais fatores de risco independente para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares¹. Segundo a Organização Mundial de Saúde², a prevalência mundial de HAS em indivíduos acima de 18 anos é de 22%. Nas últimas décadas, embora a proporção da população hipertensa tenha apresentado modesta redução, o número absoluto da doença tem aumentado em função do crescimento e envelhecimento da população.

No Brasil, a prevalência de hipertensão é de 30,8%, de acordo com os dados da OMS³, e sua distribuição média segundo o gênero é de 36,8 e 25,3% em homens e mulheres, respectivamente.

A HAS é multifatorial em sua gênese e desenvolvimento e depende do controle dos diversos fatores de risco modificáveis para a sua prevenção ou tratamento associado à medicação.

A obesidade é o fator de risco modificável que mais eleva o risco de desenvolvimento da HAS. O excesso de peso está frequentemente relacionado com a resistência à insulina e a resistência à leptina, condições fisiológicas que aumentam a atividade do sistema nervoso simpático, favorecendo a reabsorção de sódio e água pelo rim, com consequente aumento do débito cardíaco, da resistência vascular periférica e da pressão arterial sistêmica⁴.

Diante do cenário epidemiológico da HAS e dos fatores associados, assume-se que o tratamento efetivo da doença depende das mudanças no estilo de vida, assim como do tratamento medicamentoso. Neste sentido, a prática de atividade física e a adequação da dieta contribuem

para a redução do risco de doença cardiovascular.

Entre as principais recomendações dietéticas, temos a diminuição do sódio, a mudança no padrão alimentar e a diminuição do consumo de bebidas alcoólicas. No contexto do padrão alimentar destaca-se a clássica dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension*⁵ (DASH), além do estilo Mediterrâneo⁶, ambas caracterizadas pelo aumento do consumo de frutas e vegetais, aumento do consumo de laticínios e derivados do leite, além da diminuição das gorduras saturadas e aumento das gorduras insaturadas. A recomendação do consumo de peixe é ressaltada nas duas propostas e a principal atenção dos pesquisadores está relacionada ao óleo de peixe, rico em ácidos graxos ômega-3 e seus componentes ativos, o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosahexaenoico (DHA). A quantidade de ômega-3 nos peixes é bastante variável, o que dificulta a avaliação do impacto desse ácido graxo isoladamente no controle da pressão arterial (PA) e como coadjuvante no tratamento da HAS. Além disso, a presença de outros nutrientes pode funcionar com um fator de confusão na interpretação dos resultados. Desta forma, a maioria das pesquisas tem estudado o efeito do suplemento de ômega-3 na diminuição da PA de indivíduos hipertensos e normotensos.

Os mecanismos que poderiam explicar o seu efeito hipotensor são inúmeros, dos quais podemos destacar: produção de eicosanóides com propriedades vasodilatadoras; ação inibidora do sistema renina-angiotensina; aumento da síntese de óxido nítrico pela ativação da enzima óxido nítrico sintase-endotelial; inibição dos receptores alfa-adrenérgicos e consequente diminuição da liberação de cálcio intracelular^{7,8}.

A presente revisão discute as evidências científicas, baseadas em estudos clínicos aleatorizados e controlados, sobre o efeito da suplementação do ácido graxo ômega-3 no controle da HAS. Serão discutidos os possíveis mecanismos de ação ao nível metabólico e molecular, assim será avaliada a resposta clínica frente a diferentes dosagens e duração das intervenções. Foram pesquisados na base de dados Pubmed artigos publicados nos últimos 10 anos, usando os seguintes descritores: ômega-3, DHA, EPA, óleo de peixe, hipertensão.

Aspectos estruturais dos ácidos graxos ômega-3 e relevância na saúde e na doença

Para entender o papel dos ácidos graxos ômega-3 sobre a PA é importante conhecer o seu metabolismo e as interações com os ácidos graxos ômega-6. Ambos os ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) compartilham das mesmas vias metabólicas e oxidativas; no entanto os seus produtos metabólicos finais têm efeitos fisiológicos antagônicos⁹.

Após as reações de dessaturação e alongação, o ácido linoleico (LA, 18:2, ômega-6) converte-se em ácido dihomo gama linolênico (DGLA, 20:3, ômega-6), que é convertido em ácido araquidônico (AA, 20:4, ômega-6). O ácido araquidônico (AA) é precursor de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos das séries 2 e 4, mediadas por ciclo-oxigenases (COX) e lipoxigenases (LOX). Ambas as prostaglandinas e os leucotrienos modulam respostas fisiológicas associadas à vasoconstrição, agregação de plaquetas e síntese de mediadores inflamatórios^{10,11}.

Por meio da ação das enzimas COX e LOX sobre o EPA, são gerados eicosanoides (leucotrienos, tromboxanos e prostaglandinas) da série ímpar (E3 e E5) que possuem propriedades antiaterogênicas, anti-inflamatórias e vasodilatadoras¹². Esses irão competir com a ação dos eicosanoides da série par (E2 e E4) gerados a partir do AA. Um exemplo dessa competição ocorre quando há aumento da formação da PGI₃, uma prostaciclina sabidamente vasodilatadora, com conseqüente redução da produção de tromboxano A₂, um potente vasoconstritor¹³. Além disso, o DGLA, um precursor direto do AA, também compete pela via COX/LOX, levando à produção da PGE₁, outro agente vasodilatador com propriedade antiplaquetária¹⁴.

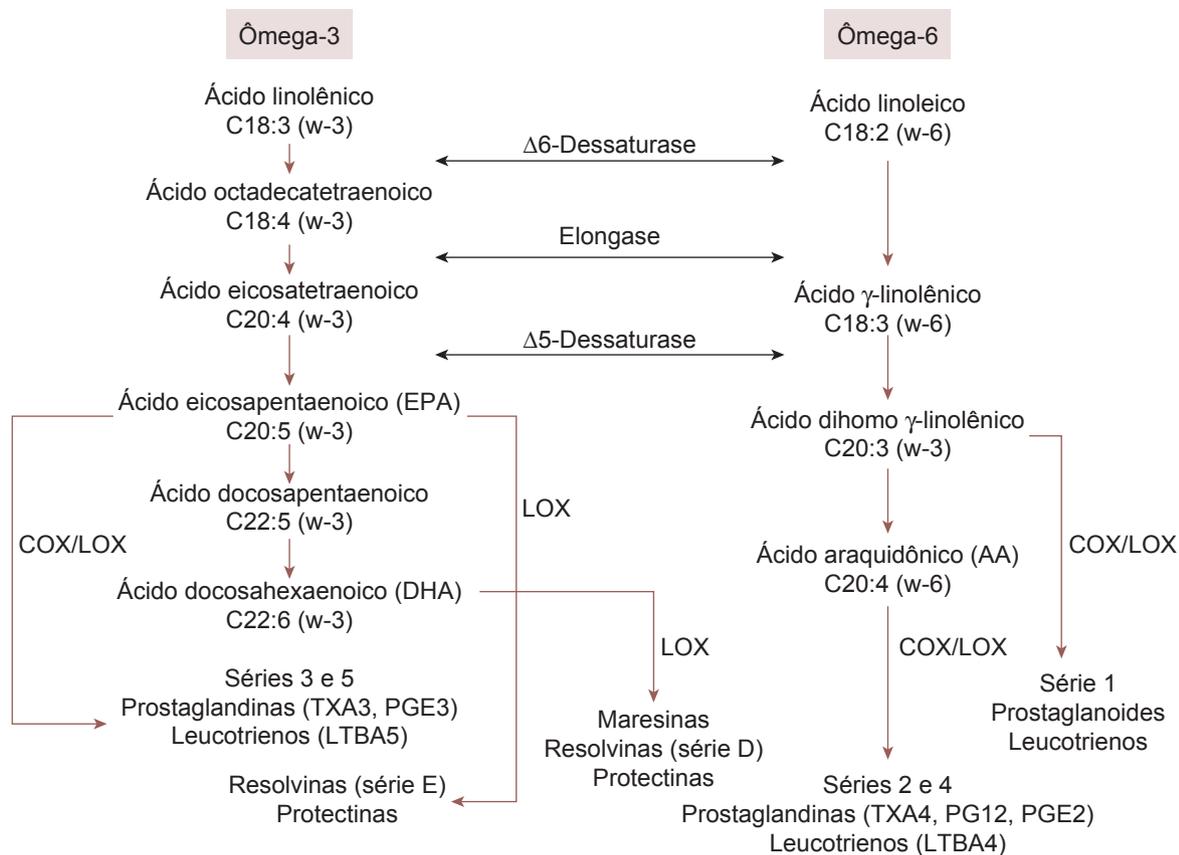
Em paralelo, o ácido alfa linolênico (ALA, 18:3, ômega-3) sofre reações de dessaturação e alongação para formar o EPA (20:5, ômega-3), que é um precursor de prostaglandinas da série 3 e leucotrienos da série 5⁹. Essas prostaglandinas são fisiologicamente menos potentes do que as formadas a partir do AA e os seus efeitos no tônus vascular, agregação plaquetária e inflamação são antagônicos¹⁰. Posteriormente, o EPA é convertido em DHA (22:6, ômega-3). Além disso, o EPA e DHA são também precursores de lipoxinas, resolvinas e protectinas, compostos que modulam a inflamação e servem como reguladores endógenos do tônus vascular e PA¹¹.

Esses derivados de EPA e DHA (resolvinas, protectinas e maresinas) têm o papel pró-resolutivo na inflamação por meio da inibição do fator nuclear kappa B (NF-κB) e diminuição do recrutamento de neutrófilos¹⁵⁻¹⁸. A Figura 1 descreve os processos de dessaturação e alongação do ômega-3 que favorecem a geração de compostos bioativos capazes de modular as vias que controlam a PA.

Aspectos moleculares de ação dos ácidos graxos ômega-3 na hipertensão arterial sistêmica

Os ácidos graxos poli-insaturados possuem múltiplas e complexas atividades biológicas, que variam desde a ação direta em receptores até a modulação da expressão gênica¹⁹. Especificamente em relação aos ácidos graxos ômega-3 e o controle da PA, os efeitos anti-hipertensivos são multifatoriais e envolvem a modulação da função endotelial e complacência arterial (grandeza utilizada para expressar a razão entre variação do volume e a variação de pressão), junta-

mente com um efeito cardíaco, mediado pela diminuição da frequência cardíaca⁷. Atualmente, os possíveis mecanismos para tais efeitos incluem: supressão de eicosanoides vasoconstritores, regulação do sistema renina-angiotensina, maior produção e/ou liberação de óxido nítrico (NO), inibição de receptores alfa-adrenérgicos, mudanças no fluxo intracelular de cálcio, aumento da fluidez da membrana, além da ativação ou inibição de fatores de transcrição, por exemplo, a proteína de ligação a elemento regulador de esterol (SREBP) e de receptores nucleares, por exemplo, os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs), o fator nuclear hepático (HNF) e o receptor retinóide X (RXR)⁷.



LOX: lipoxigenase, COX: ciclooxigenase.

Figura 1.

Processos de dessaturação e alongação do ômega-3 e ômega-6 e consequente geração de compostos bioativos.

Modificações dos perfis de ácidos graxos plasmáticos e teciduais têm sido amplamente descritas após a suplementação com ômega-3²⁰⁻²⁶, com incorporação de EPA e DHA em detrimento da presença de ácidos graxos da família ômega-6. Desta maneira, o aumento da produção de mediadores com ações vasodilatadoras, antitrombóticas e anti-inflamatórias na presença da disponibilidade aumentada de ômega-3 tecidual é resultado, tanto do aumento de seus precursores na membrana plasmática, quanto da competição com os ácidos graxos ômega-6 pelas enzimas metabólicas comuns em suas vias de metabolização¹⁴. Embora o mesmo conjunto de dessaturases e elongases possa sintetizar AA e DHA a partir de seus respectivos precursores, é bem estabelecido que o aumento dietético do ALA inibe a síntese de AA a partir de LA²⁷⁻³¹.

Evidências científicas propõem que os efeitos benéficos do ômega-3 sobre a PA vão além da produção de prostanóides com propriedades vasodilatadoras. Os efeitos antagonistas do ômega-3 sobre os receptores da angiotensina II podem também ser responsáveis pela modulação da PA por este ácido graxo^{32,33}. Os ácidos graxos ômega-3 também demonstram ter ação inibidora sobre o sistema renina-angiotensina, por meio da modulação na secreção da renina e da atividade da enzima conversora da angiotensina (ECA)^{34,35}. Em um estudo experimental com ratos alimentados durante 4 semanas com óleo de linhaça (representando 20% da energia consumida), observou-se a diminuição da secreção de renina³⁴. Além disso, a redução da expressão e atividade da ECA foram observadas em ratos hipertensos com 6 semanas de idade, após serem alimentados com uma dieta contendo 10% de ALA. Posteriormente, essas observações foram confirmadas por ensaios *in vitro*, no qual o EPA

inibiu mais efetivamente a atividade da ECA (EPA>ALA>DHA>LA>AA)¹⁴.

Outro mecanismo pelo qual o ômega-3 pode modular a PA é por meio do estímulo da liberação de NO, que tem função vasodilatadora³⁶. Esse efeito parece ser devido a modificações lipídicas e estruturais nas cavéolas, levando ao deslocamento para o plasma da enzima óxido nítrico sintase endotelial (NOSe), que está ligada à caveolina-1. Essa migração para o citossol levaria a ativação da NOSe³⁷. Ademais, a ativação da NOSe nas células da musculatura lisa vascular também parece estar relacionada à inibição do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Esse fator é regulador da atividade da NOSe e é modulado pelo ômega-3^{38,39}. Dessa maneira, a incorporação de EPA e DHA em fosfolípidios da membrana endotelial irá atuar modulando o tônus vascular e, possivelmente, na complacência arterial⁴⁰.

McVeigh et al.⁴¹ mostraram que, em indivíduos com diabetes tipo 2, a complacência arterial melhorou significativamente após 6 semanas de suplementação com óleo de peixe em comparação com azeite de oliva. Em pacientes dislipidêmicos, a suplementação com EPA ou DHA melhorou a complacência arterial em 35 e 27%, respectivamente⁴⁰. Pase et al.⁴² demonstraram em sua meta-análise resultados que corroboram com tais achados. Além disso, os ácidos graxos ômega-3 podem reduzir a frequência cardíaca⁴³⁻⁴⁵, sugerindo um efeito cardíaco sinérgico associado aos efeitos anti-hipertensivos, possivelmente, mediado pela atividade β -adrenérgica e o sistema nervoso autônomo¹⁹.

A inibição da ativação de receptores alfa-adrenérgicos também tem sido descrita⁸. Como resultado dessa inibição, tem-se a diminuição da produção do inositol

1,4,5-trifosfato (IP3) responsável pela estimulação da liberação de cálcio intracelular a partir do retículo endoplasmático. Contudo, postula-se que as propriedades vasodilatadoras do EPA e do DHA são medidas por mecanismos intracelulares, além do estímulo à liberação de NO, anteriormente descrito.

No estudo de Taffet et al.⁴⁶, ratos alimentados com uma dieta suplementada com EPA e DHA apresentaram diminuição na atividade da adenosina trifosfatase (ATPases), transportadora de Ca²⁺ do retículo sarcoplasmático do músculo cardíaco, evidenciando o papel desses ácidos graxos na modulação da liberação de cálcio intracelular e, conseqüentemente, na contração muscular. Portanto, a inibição da ativação de receptores alfa-adrenérgico juntamente com a diminuição da atividade da ATPase contribuiria positivamente para o papel do ômega-3 no controle da PA.

Além disso, a inibição da ativação dos receptores alfa-adrenérgicos também irá resultar na menor formação de 1,2-diacilglicerol (DAG), um ativador da proteína quinase C (PKC), que é responsável pela ativação da bomba de sódio e potássio e dos canais de cálcio na membrana celular, modulando a contração muscular. Contudo, estudos sugerem que a PKC e suas várias isoformas regularam diretamente os receptores ativados pelos PPARs⁴⁷⁻⁴⁹. Assim, uma vez que a PKC é essencial para a ativação dos PPARs e existe forte evidência da ação de ômega-3 através desses receptores, é pouco provável que a contribuição desta via (inibição PKC) seja crucial na diminuição da PA associada ao ômega-3.

Em adição, estudos baseados em modelos animais sugerem que os efeitos dos ácidos graxos ômega-3 na modulação da PA também podem estar relaciona-

dos com seus efeitos sobre as catecolaminas e ATP. Hashimoto et al.⁵⁰ mostraram que ratos alimentados com DHA apresentaram redução da noradrenalina no plasma e aumento de ATP, liberado tanto espontaneamente e em resposta à noradrenalina a partir de segmentos de artéria caudal. Esses animais tiveram 44% menos noradrenalina plasmática e PA atenuada. Os níveis plasmáticos de ATP foram inversamente associados com a PA. A relevância dessas associações se deve ao fato do ATP ter ação vasodilatadora, estimulando a liberação de NO a partir de células endoteliais, através da ação direta nas células do músculo liso. Portanto, o aumento da liberação de ATP a partir de células endoteliais vascular, em conjunto com reduzida noradrenalina plasmática, poderia contribuir para a redução na PA associada ao ômega-3.

Contudo, Abeywardena e Patten⁵¹ destacaram que, enquanto uma grande variedade de mecanismos pode contribuir para a ação do ômega-3 na redução da PA, o papel das células endoteliais vasculares parece ser central nesta modulação. A Figura 2 destaca os mecanismos associados à homeostase da PA modulados pelo ômega 3.

Evidências de eficácia clínica do ômega-3 na HAS

O consumo elevado de ômega-3 tem sido associado com efeitos cardioprotetores e melhora da função endotelial, por meio dos seus efeitos benéficos sobre a PA, perfil lipídico, agregação plaquetária e pelas suas propriedades anti-inflamatórias⁵².

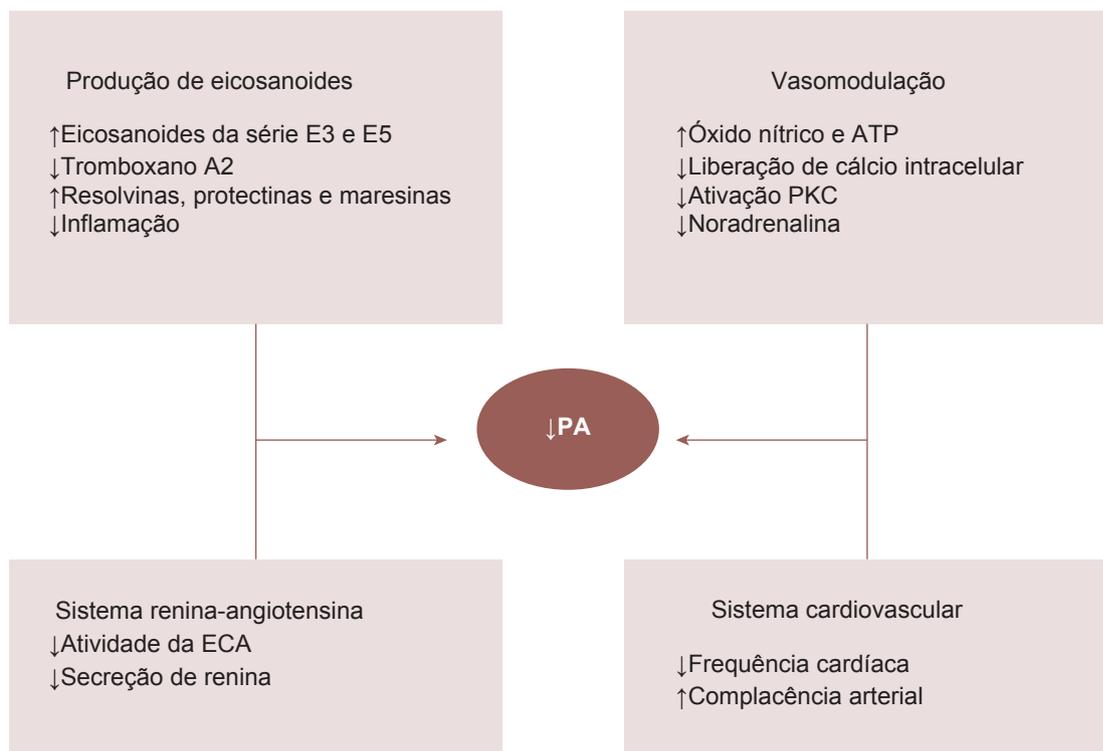
Diferentes meta-análises mostraram que doses relativamente altas de ômega-3 podem levar a reduções da PA clínica-

mente relevantes nos indivíduos com hipertensão não tratada. Na meta-análise de Appel et al.⁵³, que incluía 17 ensaios clínicos, a redução da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) em indivíduos hipertensos foi 5,5 e 3,5 mmHg, respectivamente, em um período de intervenção (3 g/dia) de até 3 meses.

Outra meta-análise incluindo 36 estudos mostrou uma redução de 2,1 mmHg na PAS e 1,6 mmHg na PAD, com um consumo médio de 3,7 g/dia de óleo de peixe durante 12 semanas⁵⁴.

No entanto, em um estudo randomizado, 162 indivíduos saudáveis recebe-

ram uma dieta com elevada proporção de ácidos graxos saturados ou de ácidos graxos monoinsaturados. Ambos os grupos foram ainda distribuídos aleatoriamente para receber suplementação com óleo de peixe (3,6 g/dia) ou placebo (azeite de oliva, 3,6 g/dia). O principal objetivo foi avaliar os efeitos de diferentes tipos de gordura sobre a PA em indivíduos saudáveis. Os resultados mostraram que a suplementação não afetou a PA, independente da quantidade de gordura na dieta⁵⁵. Resultado semelhante foi observado em um estudo realizado com 37 voluntários saudáveis, mas foi utilizado uma dose menor de ômega-3 (1,0 g/dia)⁵⁶.



PA: pressão arterial; ECA: enzima conversora da angiotensina; ATP: adenosina trifosfato; PKC: proteína quinase C.

Figura 2.

Possíveis efeitos inibitórios do ácido graxo ômega-3 sobre vias que levam à hipertensão. Os efeitos anti-hipertensivos do ácido graxo ômega-3 são multifatoriais e envolvem: a) produção de eicosanoides vasodilatadores e mediadores pró-resolução, supressão da liberação de tromboxano A2 e da inflamação; b) modulação da função endotelial; c) inibição da secreção de renina e da atividade da ECA; d) diminuição da frequência cardíaca e aumento da complacência arterial.

Em um estudo transversal, Ramel et al.⁵⁷ analisaram a associação entre fatores de risco cardiovascular, dieta e índice ômega-3 nas membranas eritrocitárias em 324 indivíduos, com idades entre 30–35 anos e com excesso de peso na Espanha, Islândia e Irlanda. Entre os participantes, 32% apresentavam PA elevada. Os resultados não apresentaram associação entre as variáveis e PAS ou PAD.

Resultados semelhantes foram encontrados por Szabo et al.⁵⁸ em pacientes com doença cardiovascular. Neste estudo duplo-cego, 2.501 indivíduos foram randomizados em 4 grupos: suplementação com ômega-3 (1,2 g/dia EPA e DHA), suplementação com vitaminas do complexo B, a combinação das 2 intervenções e placebo (cápsulas de gelatina). No entanto, após 5 anos de intervenção, os autores não encontraram efeito na PA.

Há poucos anos foi publicado o estudo de intervenção dietética LIPGENE⁵⁹. Este estudo avaliou o efeito do ômega-3 sobre a PA de indivíduos com síndrome metabólica por 12 semanas, e os voluntários foram aleatorizados para uma das quatro dietas, evitando viés. Em duas dietas, 38% da energia total era fornecida sob a forma de gorduras: uma elevada em ácidos graxos saturados e outra em monoinsaturados. Nas outras 2 dietas, 20% da energia era proveniente de gorduras: uma com suplementação de 1–2 g/dia de ômega-3 e outra com ácido oleico ou óleo de girassol. A PAS e a PAD permaneceram semelhantes após as quatro intervenções, evidenciando a possível falta de efeito as baixas doses utilizadas, quando comparadas a outros estudos.

Em um estudo de intervenção dietética⁶⁰, 69 voluntários com excesso de peso e HAS tratada, foram aleatorizados em uma das 4 dietas diferentes:

1. dieta de peixe contendo 3,65 g/dia de ômega-3;
2. dieta de baixas calorias (<30% de gordura);
3. combinação de ambas as dietas e
4. dieta controle (dieta habitual dos participantes).

Os indivíduos que consumiram grande quantidade de ômega-3 apresentaram redução da PAS e PAD (6,0 e 3,0 mmHg, respectivamente). No entanto, a redução foi maior com a combinação de ambas as dietas (PAS=13,0 mmHg e PAD=9,3 mmHg).

O efeito do ômega-3 na PA em indivíduos com dislipidemia tem sido controverso. Em um estudo retrospectivo, o efeito da suplementação com ômega-3 durante 12 meses foi avaliado em 111 indivíduos com hipertrigliceridemia e HAS sem tratamento. Os indivíduos receberam 2 g/dia de ômega-3, contendo, pelo menos, 85% de EPA e DHA. Os resultados mostraram redução significativa da PAS e PAD (2,7 e 1,4 mmHg, respectivamente)⁶¹.

Resultados semelhantes foram encontrados no estudo realizado por Iketani, Takazawa e Yamashina⁶² no qual avaliaram 24 pacientes com hiperlipidemia não tratada. Desses, 13 pacientes receberam suplementação com EPA (1,8 g/dia) e 11 receberam estatina (10 mg/dia), durante 3 meses. No grupo ômega-3, os resultados mostraram redução significativa da PAS e PAD (7 e 8%, respectivamente).

Em outro estudo, 60 pacientes hiperlipidêmicos foram distribuídos aleatoriamente para um dos quatro grupos: placebo (óleo de girassol, 4 g/dia), óleo de peixe (4 g/dia, sen-

do 1,4 g/dia de ômega-3), esteróis vegetais (2 g/dia) e a combinação de óleo de peixe e esteróis. Houve tendência, não significativa, em diminuir PAS e PAD nos grupos contendo ômega-3⁶³. Por outro lado, foi demonstrado que a suplementação com dose baixa de ômega-3 (1 g/dia) a longo prazo (6 meses) não reduziu a PA em voluntários com excesso de peso e hipertrigliceridemia⁶⁴.

Carter et al.⁶⁵ também avaliaram o efeito do ômega-3 na PA em pacientes normo e pré-hipertensos (n=67, sendo 38 normo e 29 pré-hipertensos). Neste estudo randomizado duplo-cego, os participantes receberam 9 g de óleo de peixe (2,7 g EPA e DHA) ou 9 g de placebo (azeite de oliva) durante 8 semanas. No entanto, após a intervenção, não houve diferença nos valores da PA dos indivíduos.

Recentemente, Vernaglione et al.⁶⁶ publicaram um estudo prospectivo a respeito dos efeitos do ômega-3 sobre a PA e outras variáveis em 24 pacientes em hemodiálise. No estudo do tipo *crossover*, depois da avaliação basal, os pacientes tiveram que seguir períodos consecutivos de 4 meses com dife-

rentes suplementos: 2 g/dia de azeite de oliva, seguido de 2 g/dia de ômega-3 e, novamente 2 g/dia de azeite de oliva. Ambas PAS ($T_{\text{BASAL}}=131$ mmHg e $T_{\text{FINAL}}=122$ mmHg) e PAD ($T_{\text{BASAL}}=83$ mmHg e $T_{\text{FINAL}}=71$ mmHg) reduziram significativamente após o período de suplementação com ômega-3.

Além disso, Miller et al.⁶⁷ realizaram uma meta-análise baseada em 70 estudos clínicos aleatorizados controlados e observaram que indivíduos hipertensos tiveram redução da PAS e PAD após serem suplementados com doses diárias de EPA e DHA iguais ou superiores a 2 gramas. Esses resultados foram baseados em intervenções com alimentos fonte de ômega-3 e suplementação com cápsulas contendo ômega-3 em intervalo de tempo superior a 3 semanas.

A Tabela 1 apresenta os principais estudos que avaliaram o efeito do ômega-3 sobre a PA.

Considerações finais

A HAS é um grave problema de saúde pública com repercussões diretas na inci-

Tabela 1.

Estudos clínicos aleatorizados e controlados sobre os efeitos dos ácidos graxos ômega-3 sobre a pressão arterial.

Referência	Ano	Tipo do estudo	n	Duração	Dosagem $\omega 3$ (g/dia)	Efeito na PA (PAS e PAD)
Miller et al. ⁶⁷	2014	Meta-análise*	1620	>3 semanas	3,8	↓
Geleijnse et al. ⁵⁴	2002	Meta-análise*	1404	12 semanas	3,7	↓
Appel et al. ⁵³	1993	Meta-análise*	291	<3 meses	3,0	↓
Bao et al. ⁶⁰	1998	EC/Dieta ^b	63	16 semanas	3,65	↓
Rasmussen et al. ⁵⁵	2006	EC/Suplementação ^a	162	3 meses	3,6	=
Carter et al. ⁶⁵	2012	EC/Suplementação ^a	67	8 semanas	2,7	=
Vernaglione et al. ⁶⁶	2008	EC/Suplementação ^a	24	4 meses	2,0	↓
Cicero et al. ⁶¹	2010	EC/Suplementação ^a	111	12 meses	2,0	↓
Iketani et al. ⁶²	2012	EC/Suplementação ^a	24	3 meses	1,8	↓
Micallef et al. ⁶³	2009	EC/Suplementação ^a	15	3 semanas	1,4	=
Gulseth et al. ⁵⁹	2010	EC/Suplementação ^a	486	12 semanas	1,2	=
Szabo et al. ⁵⁸	2012	EC/Suplementação ^a	2501	5 anos	1,2	=
Murphy et al. ⁶⁴	2007	EC/Dieta ^b	86	6 meses	1,0	=

*tempo médio de duração e dosagem média de suplementação; ^aestudo clínico baseado em suplementação com ômega-3; ^bestudo clínico baseado em dieta rica em alimentos fonte de ômega-3; PA: Pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

dência de doenças cardiovasculares. Devido aos múltiplos fatores causais e a complexidade dos mecanismos associados a sua gênese, o tratamento multidisciplinar deve envolver o uso de medicamentos e a mudança no estilo de vida, com ênfase na dieta. Particularmente no que se refere ao consumo alimentar, grande atenção tem sido dada ao possível papel benéfico dos ácidos graxos ômega-3 no tratamento da HAS.

O ômega-3 tem se mostrado capaz de modular a PA por meio da promoção da vasodilatação, regulação do sistema re-

nina-angiotensina, maior produção e/ou liberação de NO, inibição de receptores α -adrenérgicos, mudanças no fluxo intracelular de cálcio, aumento da fluidez da membrana, além da ativação ou inibição de fatores de transcrição.

A participação desses mecanismos tem sido confirmada por estudos clínicos aleatorizados e controlados, em que intervenções com ômega-3 e, particularmente, EPA e DHA, administrados em doses superiores a 2 g/dia, com duração superior a 3 semanas, foram eficazes na redução da PA em indivíduos hipertensos.

Referências

1. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL Jr, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2007;115(21):2761-88.
2. Organização Mundial da Saúde. Global status report on non communicable diseases. Série de Relatos Técnicos. Genebra: 2014.
3. Organização Mundial da Saúde. Non communicable diseases country profiles 2014. Série de Relatos Técnicos. Genebra: 2014.
4. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991-1006.
5. Salehi-Abargouei A, Maghsoudi Z, Shirani F, Azadbakht L. Effects of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-style diet on fatal or non fatal cardiovascular diseases--incidence: a systematic review and meta-analysis on observational prospective studies. *Nutrition*. 2013;29(4):611-8.
6. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2013;11:207.
7. Mori TA, Burke V, Beilin LJ. Dietary fats and blood pressure. In: Gregory Y. H. Lip, John E. Hall *Comprehensive Hypertension*. Mosby; 2007. p. 77-88.
8. Engler MB. Vascular effects of omega-3 fatty acids: possible therapeutic mechanisms in cardiovascular disease. *J Cardiovasc Nurs*. 1994;8(3):53-67.
9. Cook H, McMaster C. Fatty acid desaturation and chain elongation in eukaryotes. In: Vance DE, Vance JE, editors. *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*. 4th edition ed. Amsterdam: Elsevier. p. 181-204.
10. Biscione F, Pignalberi C, Totteri A, Messina F, Altamura G. Cardiovascular effects of omega-3 free fatty acids. *Curr Vasc Pharmacol*. 2007;5(2):163-7.
11. Das U. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids Health Dis*, 2008;7:37.
12. Poudyal H, Panchal SK, Diwan V, Brown L. Omega-3 fatty acids and metabolic syndrome: effects and emerging mechanisms of action. *Prog Lipid Res*. 2011;50(4):372-87.
13. Chin JPF, Dart AM. How do fishoil affects vascular function? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995;22(2):71-81.
14. Kumar KV, DAS UN. Effect of cis-unsaturated fatty acids, prostaglandins, and free radicals on angiotensin-converting enzyme activity in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997;214(4):374-9.
15. Serhan CN, Gotlinger K, Hong S, Arita M. Resolvins, docosatrienes, and neuroprotectins, novel omega-3-derived mediators, and their aspirin-triggered endogenous epimers: an overview of their protective roles in catabasis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2004;73(3-4):155-72.
16. Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:101-37.
17. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(5):349-61.
18. Serhan CN, Yang R, Martinod K, Kasuga K, Pillai PS, Porter TF, et al. Maresins: novel macrophage mediators with potent anti-inflammatory and pro resolving actions. *J Exp Med*. 2009;206(1):15-23.
19. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(20):2047-67.
20. Sanders TA, Roshanai F. The influence of different types of omega 3 polyunsaturated fatty acids on blood lipids and platelet function in healthy volunteers. *ClinSci (Lond)*. 1983;64(1):91-9.

21. Blonk MC, Bilo HJ, Nauta JJ, Popp-Snijders C, Mulder C, Donker AJ. Dose-response effects of fish-oil supplementation in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr.* 1990;52(1):120-7.
22. Harris WS, Windsor SL, Dujovne CA. Effects of four doses of n-3 fatty acids given to hyperlipidemic patients for six months. *J Am Coll Nutr.* 1991;10(3):220-7.
23. Marsen TA, Pollok M, Oette K, Baldamus CA. Pharmacokinetics of omega-3-fatty acids during ingestion of fish oil preparations. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 1992;46(3):191-6.
24. Katan MB, Deslypere JP, van Birgelen AP, Penders M, Zegwaard M. Kinetics of the incorporation of dietary fatty acids into serum cholesterylesters, erythrocyte membranes, and adipose tissue: an 18-month controlled study. *J Lipid Res.* 1997;38(10):2012-22.
25. Healy DA, Wallace FA, Miles EA, Calder PC, Newsholm P. Effect of low-to-moderate amounts of dietary fish oil on neutrophil lipid composition and function. *Lipids.* 2000;35(7):763-8.
26. Rees D, Miles EA, Banerjee T, Wells SJ, Roynette CE, Wahle KW, et al. Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immunefunction in healthy humans: a comparison of young and older men. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):331-42.
27. Mohrhauer H, Holman RT. Effect of linolenic acid upon the metabolism of linoleic acid. *J Nutr.* 1963;81:67-74.
28. Hassam AG. The influence of alpha-linolenic acid (18:3 omega3) on the metabolism of gamma-linolenic acid (18:3 omega6) in therat. *Br J Nutr.* 1977;38(1):137-40.
29. Hwang DH, Carroll AE. Decreased formation of prostaglandins derived from arachidonic acid by dietary linolenate in rats. *Am J Clin Nutr.* 1980;33(3):590-7.
30. Marshall LA, Johnston PV. alpha-Linolenic and linoleic acids and the immune response. *Prog Lipid Res.* 1981;20:731-4.
31. Marshall LA, Johnston PV. Modulation of tissue prostaglandin synthesizing capacity by increased ratios of dietary alpha-linolenic acid to linoleic acid. *Lipids.* 1982;17(12):905-13.
32. Juan H, Sametz W. Vasoconstriction induced by noradrenaline and angiotensin II is antagonized by eicosapentaenoic acid independent of formation of trienoic eicosanoids. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1986;332(3):288-92.
33. Juan H, Sutter D, Sametz W. Influence of eicosapentaenoic acid on noradrenaline and angiotensin-induced contractions of the rabbit aorta: mode of action. *Prog Clin Biol Res.* 1987;242:57-62.
34. Codde JP, Croft KD, Barden A, Mathews E, Vandongen R, Beilin LJ. An inhibitory effect of dietary polyunsaturated fatty acids on rennin secretion in the isolated perfused rat kidney. *J Hypertens.* 1984;2(3):265-70.
35. Ogawa A, Suzuki Y, Aoyama T, Takeuchi H. Effect of dietary alpha-linolenic acid on vascular reactivity in aorta of spontaneously hypertensive rats. *J OleoSci.* 2009;58(5):221-5.
36. Mori TA, Watts GF, Burke V, Hilme E, Puddey IB, Beilin LJ. Differential effects of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on vascular reactivity of the fore arm microcirculation in hyperlipidemic, overweight men. *Circulation.* 2000;102(11):1264-9.
37. Li Q, Zhang Q, Wang M, Liu F, Zhao S, Ma J, et al. Docosahexaenoic acid affects endothelial nitric oxide synthase in caveolae. *Arch Biochem Biophys.* 2007;466(2):250-9.
38. Fox PL, Dicorleto PE. Fish oils inhibit endothelial cell production of platelet-derived growth factor-like protein. *Science.* 1988;241(4864):453-6.
39. Schini VB, Durante W, Elizondo E, Scott-Burden T, Junquero DC, Schafer AI, et al. The induction of nitric oxide synthase activity is inhibited by TGF-beta 1, PDGFAB and PDGFBB in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol.* 1992;216(3):379-83.
40. Nestel P, Shige H, Pomeroy S, Cehun M, Abbey M, Raederstorff D. The n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(2):326-30.
41. McVeigh GE, Brennan GM, Cohn JN, Finkelstein SM, Hayes RJ, Johnston GD. Fish oil improves arterial compliance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(9):1425-9.
42. Pase MP, Grima NA, Sarris J. Do long-chain n-3 fatty acids reduce arterial stiffness? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr.* 2011;106(7):974-80.
43. Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension.* 1998;32(4):710-7.
44. Mori TA, Bao DQ, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Docosahexaenoic acid but not eicosapentaenoic acid lowers ambulatory blood pressure and heart rate in humans. *Hypertension.* 1999;34(2):253-60.
45. Mozaffarian D, Geelen A, Brouwer IA, Geleijnse JM, Zock PL, Katan MB. Effect of fish oil on heart rate in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circulation.* 2005;112(13):1945-52.
46. Taffet GE, Pham TT, Bick DL, Entman ML, Pownall HJ, Bick RJ. The calcium uptake of the rat heart sarcoplasmic reticulum is altered by dietary lipid. *J Membr Biol.* 1993;131(1):35-42.
47. Sotiropoulos KB, Clermont A, Yasuda Y, Rask-Madsen C, Mastumoto M, Takahashi J, et al. Adipose-specific effect of rosiglitazone on vascular permeability and protein kinase C activation: novel mechanism for PPAR gamma agonist's effects on edema and weight gain. *FASEB J.* 2006;20(8):1203-5.
48. Gray JP, Burns KA, Leas TL, Perdew GH, Vanden Heuvel JP. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha by protein kinase C. *Biochemistry.* 2005;44(30):10313-21.
49. Blanquart C, Mansouri R, Paumelle R, Fruchart JC, Staels B, Glineur C. The protein kinase C signaling pathway regulates a molecular switch between transactivation and transrepression activity of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Mol Endocrinol.* 2004;18(8):1906-18.
50. Hashimoto M, Shinozuka K, Gamoh S, Tanabe Y, Hossain MS, Kwon YM, et al. The hypotensive effect of docosahexaenoic acid is associated with the enhanced release of ATP from the caudal artery of aged rats. *J Nutr.* 1999;129(1):70-6.
51. Abeywardena MY, Patten GS. Role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in reducing cardio-metabolic risk factors. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2011;11(3):232-46.
52. Gebauer SK, Psota TL, Harris WS, Kris-Etherton PM. n-3 fatty acid dietary recommendations and food sources to achieve essentiality and cardiovascular benefits. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6 Suppl):1526S-1535S.
53. Appel LJ, Miller ER III, Seidler AJ, Whelton PK. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med.* 1993;153(12):1429-38.
54. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: meta-regression analysis of randomized trials. *J Hypertens.* 2002;20(8):1493-9.
55. Rasmussen BM, Vessby B, Uusitupa M, Berglund L, Pedersen E, Riccardi G, et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated, and n-3 fatty acids on blood pressure in healthy Subjects. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):221-6.
56. Shah AP, Ichiuji AM, Han JK, Traina M, El-Bialy A, Meymandi SK, et al. Cardiovascular and endothelial effects of fish oil supplementation in healthy Volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2007;12(3):213-9.

57. Ramel A, Pumberger C, Martinez AJ, Kiely M, Bandarra NM, Thorsdottir I. Cardiovascular Risk Factors in young, overweight, and obese European adults and associations with physical activity and omega-3 index. *Nutr Res.* 2009;29(5):305-12.
58. Szabo de Edelenyi F, Vergnaud AC, Ahluwalia N, Julia C, Hercberg S, Blacher J, et al. Effect of B-vitamins and n-3 PUFA supplementation for 5 years on blood pressure in patients with CVD. *Br J Nutr.* 2012;107(6):921-927.
59. Gulseth HL, Gjelstad IM, Tierney BC, Shaw DI, Helal O, Hees AM, et al. Dietary fat and blood pressure modifications in subjects with the metabolic syndrome in the dietary intervention LIPGENE study. *J Nutr.* 2010;104(2):160-3.
60. Bao DQ, Mori T, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension.* 1998;32(4):710-7.
61. Cicero AF, Derosa G, Di Gregorio V, Bove M, Gaddi AV, Borghi C. Omega 3 polyunsaturated fatty acids supplementation and blood pressure levels in hypertriglyceridemic patients with untreated normal-high blood pressure and with or without metabolic syndrome: a retrospective study. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(2):137-44.
62. Iketani T, Takazawa K, Yamashina A. Effect of eicosapentaenoic acid on central systolic blood pressure. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2013;88(2):191-5.
63. Micallef MA, Garg ML. Anti-inflammatory and cardioprotective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and plant sterols in hyperlipidemic individuals. *Atherosclerosis.* 2009;204(2):476-82.
64. Murphy KJ, Meyer BJ, Mori TA, Burke V, Mansour J, Patch CS, et al. Impact of foods enriched with n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on erythrocyte n-3 levels and cardiovascular Risk factors. *Br J Nutr.* 2007;97(4):749-57.
65. Carter JR, Schwartz CE, Yang H, Joyner MJ. Fish oil and neurovascular control in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;15;303(4):H450-6.
66. Vernaglion L, Cristofano C, Chimienti S. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and proxies of cardiovascular disease in hemodialysis: a prospective cohort study. *J Nephrol.* 2008;21(1):99-105.
67. Miller PE, Elswyk MV, Alexander DD. Long-Chain Omega-3 Fatty Acids Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid and Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Hypertens.* 2014;27(7):885-96.