



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL**  
**CAMPUS DE CHAPECÓ**  
**CURSO DE MEDICINA**

**ANGÉLICA DE ALMEIDA**  
**PEDRO AUGUSTO CAVAGNI AMBROSI**

**ASSOCIAÇÕES ENTRE PRESSÃO ARTERIAL, PARÂMETROS OXIDATIVOS,  
ANTROPOMÉTRICOS E DE PERFIL LIPÍDICO EM MULHERES HIPERTENSAS**

**CHAPECÓ**

**2020**

**ANGÉLICA DE ALMEIDA  
PEDRO AUGUSTO CAVAGNI AMBROSI**

**ASSOCIAÇÕES ENTRE PRESSÃO ARTERIAL, PARÂMETROS OXIDATIVOS,  
ANTROPOMÉTRICOS E DE PERFIL LIPÍDICO EM MULHERES HIPERTENSAS**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Graduação  
em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul,  
como requisito para obtenção do título de médico.  
Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Andréia Cardoso Machado.

**CHAPECÓ**

**2020**

ANGÉLICA DE ALMEIDA

PEDRO AUGUSTO CAVAGNI AMBROSI

**ASSOCIAÇÕES ENTRE PRESSÃO ARTERIAL, PARÂMETROS  
OXIDATIVOS, ANTROPOMÉTRICOS E DE PERFIL LIPÍDICO EM  
MULHERES HIPERTENSAS**

Trabalho de curso de graduação apresentado como requisito para obtenção de aprovação no respectivo componente da grade do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul - *campus* Chapecó.

Orientadora: **Prof.<sup>a</sup>. Dra Andréia Machado Cardoso**

Este trabalho de curso foi defendido e aprovado pela banca em: 28/10/2020

BANCA EXAMINADORA



Prof.<sup>(a)</sup> Dra Andréia Machado Cardoso (UFFS/Chapecó)  
Presidente e Orientadora



Prof.<sup>(a)</sup> Dr.<sup>(a)</sup> Daniela Zanini (UFFS/Chapecó)  
Membro da Banca Avaliadora



Prof. Alexandre Miguel Haisi Klita (UFFS/Chapecó)  
Membro da Banca Avaliadora

## **Associações entre pressão arterial, parâmetros oxidativos, antropométricos e de perfil lipídico em mulheres hipertensas**

Angélica de Almeida<sup>a</sup>, Pedro Augusto Cavagni Ambrosi<sup>a</sup>, Andreia Machado Cardoso<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal da Fronteira Sul - Campus Chapecó, Curso de Medicina, Santa Catarina, Brasil.

<sup>b</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul, Campus Chapecó, Chapecó, SC, Brasil.

### **\* Autor Correspondente**

Andréia Machado Cardoso

Address: Federal University of Fronteira Sul, Campus Chapecó, Rodovia SC 484 - Km 02, Fronteira Sul, postal code 89815-899.

Phone: +55 49 2049-6507 or +55 49 999611000

E-mail: [andreia.cardoso@uffs.edu.br](mailto:andreia.cardoso@uffs.edu.br) or [deiaa.mc@gmail.com](mailto:deiaa.mc@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4243-8855>

**Periódico ao qual o manuscrito será submetido: Free radical biology and medicine**

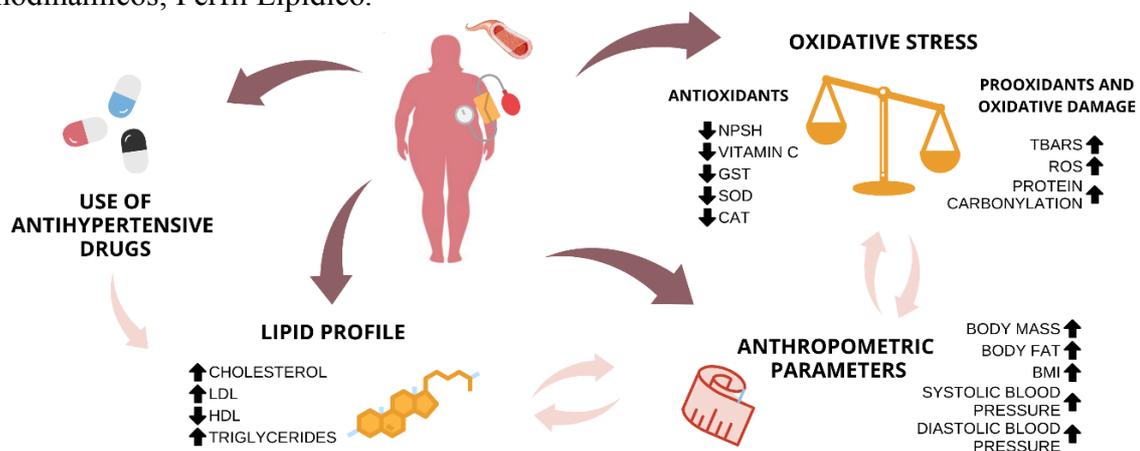
### **Abreviaturas**

Ácido Etilenodiamino Tetra-acético (EDTA), Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO), Catalase (CAT), Colesterol Total (CT), Ácido Desoxirribonucleico (DNA), Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), Estresse Oxidativo (EO), Espécies Reativas de Oxigênio (EROS), Glutathione Peroxidase (GPx), grupamentos SH não-proteicos (NPSH), Glutathione na forma reduzida (GSH), Glutathione S-Transferase (GSTs), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL), Índice de Massa Corporal (IMC), International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK), Lipoproteínas de Baixa Densidade (LDL), Organização Mundial da Saúde (OMS), Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD), Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), Superóxido Dismutase (SOD), Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS), Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Universidade Comunitária da Região de Chapecó (UNOCHAPECÓ)

## Resumo

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) atinge mais de 1 bilhão de pessoas no mundo, e sabe-se que fatores antropométricos como o índice de massa corporal (IMC), além de alterações no perfil lipídico são importantes na progressão da HAS. Além disso, algumas evidências apontam que o estresse oxidativo (EO) também pode ter um papel importante no desenvolvimento da doença. Com base nisso, esse trabalho busca avaliar parâmetros antropométricos, oxidativos e de perfil lipídico em mulheres hipertensas, verificar possíveis correlações entre estes e o desenvolvimento e progressão da HAS e do EO, além investigar as classes de medicamentos anti-hipertensivos utilizados pelas pacientes. Participaram do estudo 154 mulheres, com idades entre 45 e 68 anos, sendo 81 para o grupo hipertenso, todas em tratamento para HAS, e 73 para o grupo normotenso. Para avaliação dos parâmetros de estresse oxidativo, foram mensuradas a atividade das enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione S-transferase (GSTs), os níveis de vitamina C, grupamentos SH não-proteicos (NPSH), espécies reativas de oxigênio (EROS), substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e carbonilação proteica. Foram mensurados colesterol total, colesterol de alta densidade (HDL), colesterol de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos para a análise do perfil lipídico. Para a obtenção de dados antropométricos foram mensurados estatura total, peso corporal, índice de massa corporal (IMC) e porcentagem de gordura corporal. Os dados foram analisados estatisticamente por meio de teste *t* de *student*. As correlações foram realizadas por meio do teste de correlação de Pearson. As mulheres hipertensas apresentaram maior massa corporal, porcentagem de gordura, IMC, além de quantidades mais elevadas de colesterol total, LDL e triglicerídeos e inferiores de HDL, quando comparadas às normotensas. Os antioxidantes enzimáticos GSTs, SOD e CAT e não enzimáticos vitamina C e NPSH mostraram-se diminuídos nas mulheres hipertensas quando comparadas às normotensas, enquanto parâmetros de dano oxidativo estavam maiores nas hipertensas. Foram estabelecidas correlações positivas, em mulheres hipertensas, entre: pressão arterial sistêmica (PAS) e TBARS, PAS e EROS, PAS e LDL, PAS e triglicerídeos, LDL e TBARS, triglicerídeos e TBARS, triglicerídeos e EROS, e triglicerídeos e GST, além de correlações positivas, em mulheres normotensas entre PAS e LDL e triglicerídeos e TBARS. Correlações negativas foram estabelecidas entre PAS e NPSH, LDL e NPSH, e triglicerídeos e NPSH em mulheres hipertensas, além de triglicerídeos e NPSH em mulheres normotensas. Os resultados sugerem que o estresse oxidativo, perfil lipídico, percentual de gordura corporal, efeitos de medicamentos utilizados e a própria PA interagem entre si, sendo potenciais agentes na progressão da HAS e no aumento do dano oxidativo.

**Palavras-chave:** Hipertensão Arterial Sistêmica; Estresse Oxidativo; Parâmetros Hemodinâmicos; Perfil Lipídico.



## Sumário

Introdução.....	5
Métodos.....	7
Caracterização do Estudo .....	7
Participantes.....	8
Local de estudo .....	8
Parâmetros antropométricos .....	8
Avaliação da Pressão Arterial.....	9
Perfil lipídico .....	9
Coleta e análise das amostras sanguíneas.....	9
Avaliação dos parâmetros de estresse oxidativo.....	10
Aspectos Éticos .....	12
Análise estatística .....	12
Resultados .....	12
Dados antropométricos .....	12
Análise do perfil lipídico .....	13
Uso de medicações anti-hipertensivas.....	13
Antioxidantes enzimáticos.....	13
Antioxidantes não-enzimáticos.....	14
Parâmetros de dano oxidativo.....	14
Correlações entre as variáveis estudadas.....	14
Discussão.....	15
Conclusão .....	18
Referências .....	20
Tabelas .....	24
Figuras.....	26
TÍTULOS E LEGENDAS DAS FIGURAS.....	27
Highlights.....	28

## Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença crônica não transmissível, de natureza multifatorial, que compromete os mecanismos vasodilatadores e vasoconstritores do organismo. De acordo com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da VII Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), a hipertensão arterial é determinada pela pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg em adultos que não utilizam medicações anti-hipertensivas [1][2].

Segundo um estudo publicado no jornal *The Lancet*, o número de adultos com hipertensão aumentou de 594 milhões em 1975 para 1,13 bilhão em 2015, sendo 597 milhões de homens e 529 milhões de mulheres [3]. No Brasil, a HAS atinge 36 milhões de indivíduos adultos, sendo mais de 60% dos idosos, contribuindo para cerca de 50% das mortes relacionadas a doenças cardiovasculares [2]. Esse estudo é relevante, já que a HAS é o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e, de acordo com a OMS, a cada ano, ocorrem, apenas na região das Américas, 1,6 milhão de mortes causadas por tais doenças [4].

Sabe-se que as alterações na composição corporal, como aumentos no índice de massa corporal (IMC) e obesidade, alterações no perfil lipídico e glicemia, representam uma condição que favorece o desenvolvimento ou o agravamento da HAS e suas complicações [5]. É possível identificar o sobrepeso com o IMC de 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup>, e obesidade com o IMC maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup>, assim, caracterizando-se uma condição que tem sido associada ao aumento no risco de morte associado a doenças cardiovasculares [6]. De modo semelhante, a combinação de hipertensão e valores elevados de colesterol total (CT), triglicérides e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e valores baixos de lipoproteínas de alta densidade (HDL) representa um importante fator de aumento do risco cardiovascular. Um relatório de 5.376 pacientes já havia demonstrado que uma grande porcentagem de hipertensos apresenta altos níveis de colesterol e que a ocorrência simultânea de hipertensão e dislipidemia leva a um aumento cumulativo no risco de doenças cardiovasculares [7].

Os mecanismos que levam ao desenvolvimento da HAS são complexos e ainda não completamente elucidados, contudo, nas últimas décadas vem crescendo as evidências da associação que existe entre a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROS) e a hipertensão arterial. As EROS, produzidas como intermediárias das reações de redução-oxidação, em condições fisiológicas, são fundamentais para o funcionamento celular. Porém,

o aumento dessas espécies leva ao quadro denominado de Estresse Oxidativo (EO). Este quadro caracteriza-se por um desbalanço entre a formação de EROS e a ação prejudicada ou ineficiente dos antioxidantes endógenos e exógenos, o qual pode desencadear lesões nos diversos componentes celulares, dando início a vários processos patológicos [8] [9]. Dessa forma, é de fundamental importância a avaliação dos mecanismos relacionados ao dano oxidativo em pacientes hipertensos.

O excesso de espécies reativas no organismo é combatido pelos antioxidantes, que por sua vez podem ser produzidos pelo corpo ou ingeridos através da dieta [10]. Esses antioxidantes podem ser classificados em sistemas enzimáticos e não-enzimáticos. O sistema enzimático é o primeiro defensor antioxidante no organismo, interrompendo o excesso do ânion radical superóxido e peróxido de hidrogênio. Esse sistema possui várias enzimas, dentre as quais destacam-se a glutatona peroxidase (GPx), glutatona S-transferase (GST), catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD) [10]. Na defesa não-enzimática, destaca-se a glutatona, que constitui-se como o grupamento SH não-proteico (NPSH) humano mais importante e a vitamina C. A glutatona pode ser encontrada em sua forma reduzida (GSH) ou oxidada (GSSG) [11]. A dosagem NPSH é um bom parâmetro para estimar o conteúdo de glutatona no organismo, já que está, em sua forma reduzida, é o grupamento tiol mais abundante no meio intracelular [12][13].

Considerando o exposto acima, este estudo busca avaliar os níveis dos antioxidantes enzimáticos (GST, CAT e SOD), dos antioxidantes não-enzimáticos (vitamina C e NPSH), dos parâmetros de dano oxidativo (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), EROS e carbonilação proteica) e perfil lipídico em mulheres hipertensas de meia idade, comparando-os com mulheres normotensas, a fim de elucidar a relação entre a doença e o desenvolvimento ou progressão do estresse oxidativo. Ainda, se propõe a avaliar e discutir a influência de dados antropométricos, perfil lipídico e medicamentos na progressão da HAS e do EO.

## **Métodos**

### *Caracterização do Estudo*

Foi realizado um estudo experimental, de corte transversal, de natureza aplicada e abordagem quantitativa. Também chamado de pesquisa quantitativa de causalidade pré-factual, no qual avalia o efeito de uma variável ou conjunto de variáveis sobre outra variável ou conjunto de variáveis a partir de eventos controlados [14].

### *Participantes*

A amostra do presente estudo foi constituída por mulheres voluntárias com idades entre 42 e 68 anos com e sem diagnóstico de hipertensão. A seleção da amostra aconteceu de forma não-probabilística por quotas, de forma voluntária, considerando os critérios de elegibilidade, sendo calculada inicialmente em 150 mulheres, sendo 75 para o grupo hipertenso e 75 para o grupo normotenso. O tamanho amostral foi calculado considerando um desvio padrão médio das principais variáveis de desfecho de 10 unidades, com um poder estatístico de 80%, um nível de significância de 0,05 (distribuição bicaudal), uma diferença detectável de 9 unidades e uma perda amostral de 15%. Após a seleção, a amostra do presente estudo foi constituída por 154 mulheres, sendo 81 para o grupo hipertenso e 73 para o grupo normotenso.

No grupo de hipertensas, foram incluídas mulheres com diagnóstico de HAS há, pelo menos, 3 anos e em tratamento médico, com PAS inferior a 160 e pressão arterial diastólica inferior a 120 mmHg [2]. No grupo de normotensas foram incluídas mulheres sem diagnóstico de hipertensão e cujos valores de PAS e diastólica, medidos em dois dias não consecutivos e em horários diferentes, eram iguais ou inferiores a 139 e 89 mmHg, respectivamente. Foram excluídas do estudo as mulheres que apresentaram comorbidades que representavam contraindicação clínica para participarem da pesquisa, mulheres fumantes, e as que fizeram uso de qualquer medicamento que possa ter influenciado nos resultados do estudo, exceto os anti-hipertensivos para o grupo hipertenso.

### *Local de estudo*

Os parâmetros antropométricos foram avaliados de acordo com as recomendações da *International Society for the Advancement of Kinanthropometry* (ISAK) juntamente com a coleta de sangue foram realizadas no Laboratório de Fisiologia e Bioquímica do Exercício da Universidade Comunitária da Região de Chapecó (Unochapecó). As análises das amostras sanguíneas foram feitas nos laboratórios de Bioquímica, Microbiologia e Imunologia da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) - campus Chapecó.

### *Parâmetros antropométricos*

*Estatura total:* A estatura total dos sujeitos foi determinada por meio da distância entre a planta dos pés e o vértex da cabeça utilizando estadiômetro portátil (Gofeka®, Criciúma-SC, Brasil) com precisão de 0,1 cm.

*Peso corporal:* O peso corporal foi determinado pela massa corporal total do indivíduo utilizando uma balança digital (Urbano® OS-100, Canoas-RS, Brasil) com precisão de 50 g.

*Índice de massa corporal:* O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se a massa corporal de cada participante pelo quadrado da sua estatura expressa em metros, conforme recomendações da ABESO [15].

*Porcentagem de gordura corporal:* A porcentagem de gordura corporal foi utilizada uma balança de bioimpedância (Analisador de Composição Corporal Tanita® BC-601). Os sujeitos permaneceram 10 minutos em repouso e após isso foram colocados eletrodos nos pés e mãos, obtendo os resultados através de uma corrente elétrica de baixa frequência.

#### *Avaliação da Pressão Arterial*

Foi utilizado para aferição da pressão arterial um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio (Erkamater® -E300, Alemanha). Os procedimentos foram realizados de acordo com o preconizado na “7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial” (SBC, 2016), sendo realizadas medidas em repouso com monitor de pressão arterial automático (Omron® HEM-742INT, China).

#### *Perfil lipídico*

O colesterol sérico total, o colesterol de baixa densidade (LDL), o colesterol de alta densidade (HDL) e a concentração de triglicerídeos foram analisados utilizando-se métodos enzimáticos padrões, com reagentes Ortho-Clinical Diagnostis em analisador automático (Vitros 950W dry chemistry system; Johnson & Johnson, Rochester, NY, USA).

#### *Coleta e análise das amostras sanguíneas*

Foram coletados três tubos de 4 ml de sangue, sendo um tubo com EDTA como anticoagulante, um com citrato como anticoagulante e um sem anticoagulante, por punção venosa da veia antecubital utilizando-se o sistema a vácuo. Todo o procedimento de coleta sanguínea foi realizado por profissionais treinados e habilitados e respeitando todos os procedimentos de biossegurança recomendados para essa finalidade. Imediatamente após as coletas, uma parcela de sangue total citratado foi separado e o restante centrifugado (15 min. x 3.500 rpm, centrífuga modelo KC16R, marca Kindly Controle Microprocessado) para a obtenção de plasma e soro. Todas as amostras foram armazenadas em microtubos a -80° C para posterior análise. As análises das amostras foram realizadas após o *n* ter sido completo, em um período que variou entre três e seis meses.

### *Avaliação dos parâmetros de estresse oxidativo*

*Determinação da enzima superóxido dismutase (SOD):* A atividade da enzima SOD foi determinada no sangue total de acordo com McCord e Fridovich [16] e expressa em unidades de SOD por miligrama (SOD/mg) de proteína. Nesse método, a SOD presente na amostra compete com o sistema de detecção de ânion superóxido. Uma unidade de SOD é definida como a quantidade de enzima que inibe a taxa de oxidação da adrenalina em 50%. A oxidação da adrenalina leva à formação do produto colorido, adrenocromo, que é detectado pelo espectrofotômetro. A atividade da superóxido dismutase é determinada medindo a taxa de formação de adrenocromo, observada a 480 nm, em um meio de reação contendo glicina-NaOH (50 mM, pH 10) e adrenalina (1 mM).

*Determinação da enzima catalase (CAT):* A determinação da atividade da CAT foi realizada no sangue total de acordo com um método modificado de Nelson e Kiesow [17] e foi expressa em nanomols por miligrama (nmol/mg) de proteína. Este ensaio envolve a alteração da absorvância a 240 nm devido à decomposição de hidrogênio dependente de CAT peróxido. Uma alíquota (0,02 ml) de sangue foi homogeneizada em tampão fosfato de potássio, pH 7.0. A determinação espectrofotométrica foi iniciada pela adição de 0,07 ml em uma solução aquosa de 0,3 mol/l<sup>-1</sup> de peróxido de hidrogênio. A mudança na absorvância a 240 nm foi medida por 2 min. A atividade CAT foi calculada usando o coeficiente de extinção molar (0.0436 cm<sup>2</sup>μmol) e os resultados foram expressos em nanomols por miligrama de proteína.

*Determinação da Glutathione S-transferase (GST):* a atividade da GST foi medida como descrito por Warholm et al. [18]. A mistura do ensaio continha uma quantidade adequada de solução de amostra (25g de proteína) e o método de Bradford foi utilizado para a determinação do teor de albumina de soro bovino como padrão proteico. Tal atividade foi expressa por meio do Delta da absorvância.

*Determinação da vitamina C:* os níveis de vitamina C foram realizadas pelo método modificado de Jacques-Silva et al [19]. Utilizou-se 300ul de plasma das participantes em uma reação contendo dinitrofenilhidrazina, ácido tricloroacético e ácido sulfúrico como reagentes. O conteúdo de ácido ascórbico foi determinado a 520 nm e expresso como mg de ácido ascórbico/mL de plasma.

*Determinação do conteúdo de grupamentos – SH proteicos e não protéicos:* Os NPSH foram mensurados espectrofotometricamente com o reagente de Ellman [20]. Alíquotas (0,1 mL) de plasma foram adicionados a 0,85 mL de tampão fosfato 0,3 M, pH 7,4, e a reação foi lida a 412

nm após a adição de 10 mM de ácido 2-nitrobenzóico (0,05 mL). Os dados foram relatados em  $\mu\text{mol/mL}$  de plasma.

*Determinação das espécies reativas de oxigênio (EROS):* A quantificação das EROS serve como uma medida indireta de dano no ácido desoxirribonucleico (DNA). A formação de espécies reativas em soro foi estimada de acordo com Ali, Lebel e Bondy [21]. Uma alíquota de 50  $\mu\text{L}$  de soro foi incubada com 10  $\mu\text{L}$  de 2', 7'- 47 diclorofluoresceína-diacetato (DCFH-DA, 7  $\mu\text{M}$ ). Os níveis de EROS foram determinados por método de fluorescência. A oxidação de DCFH-DA para diclorofluoresceína (DCF) foi medida para a detecção de ER intracelulares. A intensidade de emissão de fluorescência de DCF foi registrada e 488 a 525 nm de excitação 60 min após a adição de DCFH-DA no meio e a diclorofluoresceína oxidada foi determinada utilizando uma curva padrão e os resultados foram expressos em U DCF/mg de proteína.

*Determinação da peroxidação lipídica:* a peroxidação lipídica em soro foi determinada de acordo com Jentzsch et al. [22] modificado. Para isso, foram adicionados 0,2 ml de soro à mistura de reação contendo 1 ml de ácido orto-fosfórico a 1% e solução alcalina de 0,25 ml de ácido tiobarbitúrico (final 20 ml), seguido de 45 minutos de aquecimento a 95 °C. Após o resfriamento, as amostras e os padrões de malondialdeído (MDA) foram lidos a 532 nm, contra o branco da curva padrão. A quantidade de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foi expressa em nmol de MDA/ml de soro.

*Determinação de carbonilação/oxidação proteica:* a oxidação de proteínas em soro foi determinada através do método de Levine et al. [23]. Em primeiro lugar, a partir de 1 ml de soro, as proteínas foram precipitadas usando 0,5 ml de ácido tricloroacético a 10% (TCA) e centrifugadas a 1800 g por 5 min, descartando o sobrenadante. A isso, foi adicionado 0,5 ml de 2,4-dinitrofenil-hidrazina (DNPH) a 10 mmol/l em 2 mol/l de HCl e incubado à temperatura ambiente por 30 minutos, misturando as amostras vigorosamente a cada 15 minutos. Após a incubação, 0,5 ml de TCA a 10% foram adicionados ao precipitado proteico e centrifugados a 1800 g durante 5 min. Após o descarte do sobrenadante, o precipitado foi lavado duas vezes com 1 ml de etanol/acetato de etila (1:1), centrifugando o sobrenadante para remover o DNPH livre. O precipitado foi dissolvido em 1,5 ml de solução dissolvente de proteína (2g de dodecilsulfato de sódio e 50 mg de EDTA em 100 ml de tampão fosfato 80 mmol/l, pH 8,0) e incubado a 37 °C por 10 min. A intensidade da cor do sobrenadante foi medida por espectrofotômetro a 370 nm contra 2 mol/l de HCl. O teor de carbonila foi calculado usando o coeficiente de extinção molar ( $21 \times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ), e os resultados expressos em nanomols por miligrama de proteína.

### *Aspectos Éticos*

Esse projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal da Fronteira Sul, com o seguinte número do parecer: 1.916.904. Todos os sujeitos foram devidamente esclarecidos acerca dos objetivos do estudo e dos procedimentos da coleta de dados, bem como os riscos e benefícios relativos e, ao concordarem em participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em duas vias, uma das quais ficou com o sujeito da pesquisa e a outra foi mantida pelos pesquisadores. Cabe salientar que os sujeitos foram orientados sobre o fato de que podiam retirar seu consentimento e desistir de participar do estudo a qualquer momento.

### *Análise estatística*

Primeiramente os dados foram submetidos ao teste de Shapiro-Wilk para avaliação quanto à normalidade. Tendo em vista que os dados seguem uma distribuição normal, as comparações entre grupos (hipertensas e normotensas) foram realizadas por meio de teste *t de Student*. As correlações foram realizadas por meio do teste de correlação de Pearson. Os dados estão apresentados como média e desvio padrão. Para todas as análises foi utilizado o programa estatístico *GraphPad® Prism* versão 8.0. As análises foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ .

## **Resultados**

### *Dados antropométricos*

No estudo foram analisados os dados provenientes de 81 mulheres hipertensas e 73 normotensas. Todas as participantes do estudo estavam na menopausa e sem praticar exercício físico, há, no mínimo, 6 meses. Os dados antropométricos das participantes estão representados na **Tabela 1**. As idades foram estatisticamente iguais no grupo das hipertensas quando comparadas ao grupo das normotensas ( $53,30 \pm 7,31$  normotensas vs  $55,60 \pm 8,43$  hipertensas). Da mesma forma, as medidas de estatura foram iguais no grupo das hipertensas quando comparadas ao grupo das normotensas ( $1,62 \pm 5,12$  normotensas vs  $1,64 \pm 4,46$  hipertensas). As medidas de massa corporal foram maiores no grupo das hipertensas quando comparadas ao grupo das normotensas ( $62,30 \pm 8,81$  normotensas vs  $66,44 \pm 7,22$  hipertensas,  $p < 0,05$ ). De maneira semelhante, os índices de gordura corporal estavam maiores no grupo das hipertensas quando comparados ao grupo das normotensas ( $28,68 \pm 3,19$  normotensas vs  $31,12 \pm 4,55$

hipertensas,  $p < 0,05$ ), bem como os resultados dos IMC ( $25.19 \pm 4,98$  normotensas vs  $27,95 \pm 5,87$  hipertensas,  $p < 0,05$ ). As medidas de pressão arterial sistólica e diastólica foram maiores no grupo das hipertensas quando comparadas ao grupo das normotensas ( $118 \pm 15,20$  normotensas vs  $129 \pm 16,19$  hipertensas,  $p < 0,05$ ) e ( $79 \pm 10,13$  normotensas vs  $88 \pm 13,66$  hipertensas,  $p < 0,05$ ), respectivamente.

#### *Análise do perfil lipídico*

Os resultados da análise dos dados de perfil lipídico das participantes do estudo estão representados na **Tabela 2**. Comparado com as mulheres normotensas, as hipertensas apresentaram níveis superiores de CT ( $158,35 \pm 27,11$  normotensas vs  $167,81 \pm 36,22$  hipertensas,  $p < 0,05$ ). Os níveis de LDL também foram maiores no grupo das hipertensas quando comparados ao grupo das normotensas ( $93,18 \pm 15,20$  normotensas vs  $111,45 \pm 16,66$  hipertensas,  $p < 0,05$ ). Já, os níveis HDL encontrados no grupo das hipertensas apresentaram-se significativamente diminuídos quando comparados ao grupo das normotensas ( $47,77 \pm 7,43$  normotensas vs  $39,22 \pm 8,45$  hipertensas,  $p < 0,05$ ). Os níveis de triglicérides foram maiores no grupo das hipertensas quando comparados ao grupo das normotensas ( $123,10 \pm 33,98$  normotensas vs  $153,78 \pm 41,29$  hipertensas,  $p < 0,05$ ).

#### *Uso de medicações anti-hipertensivas*

Os medicamentos anti-hipertensivos utilizados pelas participantes do grupo hipertenso estão descritos na **Tabela 3**. Dentre as hipertensas, 65 (71,42%) utilizam diuréticos, 61 (67,03%) utilizam inibidores da ECA, 19 (20,87%) utilizam vasodilatadores diretos, 12 (13,18%) utilizam beta bloqueadores, 10 (10,98%) utilizam antagonistas de receptor de Angiotensina e 8 (8,79%) utilizam antagonistas dos canais de cálcio.

#### *Antioxidantes enzimáticos*

Todos os antioxidantes enzimáticos analisados no estudo estavam diminuídos nas mulheres hipertensas, em relação as normotensas (**Fig. 1**). A atividade da GST foi menor no grupo das hipertensas quando comparada com as normotensas ( $1,88 \pm 0,2$  normotensas vs  $1,70 \pm 0,2$  hipertensas,  $p < 0,05$ , **Fig. 1A**), bem como a atividade da SOD ( $25,00 \pm 4,0$  normotensas vs  $18,00 \pm 3,1$  hipertensas,  $p < 0,05$ , **Fig. 1B**) e da CAT ( $20,00 \pm 4,0$  normotensas vs  $15,00 \pm 3,2$  hipertensas,  $p < 0,05$ , **Fig. 1C**).

### *Antioxidantes não-enzimáticos*

De maneira semelhante aos antioxidantes enzimáticos, os antioxidantes não-enzimáticos analisados apresentaram-se menores no grupo hipertenso, quando comparados com o grupo normotenso (**Fig. 2**). O nível de Vitamina C foi menor no grupo das hipertensas quando comparado com as normotensas ( $456,20 \pm 31,40$  normotensas vs  $399,10 \pm 45,72$  hipertensas,  $p < 0,05$ , **Fig. 2A**) assim como o nível de NPSH ( $1,18 \pm 0,21$  normotensas vs  $0,88 \pm 0,30$  hipertensas,  $p < 0,05$ , **Fig. 2B**).

### *Parâmetros de dano oxidativo*

As mulheres hipertensas demonstraram níveis aumentados de dano oxidativo quando comparada as normotensas, com base nas análises dos parâmetros de dano realizadas nesse estudo (**Fig. 3**). Os níveis de TBARS foram maiores no grupo das hipertensas quando comparados com as normotensas ( $3,10 \pm 1,1$  normotensas vs  $3,95 \pm 0,9$  hipertensas,  $p < 0,05$ , **Fig. 3A**). De forma semelhante, as mulheres hipertensas também apresentaram níveis mais altos de carbonilação proteica em relação às normotensas ( $4,60 \pm 1,3$  normotensas vs  $5,20 \pm 1,1$  hipertensas,  $p < 0,05$ , **Fig. 3B**), bem como de EROS ( $4745,00 \pm 172,00$  normotensas vs  $5262,00 \pm 132,80$  hipertensas,  $p < 0,05$ , **Fig. 3C**).

### *Correlações entre as variáveis estudadas*

As correlações entre os dados avaliados estão expostas na **Tabela 4**. No grupo hipertenso, houve correlação positiva entre PAS e TBARS ( $r = 0,5231$ ), PAS e EROS ( $r = 0,4354$ ), PAS e triglicerídeos ( $r = 0,7133$ ) e uma correlação negativa entre PAS e NPSH ( $r = -0,5118$ ). Em ambos os grupos houve correlação positiva entre PAS e LDL ( $r = 0,4676$  no grupo normotenso e  $r = 0,6188$  no grupo hipertenso). No grupo hipertenso houve correlação positiva entre LDL e TBARS ( $r = 0,5284$ ) e correlação negativa entre LDL e NPSH ( $r = -0,4556$ ). Em ambos os grupos houve correlação positiva entre triglicerídeos e TBARS ( $r = 0,5444$  no grupo normotenso e  $r = 0,6989$  no grupo hipertenso). No grupo hipertenso houve correlação positiva entre triglicerídeos e EROS ( $r = 0,4975$ ). Em ambos os grupos, houve correlação negativa entre triglicerídeos e NPSH ( $r = -0,4509$  no grupo normotenso e  $r = -0,7600$  no grupo hipertenso). Por fim, houve uma correlação positiva no grupo hipertenso entre triglicerídeos e GST ( $r = 0,4866$ ). Todos os valores de  $r$  aqui apresentados são estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

## Discussão

O aumento da produção de EROS auxilia significativamente nas alterações estruturais e funcionais presentes na hipertensão [24]. Alguns ensaios clínicos já conseguiram comprovar a elevação dessas espécies em conjunto com a diminuição dos níveis de antioxidantes [25, 26]. Contudo, este estudo é pioneiro ao analisar e correlacionar parâmetros antropométricos (IMC), perfil lipídico (colesterol e triglicerídeos) e parâmetros do estresse oxidativo (níveis de EROS, enzimas antioxidantes endógenas e exógenas, dano em lipídios e em proteínas) em pacientes hipertensas.

Quando analisadas as características gerais das pacientes, nosso estudo observou que houve diferenças em todos os parâmetros. O grupo de hipertensos apresentou maior peso, maior massa corporal, maior circunferência da cintura e valores de IMC superiores em comparação ao grupo de normotensos. Park; Lee; Kim também verificaram que o peso e a massa corporal foram maiores nos hipertensos comparado aos normotensos, e estudos epidemiológicos demonstraram que o risco de hipertensão é aumentado significativamente com uma massa corporal maior [27, 28, 29]. A partir das observações feitas por esses estudos e pelo nosso, pode-se concluir que a massa corporal e a gordura corporal tendem a ser maiores em hipertensas comparado às normotensas, contribuindo como fator adicional no desenvolvimento da hipertensão e suas complicações.

O nível médio de CT das participantes hipertensas, foi superior às normotensas. Nossos resultados apontam correlações positivas entre níveis de PAS e triglicerídeos e níveis de PAS e LDL, corroborando com a hipótese da coexistência de hipertensão e dislipidemia, que atualmente é definida como lipitensão [30]. A dislipidemia, aumento de triglicerídeos e colesterol séricos, causa danos no endotélio, ao mesmo tempo em que tal dano também é aumentado pela hipertensão, por meio do estresse de cisalhamento e estresse oxidativo, o que consequentemente gerará menor relaxamento vascular, aumento de permeabilidade à lipoproteínas, aumento da síntese de colágeno e fibronectina. Todos esses mecanismos somados, promovem a disfunção endotelial [30]. Dessa maneira, esses resultados ajudam a afirmar a possibilidade que a dislipidemia, além de estar relacionada ao desenvolvimento da HAS, também pode auxiliar na sua progressão.

Em relação ao tratamento, todas as mulheres do grupo de hipertensas do estudo realizam tratamento medicamentoso para HAS. Muitas delas também fazem uso de mais de um

medicamento associado. Estudos demonstram que tanto em monoterapia, quanto em uso combinado, a maior parte das classes de medicamentos utilizadas na HAS tem significativa eficiência [31]. Contudo, a utilização de algumas classes de medicamentos anti-hipertensivos pode afetar os parâmetros de perfil lipídico [32] o que pode ajudar a explicar a dislipidemia verificada nas pacientes do presente estudo. Diuréticos tiazídicos, principalmente quando utilizados em doses maiores do que as usuais, podem provocar um aumento significativo dos níveis de LDL e triglicérides. No entanto, uma meta análise realizada recentemente mostra que são necessários mais estudos para suportar tal afirmação e deve-se usar o julgamento clínico para seu uso na prática médica [33]. Alguns betabloqueadores, como os comumente utilizados propranolol e atenolol demonstraram potencial aumentar de forma significativa os níveis de triglicérides, CT e LDL e diminuir significativamente os níveis de HDL [34]. As demais classes de medicamentos anti-hipertensivos parecem produzir efeito neutro ou discretamente positivo sobre o perfil lipídico dos usuários [35]. Além disso, a combinação de duas ou mais drogas no tratamento parece apenas somar os efeitos individuais dos medicamentos utilizados [36].

Sabe-se que a hipertensão e o estresse oxidativo têm uma importante relação causal entre si, além de contribuem para a acentuação uma da outra, promovendo, por fim, a ampliação da HAS e do EO [8][37]. Nosso estudo respalda essa informação pois encontrou associação positiva entre parâmetros de dano oxidativo como TBARS e EROS e pressão arterial, demonstrando que quanto maior for a pressão, maiores serão os danos em lipídeos e mais altos são os níveis de EROS.

O grupo de mulheres hipertensas tiveram as atividades dos antioxidantes enzimáticos (GST, CAT e SOD) diminuídos quando comparadas ao subconjunto de mulheres normotensas. Foi demonstrada por Rodrigo et al. [38] uma forte relação entre pressão arterial e estresse oxidativo, corroborando com nossos achados. Outros estudos também apresentaram quantidades elevadas de EROS em pacientes hipertensos [39][40][41]. A literatura apresenta estudos com células vasculares do músculo liso e artérias de humanos e ratos hipertensos onde a produção de EROS é aumentada e a atividade antioxidante é reduzida [42]. Sugere-se, portanto, que um aumento da pressão arterial sistêmica não apenas aumenta a quantidade de EROS, mas também contribui para a diminuição da quantidade de antioxidantes enzimáticos.

Os antioxidantes não enzimáticos também estavam diminuídos no grupo de hipertensas comparado às normotensas. Vários ensaios clínicos realizaram a infusão aguda de vitamina C

em indivíduos com disfunção endotelial e risco cardiovascular e encontraram benefícios significativos para a saúde cardiovascular. Além disso é comprovado que a vitamina C melhora a atividade do óxido nítrico por aumentar as concentrações intracelulares de tetra-hidrobiopterina, um cofator da óxido nítrico sintetase no endotélio [44] Esses resultados demonstram a deficiência da vitamina C e escassez de antioxidantes não enzimáticos em hipertensos, sugerindo uma relação com a PAS.

Sendo os NPSH representantes diretos dos níveis plasmáticos de GSH, nosso estudo demonstrou que o grupo de mulheres hipertensas apresentou níveis de NPSH totais menores quando comparado com o grupo de normotensas, havendo uma correlação negativa entre o aumento da PAS e os níveis de NPSH. Esses achados confirmam dados encontrados em outros estudos, que também demonstraram a relação entre hipertensão e níveis menores de GSH, em grupos etários e étnicos diferentes [45][46][47]. Essa redução pode ser justificada pela oxidação da GSH em GSSG mediada pelas EROs, diminuindo os níveis de GSH plasmáticos, e pelos processos de desintoxicação realizados pela GPx, transformando, também, GSH em GSSG [45].

Nossos resultados também mostraram que todos os parâmetros de dano oxidativo estudados estavam alterados nos grupos de hipertensas. Os níveis de TBARS foram significativamente maiores no grupo das hipertensas quando comparados com as normotensas, havendo uma correlação positiva entre a PAS e TBARS, sugerindo uma possível relação de causa entre esses parâmetros. Outros estudos apresentaram resultados semelhantes, verificando o aumento de TBARS em indivíduos hipertensos e apoiando nossos achados [48][49]. O aumento na peroxidação lipídica sugere uma relação entre a maior pressão sanguínea e o dano peroxidativo [49], além de sugerir um desbalanço entre fatores antioxidantes e oxidantes em mulheres hipertensas [48].

Os níveis de carbonilação proteica mensurados em nosso estudo demonstraram-se maiores no grupo das hipertensas quando comparados com as normotensas, assim como verificado por Yildirim et al. [50] e Yavuzer et al. [49] em pesquisas semelhantes. Além de demonstrarem um estado de EO, o aumento de proteínas carboniladas pode levar à uma redução ou à perda da função biológica de proteínas [51].

Os níveis de EROS avaliados também foram significativamente superiores no grupo das hipertensas em comparação ao grupo das normotensas, como também demonstrado por Kerr et

al. [52], Romero e Reckelhoff [53] e Chen et al. [54]. Dessa maneira, nosso estudo, soma mais uma evidência que o aumento da pressão arterial sistêmica promove o aumento das EROs. As EROs atuam em importantes mecanismos no sistema circulatório, como na modulação de processos inflamatórios, contratilidade e funções endoteliais, e em condições patológicas podem contribuir para o aumento do dano vascular e progressão de doenças crônicas, como a hipertensão [55][56].

Nosso estudo demonstrou uma correlação negativa entre níveis de LDL aumentados e NPSH, e uma correlação positiva entre LDL aumentado e níveis de TBARS, ou seja, pacientes com LDL aumentado apresentavam menor quantidade do antioxidante não enzimático NPSH e maior quantidade de danos oxidativos em lipídeos, contribuindo para a hipótese de relação entre o aumento dos níveis de parâmetros lipídicos e a presença de HAS, por meio de um aumento do estresse oxidativo, progressão da aterosclerose e disfunção endotelial [57]. Também houve uma correlação negativa entre o aumento de triglicerídeos e NPSH e uma correlação também negativa entre o aumento de triglicerídeos e a GST, além de correlações positivas com o aumento de EROS e TBARS, demonstrando que as pacientes com nível aumentado de triglicerídeos também tinham uma quantidade menor de antioxidante não enzimático e enzimático consecutivamente.

As mulheres com níveis aumentados de EROS também demonstraram níveis maiores de peroxidação lipídica, corroborando com a relação explicada acima. Sabe-se que modificações oxidativas de lipoproteínas, bem como a hipertensão, são um dos fatores causadores de doenças como a aterosclerose, por meio da aterogênese [58], portanto a relação entre perfil lipídico e parâmetros oxidativos torna-se relevante.

## **Conclusão**

A hipertensão associada a níveis elevados de triglicerídeos, colesterol e IMC, promove aumento das EROS, e esse aumento não consegue ser compensado pelos antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, que encontram-se diminuídos. Ainda não é sabido se tal diminuição é pelo aumento dos agentes oxidantes que acabam por esgotar os antioxidantes, ou se ocorre uma diminuição na sua produção. Consequentemente, o excesso dessas espécies reativas promove a peroxidação lipídica (TBARS), dano no DNA e carbonilação proteica.

Todos os mecanismos analisados nesse estudo, somados, reforçam a importância do estresse oxidativo na patogênese da hipertensão arterial sistêmica, além de sugerir que os fatores relativos ao estresse oxidativo, perfil lipídico, percentual de gordura corporal, medicamentos utilizados e a própria pressão arterial interagem entre si, em um mecanismo sinérgico, podendo cooperar para a progressão da HAS e aumento do dano oxidativo. O desafio atual é compreender melhor cada fator que causa e contribui na fisiopatogênese da HAS e suas interrelações, para otimizar a prevenção e projetar ou adequar futuros tratamentos direcionados a HAS.

## Referências

- [1] World Health Organization, Technical package for cardiovascular disease management in primary health care: evidence-based treatment protocols, World Health Organization, 2018.
- [2] Sociedade Brasileira de Cardiologia, 7ª diretriz brasileira de hipertensão arterial, *Arq Bras Cardiol.* 107 (2017).
- [3] B. Zhou, J. Bentham, M. Di Cesare, H. Bixby, G. Danaei, M.J. Cowan, C.J. Paciorek, G. Singh, K. Hajifathalian, J.E. Bennett, Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants, *The Lancet.* 389 (2017) 37–55.
- [4] L. Calò, OPAS/OMS BIREME - Dia Mundial da Hipertensão 2016 | OPAS/OMS, Pan American Health Organization / World Health Organization. (2016). [https://www.paho.org/bireme/index.php?option=com\\_content&view=article&id=330:dia-mundial-da-hipertensao-2016&Itemid=183&lang=pt](https://www.paho.org/bireme/index.php?option=com_content&view=article&id=330:dia-mundial-da-hipertensao-2016&Itemid=183&lang=pt) (accessed July 19, 2020).
- [5] G. Callo, D.P. Gigante, F.C. Barros, B.L. Horta, Excesso de peso/obesidade no ciclo da vida e composição corporal na idade adulta: coorte de nascimentos de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, 1982, *Cadernos de Saúde Pública.* 32 (2016) e00174014.
- [6] T.A. Barroso, L.B. Marins, R. Alves, A.C.S. Gonçalves, S.G. Barroso, G. de S. Rocha, Association of central obesity with the incidence of cardiovascular diseases and risk factors, *International Journal of Cardiovascular Sciences.* 30 (2017) 416–424.
- [7] C.J. de O. Rodrigues, H.F. Ribeiro, A.B. Ribeiro, M.T. Zanella, M.C. Batista, Cholesterol Goal Attainment in Hypertensive Patients: The Impact of Metabolic Syndrome Components, *Metabolic Syndrome and Related Disorders.* 10 (2012) 195–201.
- [8] A.F.C. de Castro, *Stress oxidativo e Hipertensão Arterial Essencial*, Universidade do Porto, 2010.
- [9] A.M. Pisoschi, A. Pop, The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review, *European Journal of Medicinal Chemistry.* 97 (2015) 55–74.
- [10] L. He, T. He, S. Farrar, L. Ji, T. Liu, X. Ma, Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species, *Cellular Physiology and Biochemistry.* 44 (2017) 532–553.
- [11] P.C. Huber, W.P. Almeida, Â. de Fátima, Glutathione and related enzymes: biological roles and importance in pathological processes, *Química Nova.* 31 (2008) 1170–1179. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000500046>.
- [12] D.M. Townsend, K.D. Tew, H. Tapiero, The importance of glutathione in human disease, *Biomed. Pharmacother.* 57 (2003) 145–155. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(03\)00043-x](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(03)00043-x).
- [13] L.C. Souza, E.A. Wilhelm, C.F. Bortolatto, C.W. Nogueira, S.P. Boeira, C.R. Jesse, The protective effect of melatonin against brain oxidative stress and hyperlocomotion in a rat model of mania induced by ouabain, *Behav. Brain Res.* 271 (2014) 316–324. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.06.030>.
- [14] F. Rauen, *Roteiros de iniciação científica: os primeiros passos da pesquisa científica desde a concepção até a produção e a apresentação*, Editora Unisul, Palhoça, 2015.
- [15] Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, Diretrizes Brasileiras de Obesidade. *ABESO.* 4 (2016).
- [16] J.M. McCord, I. Fridovich, Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein), *J. Biol. Chem.* 244 (1969) 6049–6055.
- [17] D.P. Nelson, L.A. Kiesow, Enthalpy of decomposition of hydrogen peroxide by catalase at 25 degrees C (with molar extinction coefficients of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solutions in the UV), *Anal. Biochem.* 49 (1972) 474–478. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(72\)90451-4](https://doi.org/10.1016/0003-2697(72)90451-4).

- [18] M. Warholm, C. Guthenberg, C. von Bahr, B. Mannervik, Glutathione transferases from human liver, *Meth. Enzymol.* 113 (1985) 499–504. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(85\)13065-x](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(85)13065-x)
- [19] M.C. Jacques-Silva, C.W. Nogueira, L.C. Broch, E.M. Flores, J.B. Rocha, Diphenyl diselenide and ascorbic acid changes deposition of selenium and ascorbic acid in liver and brain of mice, *Pharmacol. Toxicol.* 88 (2001) 119–125. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0773.2001.d01-92.x>.
- [20] G.L. Ellman, Tissue sulfhydryl groups, *Arch. Biochem. Biophys.* 82 (1959) 70–77. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6).
- [21] S.F. Ali, C.P. LeBel, S.C. Bondy, Reactive oxygen species formation as a biomarker of methylmercury and trimethyltin neurotoxicity, *Neurotoxicology.* 13 (1992) 637–648.
- [22] A.M. Jentsch, H. Bachmann, P. Fürst, H.K. Biesalski, Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids, *Free Radic. Biol. Med.* 20 (1996) 251–256. [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(95\)02043-8](https://doi.org/10.1016/0891-5849(95)02043-8).
- [23] R.L. Levine, D. Garland, C.N. Oliver, A. Amici, I. Climent, A.G. Lenz, B.W. Ahn, S. Shaltiel, E.R. Stadtman, Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins, *Meth. Enzymol.* 186 (1990) 464–478. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86141-h](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)86141-h).
- [24] G. Zalba, G. San José, M.U. Moreno, M.A. Fortuño, A. Fortuño, F.J. Beaumont, J. Díez, Oxidative stress in arterial hypertension: role of NAD(P)H oxidase, *Hypertension.* 38 (2001) 1395–1399. <https://doi.org/10.1161/hy1201.099611>.
- [25] J.L. Mehta, L.M. Lopez, L. Chen, O.E. Cox, Alterations in nitric oxide synthase activity, superoxide anion generation, and platelet aggregation in systemic hypertension, and effects of celiprolol, *Am. J. Cardiol.* 74 (1994) 901–905. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(94\)90583-5](https://doi.org/10.1016/0002-9149(94)90583-5).
- [26] F. Lacy, D. O'Connor, G. Schmid-Schönbein, Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension., *J Hypertens.* 16 (1998) 291–303. <https://doi.org/10.1097/00004872-199816030-00006>.
- [27] J. Park, J.-S. Lee, J. Kim, Relationship between dietary sodium, potassium, and calcium, anthropometric indexes, and blood pressure in young and middle aged Korean adults, *Nutr Res Pract.* 4 (2010) 155–162. <https://doi.org/10.4162/nrp.2010.4.2.155>.
- [28] R. Nyamdorj, Q. Qiao, S. Söderberg, J. Pitkääniemi, P. Zimmet, J. Shaw, G. Alberti, H. Nan, U. Uusitalo, V. Pauvaday, P. Chitson, J. Tuomilehto, Comparison of body mass index with waist circumference, waist-to-hip ratio, and waist-to-stature ratio as a predictor of hypertension incidence in Mauritius, *J. Hypertens.* 26 (2008) 866–870. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f624b7>.
- [29] P.T. Williams, Increases in Weight and Body Size Increase the Odds for Hypertension During 7 Years of Follow-up, *Obesity (Silver Spring).* 16 (2008) 2541–2548. <https://doi.org/10.1038/oby.2008.396>.
- [30] J.J. Dalal, T.N.C. Padmanabhan, P. Jain, S. Patil, H. Vasawala, A. Gulati, LIPITENSION: Interplay between dyslipidemia and hypertension, *Indian J Endocrinol Metab.* 16 (2012) 240–245. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.93742>.
- [31] M.A. Paz, A. de-La-Sierra, M. Sáez, M.A. Barceló, J.J. Rodríguez, S. Castro, C. Lagarón, J.M. Garrido, P. Vera, G. Coll-de-Tuero, Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement, *Medicine (Baltimore).* 95 (2016) e4071. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004071>
- [32] M. Deshmukh, H.W. Lee, S.I. McFarlane, A. Whaley-Connell, Antihypertensive medications and their effects on lipid metabolism, *Curr. Diab. Rep.* 8 (2008) 214–220. <https://doi.org/10.1007/s11892-008-0037-7>.

- [33] F. Akhtar, F. Khalid, H. Wang, D. Zhang, X. Gong, The Effect of Thiazide Diuretics on Blood Lipid Profile in Hypertensive Adults: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials, *Cureus*. 10 (2018). <https://doi.org/10.7759/cureus.2651>.
- [34] L.H. Al-Alsadoon, T.S. Ali, S.A. Al-Bajari, A.M. Shafiq, Evaluation the Effect of a Different Beta Blockers Agents on Somebody Metabolic Parameters in Patients with Essential Hypertension, *Indian Journal of Public Health Research & Development*. 11 (2020) 1966–1971–1971. <https://doi.org/10.37506/v11/i1/2020/ijphrd/194143>.
- [35] W.B. Kannel, B.L. Carter, Initial drug therapy for hypertensive patients with hyperlipidemia, *Am. Heart J.* 118 (1989) 1012–1021. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(89\)90237-8](https://doi.org/10.1016/0002-8703(89)90237-8)
- [36] B.L. Kasiske, J.Z. Ma, R.S. Kalil, T.A. Louis, Effects of antihypertensive therapy on serum lipids, *Ann. Intern. Med.* 122 (1995) 133–141. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-122-2-199501150-00010>.
- [37] D.M.O. Marçal, A.M. Oliveira, HIPERTENSÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL: PAPEL DO ESTRESSE OXIDATIVO, *Infarma - Ciências Farmacêuticas*. 23 (2012) 8–13.
- [38] R. Rodrigo, H. Prat, W. Passalacqua, J. Araya, C. Guichard, J.P. Bächler, Relationship between Oxidative Stress and Essential Hypertension, *Hypertension Research*. 30 (2007) 1159–1167. <https://doi.org/10.1291/hypres.30.1159>.
- [39] F. Lacy, M.T. Kailasam, D.T. O'Connor, G.W. Schmid-Schönbein, R.J. Parmer, Plasma hydrogen peroxide production in human essential hypertension: role of heredity, gender, and ethnicity, *Hypertension*. 36 (2000) 878–884. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.5.878>
- [40] M.P. Stojiljkovic, H.F. Lopes, D. Zhang, J.D. Morrow, T.L. Goodfriend, B.M. Egan, Increasing plasma fatty acids elevates F2-isoprostanes in humans: implications for the cardiovascular risk factor cluster, *J. Hypertens.* 20 (2002) 1215–1221. <https://doi.org/10.1097/00004872-200206000-00036>.
- [41] Touyz Rhian M., Reactive Oxygen Species, Vascular Oxidative Stress, and Redox Signaling in Hypertension, *Hypertension*. 44 (2004) 248–252. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000138070.47616.9d>.
- [42] R.M. Touyz, E.L. Schiffrin, Increased generation of superoxide by angiotensin II in smooth muscle cells from resistance arteries of hypertensive patients: role of phospholipase D-dependent NAD(P)H oxidase-sensitive pathways, *J. Hypertens.* 19 (2001) 1245–1254. <https://doi.org/10.1097/00004872-200107000-00009>.
- [43] S.P. Juraschek, E. Guallar, L.J. Appel, E.R. Miller, Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Am J Clin Nutr.* 95 (2012) 1079–1088. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.027995>.
- [44] A. Huang, J.A. Vita, R.C. Venema, J.F. Keaney, Ascorbic Acid Enhances Endothelial Nitric-oxide Synthase Activity by Increasing Intracellular Tetrahydrobiopterin, *J. Biol. Chem.* 275 (2000) 17399–17406. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002248200>.
- [45] S.M.L. Vasconcelos, M.O.F. Goulart, M.A.M. da Silva, V. Manfredini, M. da S. Benfato, L.A. Rabelo, G. Fontes, Marcadores de desequilíbrio redox em sangue de pacientes hipertensos de uma comunidade no Nordeste do Brasil, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 97 (2011) 141–147. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011001100008>
- [46] A. Huang, J.A. Vita, R.C. Venema, J.F. Keaney, Ascorbic Acid Enhances Endothelial Nitric-oxide Synthase Activity by Increasing Intracellular Tetrahydrobiopterin, *J. Biol. Chem.* 275 (2000) 17399–17406. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002248200>.
- [47] P. Muda, P. Kampus, M. Zilmer, K. Zilmer, C. Kairane, T. Ristimäe, K. Fischer, R. Teesalu, Homocysteine and red blood cell glutathione as indices for middle-aged untreated essential hypertension patients, *J. Hypertens.* 21 (2003) 2329–2333. <https://doi.org/10.1097/00004872-200312000-00022>.

- [48] H. Pawluk, R. Pawluk, J. Robaczewska, K. Kędziora-Kornatowska, J. Kędziora, Biomarkers of antioxidant status and lipid peroxidation in elderly patients with hypertension, *Redox Rep.* 22 (2017) 542–546. <https://doi.org/10.1080/13510002.2017.1372072>.
- [49] S. Yavuzer, H. Yavuzer, M. Cengiz, H. Erman, F. Demirdag, A. Doventas, H. Balci, D.S. Erdinçler, H. Uzun, The role of protein oxidation and DNA damage in elderly hypertension, *Aging Clin Exp Res.* 28 (2016) 625–632. <https://doi.org/10.1007/s40520-015-0464-7>
- [50] E. Yıldırım, E. İpek, I. Bavunoğlu, N. Yıldırım, M. Cengiz, S. Yavuzer, H. Yavuzer, H. Erman, H. Uzun, The impact of protein oxidation on sustained and white coat hypertension, *Anatol J Cardiol.* 17 (2017) 210–216. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2016.7174>.
- [51] U. Cakatay, R. Kayali, H. Uzun, Relation of plasma protein oxidation parameters and paraoxonase activity in the ageing population, *Clin. Exp. Med.* 8 (2008) 51–57. <https://doi.org/10.1007/s10238-008-0156-0>.
- [52] S. Kerr, M.J. Brosnan, M. McIntyre, J.L. Reid, A.F. Dominiczak, C.A. Hamilton, Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension: role of the endothelium, *Hypertension.* 33 (1999) 1353–1358. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.33.6.1353>.
- [53] Romero J. Carlos, Reckelhoff Jane F., Role of Angiotensin and Oxidative Stress in Essential Hypertension, *Hypertension.* 34 (1999) 943–949. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.34.4.943>
- [54] X. Chen, R.M. Touyz, J.B. Park, E.L. Schiffrin, Antioxidant effects of vitamins C and E are associated with altered activation of vascular NADPH oxidase and superoxide dismutase in stroke-prone SHR, *Hypertension.* 38 (2001) 606–611. <https://doi.org/10.1161/hy09t1.094005>.
- [55] R.M. Touyz, A.M. Briones, Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension, *Hypertension Research.* 34 (2011) 5–14. <https://doi.org/10.1038/hr.2010.201>.
- [56] A.C. Montezano, R.M. Touyz, Reactive Oxygen Species, Vascular Noxs, and Hypertension: Focus on Translational and Clinical Research, *Antioxid Redox Signal.* 20 (2014) 164–182. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5302>.
- [57] F. Thomas, K. Bean, L. Guize, S. Quentzel, P. Argyriadis, A. Benetos, Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women, *Eur. Heart J.* 23 (2002) 528–535. <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2888>.
- [58] P.F.C. Ferreira, Modificações oxidativas de lipoproteínas de baixa densidade e seus anticorpos = associação com componentes do transporte reverso de colesterol e com a aterosclerose carotídea em adultos sem doença aterosclerótica estabelecida, Universidade Estadual de Campinas, 2011.

## Tabelas

**Tabela 1.** Características gerais das hipertensas e normotensas participantes do estudo<sup>1</sup>

	Normotensas (n = 73)	Hipertensas (n = 81)
Idade (anos)	53,30 ± 7,31	55,60 ± 8,43
Estatura (m)	1,62 ± 5,12	1,64 ± 6,46
Massa corporal (kg)	65,30 ± 15,81	72,44 ± 17,22*
Gordura corporal (%)	28,68 ± 5,19	31,12 ± 6,55*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,19 ± 4,98	27,95 ± 5,87*
Pressão arterial sistólica (mmHg)	118 ± 15,20	129 ± 16,19*
Pressão arterial diastólica (mmHg)	79 ± 10,13	88 ± 13,66*

<sup>1</sup> Os dados estão apresentados com média e desvio padrão. A análise estatística utilizada foi o teste t de *student*. O "\*" indica diferença entre os grupos, considerando  $p < 0,05$ .

**Tabela 2.** Perfil lipídico analisado nas participantes do estudo<sup>1</sup>

	Normotensas	Hipertensas
Colesterol total (mg/dL)	158,35 ± 27,11	167,81 ± 36,22*
LDL (mg/dL)	93,18 ± 15,20	111,45 ± 16,66*
HDL (mg/dL)	47,77 ± 7,43	39,22 ± 8,45*
Triglicerídeos (mg/dL)	123,10 ± 33,98	153,78 ± 41,29*

<sup>1</sup> Os dados estão apresentados com média e desvio padrão. A análise estatística utilizada foi o teste t de *student*. O "\*" indica diferença entre os grupos, considerando  $p < 0,05$ .

**Tabela 3.** Utilização de medicações anti-hipertensivas

Medicamento	Quantidade de usuárias	Porcentagem (%)
Diuréticos	65	71,42
Inibidores da ECA	61	67,03
Vasodilatadores diretos	19	20,87
Beta bloqueadores	12	13,18
Antagonistas de receptor de Angiotensina	10	10,98
Antagonistas dos canais de cálcio	8	8,79

**Tabela 4.** Correlações entre variáveis estudadas I

	Valor de r	
	Normotensas	Hipertensas
PAS x TBARS	0,3643	0,5231*
PAS x EROS	0,2399	0,4354*
PAS x carbonil	0,3321	0,3925
PAS x vit C	-0,2187	0,3188
PAS x NPSH	-0,4361	-0,5118*
PAS x CAT	0,4611	0,3277
PAS x SOD	0,4719	0,4196
PAS x GST	0,3755	0,3688
PAS x LDL	0,4676*	0,6188*
PAS x triglicerídeos	0,4276	0,7133*
LDL x TBARS	0,3754	0,5284*
LDL x EROS	0,2544	0,3122
LDL x carbonil	0,3912	0,3283
LDL x vit C	-0,1654	-0,2966
LDL x NPSH	-0,3687	-0,4556*
LDL x CAT	0,3218	0,2084
LDL x SOD	0,1865	0,2767
LDL x GST	0,3295	0,3376
triglicerídeos x TBARS	0,5444*	0,6989*
triglicerídeos x EROS	0,3266	0,4975*
triglicerídeos x carbonil	0,2244	0,3987
triglicerídeos x vit C	-0,2811	-0,2388
triglicerídeos x NPSH	-0,4509*	-0,7600*
triglicerídeos x CAT	0,3222	0,3080
triglicerídeos x SOD	0,2608	0,2906
triglicerídeos x GST	0,4387	0,4866*

Foi utilizado o teste de correlação de Pearson. O “\*” indica análise significativa, considerando  $p < 0.05$ .

## Figuras

Figura 1

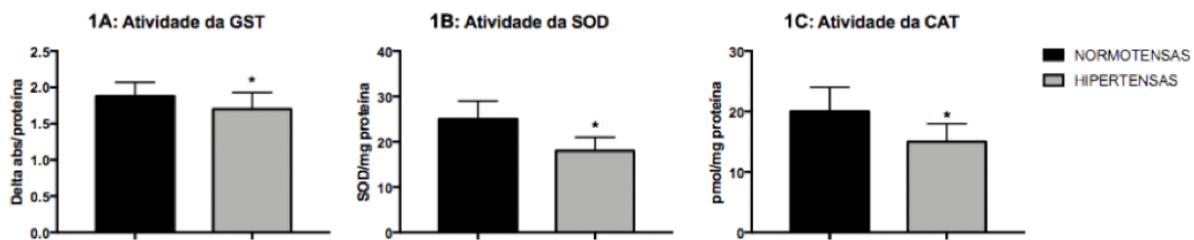


Figura 2

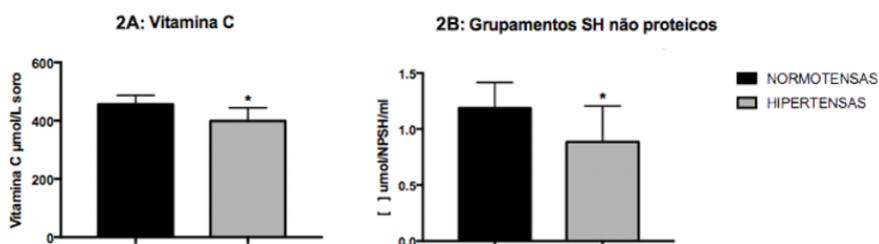
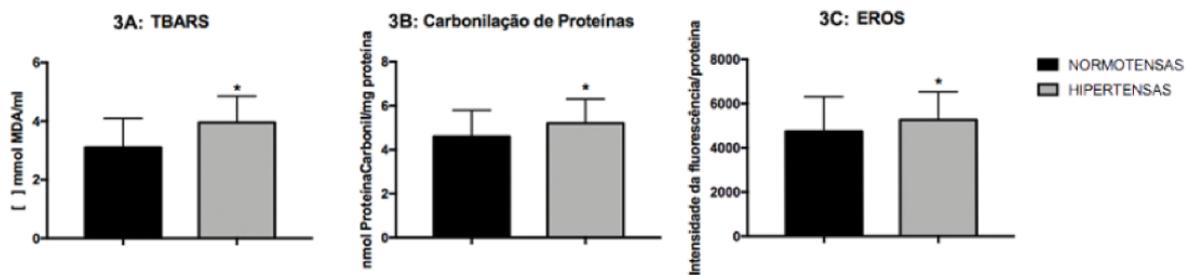


Figura 3



## TÍTULOS E LEGENDAS DAS FIGURAS

**Figura 1. Antioxidantes enzimáticos.** Mostra os resultados da análise dos antioxidantes enzimáticos. Como pode-se observar, a atividade da GST foi menor no grupo das hipertensas quando comparada com as normotensas ( $1,88 \pm 0,2$  normotensas vs  $1,70 \pm 0,2$  hipertensas,  $p < 0,05$ , **Fig. 1A**). A atividade da SOD foi menor no grupo das hipertensas quando comparada com as normotensas ( $25,00 \pm 4,0$  normotensas vs  $18,00 \pm 3,1$  hipertensas,  $p < 0,05$ , **Fig. 1B**). A atividade da CAT foi menor no grupo das hipertensas quando comparada com as normotensas ( $20,00 \pm 4,0$  normotensas vs  $15,00 \pm 3,2$  hipertensas,  $p < 0,05$ , **Fig. 1C**). A análise estatística utilizada foi o teste t de student. O "\*" indica diferença entre os grupos, considerando  $p < 0,05$ .

**Figura 2. Antioxidantes não-enzimáticos.** Mostra os resultados da análise dos antioxidantes não-enzimáticos. Como pode-se observar, o nível de Vitamina C foi menor no grupo das hipertensas quando comparado com as normotensas ( $456,20 \pm 31,40$  normotensas vs  $399,10 \pm 45,72$  hipertensas,  $p < 0,05$ , **Fig. 2A**). O nível dos NPSH foi menor no grupo das hipertensas quando comparada com as normotensas ( $1,18 \pm 0,21$  normotensas vs  $0,88 \pm 0,30$  hipertensas,  $p < 0,05$ , **Fig. 2B**). A análise estatística utilizada foi o teste t de student. O "\*" indica diferença entre os grupos, considerando  $p < 0,05$ .

**Figura 3. Parâmetros de dano oxidativo.** Mostra os resultados da análise dos parâmetros de dano oxidativo. Como pode-se observar, os níveis de TBARs foram maiores no grupo das hipertensas quando comparados com as normotensas ( $3,10 \pm 1,1$  normotensas vs  $3,95 \pm 0,9$  hipertensas,  $p < 0,05$ , **Fig. 3A**). Os níveis de carbonilação proteica foram maiores no grupo das hipertensas quando comparados com as normotensas ( $4,60 \pm 1,3$  normotensas vs  $5,20 \pm 1,1$  hipertensas,  $p < 0,05$ , **Fig. 3B**). Os níveis de EROS foram maiores no grupo das hipertensas quando comparados com as normotensas ( $4745,00 \pm 172,00$  normotensas vs  $5262,00 \pm 132,80$  hipertensas,  $p < 0,05$ , **Fig. 3C**). A análise estatística utilizada foi o teste t de student. O "\*" indica diferença entre os grupos, considerando  $p < 0,05$ .

**Highlights**

- Mulheres hipertensas apresentam parâmetros antropométricos, de perfil lipídico e de estresse oxidativo superiores a mulheres normotensas;
- Existe uma potencial influência dos medicamentos anti-hipertensivos no aumento dos parâmetros de perfil lipídico em hipertensas;
- Atividade de antioxidantes enzimáticos e níveis de antioxidantes não enzimáticos estão diminuídos em mulheres hipertensas quanto comparadas a mulheres normotensas.
- Mulheres hipertensas apresentam maiores danos oxidativos em lipídeos e proteínas e níveis aumentados de espécies reativas de oxigênio.
- A hipertensão, os parâmetros de perfil lipídico e o estresse oxidativo têm importantes correlações entre si, podendo contribuir para a progressão da HAS e do aumento do dano oxidativo.