

MECANISMOS ENVOLVIDOS NA FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Mylena Oliveira da Costa Pereira¹
Danielle De Azevedo Batista²
Débora Renally Mendes de Souza³
Isabel Luiza do Nascimento Ginú⁴
Suênia Karla Pacheco Porpino⁵

RESUMO

O processo de envelhecimento está associado a diferentes alterações biopsicossociais no indivíduo, e particularmente, do ponto de vista biológico, envolve o surgimento de doenças crônico-degenerativas. Entre elas, destaca-se a hipertensão arterial (HA), que é uma condição clínica multifatorial, sendo considerada como principal fator de risco para o surgimento das doenças cardiovasculares, em decorrência de lesões aos órgãos-alvo, como coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos. Diante disso, se torna importante a realização de pesquisas e rastreamentos sistemáticos que abordem os mecanismos responsáveis pelo surgimento da HA, em busca de novas estratégias para auxiliar no controle e tratamento dessa enfermidade. O objetivo desse estudo foi elucidar os mecanismos fisiopatológicos relacionados à hipertensão arterial. Para isto, foi realizada uma revisão de literatura bibliográfica, em que através de um levantamento de publicações nas bases dados LILACS, Medline e SciELO foi possível investigar os diferentes mecanismos associados à HA. Como resultados da pesquisa, entre os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na HA, podem ser destacados a disfunção barorreflexa, maior ativação simpática, alterações no sistema renina angiotensina aldosterona, aumento da atividade da NADph oxidase, estresse oxidativo e disfunção endotelial. Em síntese, a elucidação dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da HAS, pode trazer importantes respostas para a comunidade científica responsável por desenvolver novos fármacos e estratégias de intervenção no combate dessa patologia.

Palavras-chave: envelhecimento, hipertensão arterial, tratamento, idoso.

INTRODUÇÃO

Do ponto de vista biopsicossocial, uma patologia pode ser entendida como resultado da interação entre mecanismos biológicos e alterações interpessoais que ocorrem com o

¹ Graduando do Curso de Educação Física, Faculdades Nova Esperança – FACENE, PB - mylenaolyver10@gmail.com.

² Graduando do Curso de Farmácia, Faculdades Nova Esperança – FACENE, PB danielleab26@gmail.com.

³ Graduando do Curso de Fisioterapia, Faculdades Nova Esperança – FACENE, PB -, renally2debora3@gmail.com

⁴ Graduando do Curso de Enfermagem, Faculdades Nova Esperança – FACENE, PB isabelluiza2020@gmail.com

⁵ Professor orientador: Doutorado, Faculdades Nova Esperança- FACENE - PB, sueniakpp@gmail.com.

indivíduo, em particular, durante o processo de envelhecimento (RIBEIRO, et al., 2017). Nesse sentido, além das morbidades mais frequentes no indivíduo idoso, como por exemplo, a osteoporose, a diabetes mellitus, doenças infecciosas, pode-se destacar as doenças cardiovasculares que são a principal causa de morte no mundo, tendo como principal fator de risco para seu surgimento, a hipertensão arterial (HA) (MARI, et al. 2016).

A HA é um estado clínico multifatorial caracterizado pela manutenção dos níveis de pressão arterial (PA) acima dos valores considerados normais (MALACHIAS, et al., 2016). No Brasil, nos últimos 20 anos a HA atingiu em média 32,5% da população, sendo esse percentual aumentado em função do processo de envelhecimento, o qual atingiu mais de 50% da população entre 60 e 69 anos, e mais de 75% entre os indivíduos acima de 70 anos (ANDRADE, 2010). Atualmente, dados do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, VIGITEL (2017) revelaram que no Brasil 24,3% da população foi diagnosticada com HA, já na grande João Pessoa (capital da Paraíba) esse número foi de 25,6%. Outrossim, o sistema também revelou que a prevalência da HA chegou a 60,9% entre os adultos com 65 anos ou mais em 2017.

Sendo assim, a fisiopatologia da HA envolve alterações em seus diferentes mecanismos de controle como, por exemplo, o controle barorreflexo e o sistema renina angiotensina aldosterona (CAMPOS, BERGAMASCHI, 2006). Além disso, outros mecanismos podem contribuir para o surgimento da HA, como a maior ativação complexo enzimático NADPH oxidase, responsável pela síntese ânion superóxido (SAHOO, MEIJLES e PAGANO, 2016); o estresse oxidativo, que acontece mediante o excesso de espécies reativas de oxigênio (MONTEZANO, TOUYZ; 2012); a disfunção endotelial, que compromete o mecanismo de vasodilatação (FÉLÉTOU, HUANG e VANHOUTTE, 2010).

Classicamente, o tratamento da HA consiste na utilização da terapia anti-hipertensiva, que associada ou não a outros métodos, como modificações no estilo de vida, pode reduzir efetivamente a morbidade e mortalidade relacionadas a essa condição (GU, PAULOSE-RAM, et al., 2006). Essas informações se tornam de grande relevância tanto para a comunidade acadêmica, quanto para a comunidade científica, como forma de traçar novas estratégias de intervenção, para que o indivíduo portador dessa enfermidade possa obter um maior êxito em seu controle e tratamento. Portanto o objetivo do presente artigo foi elucidar os mecanismos fisiopatológicos relacionados à HA.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura bibliográfica, que consiste em um processo de pesquisa, análise e descrição acerca de um determinado tema (SANTOS, CANDELORO, 2006). Para a obtenção dos dados, foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados LILACS, Medline e SciELO a partir do ano 2000, e publicados na língua inglesa ou portuguesa.

As palavras-chave utilizadas na busca, tanto para língua inglesa, quanto portuguesa foram: hipertensão arterial, hipertensão resistente, fatores de risco cardiovascular, doenças cardiovasculares, mecanismos hipertensão, pressão arterial, bem como a associação do termo hipertensão aos diferentes mecanismos envolvidos, como, controle barorreflexo, atividade simpática, sistema renina angiotensina aldosterona, NADph oxidase, disfunção endotelial. As expressões de busca utilizadas podem ter sofrido adaptações requeridas pelas especificidades da cada base de dados. A partir da busca realizada foi possível estabelecer importantes características voltadas à fisiopatologia da HA, bem como os principais mecanismos responsáveis por essa condição.

DESENVOLVIMENTO

Controle barorreflexo, Sistema nervoso autônomo e Hipertensão arterial

A pressão arterial (PA) pode ser controlada em curto prazo por reflexos cardiovasculares, dentre os quais podemos destacar o controle barorreflexo, um mecanismo neural que atua ajustando a PA batimento a batimento cardíaco (CAMPOS e BERGAMASCHI, 2006). Especificamente, o controle do barorreflexo é um mecanismo de feedback contínuo comandado pelo sistema nervoso autonômico simpático e parassimpático, por meio dos seguintes componentes: receptores, vias aferentes, centros de integração, vias eferentes e por fim, atuação em um órgão efector (RABINOVITCH, FRIEDMAN, *et al.*, 2015). Os barorreceptores são receptores de estiramento que são estimulados, em função de mudanças bruscas da PA (VICTOR, 2015). Estão localizados no arco aórtico e bifurcação do seio carotídeo, que conduzem sinais para o sistema nervoso central (SNC), especificamente ao núcleo do trato solitário (NTS), via nervo depressor aórtico e nervo de Hering, respectivamente (HALBACH, FRITZ, *et al.*, 2015).

Portanto, quando ocorre um aumento da PA os barorreceptores são ativados, gerando assim um aumento do disparo de potenciais de ação. Esses sinais estimulam o NTS que ativam duas vias distintas: parasimpato-excitatória e simpato-inibitória. Na via parassimpato-excitatória, neurônios pré-ganglionares do NTS se projetam para o núcleo ambíguo (NA), área responsável por gerar a atividade parassimpática. Então, uma vez excitados, esses neurônios aumentam a atividade parassimpática, excitam neurônios pós-ganglionares intramurais situados no coração, e como resultado desse efeito, observa-se diminuição da frequência cardíaca, que conseqüentemente diminui o débito cardíaco, o que contribui para a redução da PA (LANTELME, HARBAOUI e COURAND, 2015).

Na via simpato-inibitória, os potenciais de ação gerados em função da ativação dos barorreceptores, também excitam o NTS, e então estimulam neurônios do bulbo ventrolateral caudal (CVLM). Os neurônios do CVLM são majoritariamente gabaérgicos, ou seja, são neurotransmissores inibitórios, e uma vez ativados, inibem os neurônios do bulbo ventrolateral rostral (RVLM), responsáveis pela ativação simpática. A inibição do RVLM resulta em diminuição da atividade eferente simpática, tanto no coração, pela redução do débito cardíaco, quanto nos vasos, pela diminuição da RVP. Logo, o somatório dos efeitos nas vias parassimpato-excitatória e simpato-inibitória, são responsáveis pela regulação neural em curto prazo da PA, contribuindo assim, para o controle da HA (LANTELME, HARBAOUI e COURAND, 2015).

No entanto, a literatura vem apontando que HA está associada a uma disfunção do sistema nervoso autonômico, com maior ativação do sistema nervoso simpático e menor ativação do sistema nervoso parassimpático (RYDER, O'CONNELL, *et al.*, 2015). Guido, Seravalle e Fosca, (2010) demonstraram que quanto maior a ativação simpática, maior será a magnitude do aumento da PA, bem como a progressão de lesões aos órgãos-alvos relacionados a HA. Adicionalmente, também tem sido demonstrado uma diminuição da sensibilidade do barorreflexo, o que pode contribuir então, para a manutenção dos níveis pressóricos elevados (LURZ, OKON, *et al.*, 2015).

Sistema Renina Angiotensina Aldosterona e Hipertensão arterial

Os rins tem uma importância primária na regulação da PA (MULLINS, BAILEY e MULLINS, 2006), sendo o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) um importante componente na regulação da PA em longo prazo. Em uma situação de diminuição da PA, os rins liberam uma enzima, denominada renina, que por sua vez irá ativar o sistema SRAA. Ao

ser ativado, a renina iniciará uma cascata enzimática, em que promoverá a conversão do angiotensinogênio em angiotensina I, que em seguida, pela ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), será convertida em angiotensina II (ANG II), principal peptídeo formado pela ativação desse sistema (KOBORI, NANGAKU e NISHIYAMA, 2007).

Entre seus efeitos cardiovasculares, a ANG II, via ativação de seu receptor AT_1R , é responsável por um potente efeito vasoconstritor, além de também participar da regulação de fluídos, por meio da retenção de sódio no organismo, aumentando assim a PA (STEGBAUER e COFFMAN, 2011). Sendo assim, os efeitos da ANG II através da ativação do SRAA também estão associados à HA (GAO, YANG, *et al.*, 2015; MAYITO, MUNGOMA, *et al.*, 2015). Segundo VIKRANT e TIWARI (2001), até o ano 2000, os mecanismos envolvidos na ativação do SRAA estavam associados como etiologia de mais de 70% dos casos de HA, sendo destes, mais de 20% caracterizados por apresentarem valores de renina elevados.

Desse modo, observa-se uma relação entre o SRAA, em particular, a ANG II, e o desenvolvimento e progressão da HA. Em situação de HA renovascular, por exemplo, a ANG II pode promover um aumento direto da atividade simpática no SNC, e adicionalmente, diminuir a ativação da via simpato-inibitória promovida pelo controle baroreflexo (MAYITO, MUNGOMA, *et al.*, 2015). Além disso, níveis elevados de ANG II também podem causar HA, via ativação da NADPH oxidase, que induz a uma consequente formação de ROS, particularmente, ânion superóxido, contribuindo então para o aumento do estresse oxidativo e progressão da HA (GAO, YANG, *et al.*, 2015).

NAD Ph oxidase e Hipertensão arterial

A NADPH oxidase é um complexo enzimático, cuja função é produzir ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$) a partir da redução de um elétron de oxigênio, utilizando a NAD(P) H, como um doador de elétron (SAHOO, MEIJLES e PAGANO, 2016). Esse complexo é constituído por multicomponentes, sendo classificados em componentes de membrana e componentes citosólicos. Os componentes de membrana compreendem duas proteínas integrais de membrana: a subunidade catalítica gp91phox (phox de “*phagocyte oxidase*”), conhecida atualmente como NOX2, e a subunidade p22phox. Entre os componentes citosólicos, são denominadas as subunidades p47phox, p67phox, p40phox; e uma GTPase, a Rac1 ou Rac2. (SANTILLO, COLANTUONI, *et al.*, 2015).

A ativação desse complexo é mediada por estímulos específicos, como por exemplo, a partir da ANG II. Após um estímulo, a subunidade p47phox é fosforilada, favorecendo sua

interação, especificamente com a subunidade p22phox, evento considerado fundamental para iniciar a ativação do complexo (BEDARD e KRAUSE, 2007). Com isso, os componentes que constituem as subunidades citosólicas são translocadas para a membrana, e associadas ao citocromo b558 (GROEMPING e RITTINGER, 2005). Nesse momento, os dois grupos heme presentes na subunidade NOX2 favorecem a transferência de elétrons da NADPH do citosol, para o oxigênio molecular, o que resulta na formação do ânion $O_2^{\bullet-}$ (SUMIMOTO, 2008).

As enzimas do complexo enzimático NADPH oxidase são consideradas importantes mediadores da fisiopatologia cardiovascular (SIRKER, ZHANG e SHAH, 2011). Vários estudos têm sido relatados na literatura, envolvendo a relação entre alterações na sua atividade ou expressão e desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sobretudo, da HA (KIM, HAN e LEE, 2014). Em humanos, foi observada uma relação entre o polimorfismo nos genes que codificam a subunidade p22phox, afetando sua atividade enzimática, e a manutenção da HA (ZALBA, SAN JOSÉ, *et al.*, 2005). Além disso, foi observado que em artérias humanas, a ANG II promoveu aumento nos níveis de ânion $O_2^{\bullet-}$, sendo esse efeito mediado pelas enzimas NOX, e inibido pelos antagonistas dos receptores AT1 (BERRY, HAMILTON, *et al.*, 2000).

De fato, o que se pode notar é que alterações na ativação ou expressão das subunidades desse complexo, como por exemplo, as NOXs é um fator determinante para a manutenção da HA, principalmente, devido ser uma fonte geradora de ROS, o que consequentemente aumenta outra condição característica da HA, o estresse oxidativo (KONIOR, SCHRAMM, *et al.*, 2014).

Estresse oxidativo e Hipertensão Arterial

Outra condição associada à patogênese da HA é o estresse oxidativo, que ocorre a partir do acúmulo de espécies reativas de oxigênio (do inglês, ROS) (MONTEZANO e TOUYZ, 2012). As ROS são compostos químicos formados a partir da ativação ou redução de uma molécula de O_2 (oxigênio) ou dos produtos derivados de sua redução. Quando a quantidade de ROS se torna excessiva e limita ou ultrapassa as funções dos sistemas endógenos antioxidantes, caracteriza-se um estado de estresse oxidativo (CHISTÉ, FREITAS, *et al.*, 2015).

O ânion $O_2^{\bullet-}$ é uma das principais ROS encontrada na vasculatura, sendo formada a partir da redução do O_2 , e podendo produzir H_2O_2 , uma ROS mais estável, ao sofrer dismutação pela superóxido dismutase (SOD). Uma vez que o H_2O_2 foi formado, este pode reagir com metais de transição, e gerar uma espécie altamente reativa, o radical hidroxila

(OH⁻), ou pode ser metabolizado pela mieloperoxidase e formar o ácido hipoclorito (HOCl). Por outro lado, o H₂O₂ pode ser convertido em H₂O, pela ação das enzimas catalase ou glutathione peroxidase, neutralizando então sua função como ROS. Adicionalmente, o ânion O₂^{-•} também pode reagir com o NO e formar outra importante ROS, o peroxinitrito (ONOO⁻) (DIKALOV e UNGVARI, 2013). No coração, o aumento da produção de ROS apresenta uma relação direta com a HA, de modo que um de seus principais efeitos deletérios é a hipertrofia cardíaca (MA, HUANG, *et al.*, 2015).

A ANG II também representa um importante fator no aumento do dano oxidativo no sistema cardiovascular e renal, via ativação da NADPH oxidase, e consequente aumento na produção de ânion O₂^{-•} (2008; HUSAIN, HERNANDEZ, *et al.*, 2015). Como resultado dessa ativação, o aumento do estresse oxidativo, contribui para uma maior reatividade vascular e manutenção da HA (CARLSTRÖM, LAI, *et al.*, 2010).

De um modo geral, a literatura preconiza que a ANG II é capaz de ativar a NADPH oxidase, sendo esse complexo enzimático responsável pela produção de ânion O₂^{-•}, que pode levar ao estresse oxidativo (CHAN e CHAN, 2013). Nesse sentido, todas essas implicações estão associadas a HA, de modo que um aumento nos níveis de ânion O₂^{-•} pode resultar na redução da biodisponibilidade de uma importante molécula responsável por ajustes cardiovasculares, o óxido nítrico (NO) (SAHOO, MEIJLES e SAHOO, 2016).

Disfunção endotelial e hipertensão arterial

O endotélio vascular também está envolvido na regulação da PA através da produção ou síntese de substâncias vasoativas relacionadas tanto com a resposta constritora, como os fatores contracturantes derivados do endotélio (do inglês endothelium-derived contracting factors; EDCFs), por exemplo, prostaglandinas constritoras (PGH₂), endotelinas e endoperóxidos derivados da ciclooxigenase (FÉLÉTOU, HUANG e VANHOUTTE, 2010); quanto com a resposta vasodilatadora, como por exemplo, fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio (EDHF) prostaciclina (PGI₂) e em particular o NO (LOSCALZO, 2013). O NO foi caracterizado como um potente vasodilatador (LOSCALZO, 2013), desempenhando um importante papel na regulação da fisiologia cardiovascular, uma vez que, alterações na sua produção e /ou biodisponibilidade estão associadas a desordens cardiovasculares, como por exemplo, a HA (MONCADA e HIGGS, 2006).

Nesse sentido, alterações relacionadas aos mecanismos de vasorrelaxamento dependentes do endotélio estão associadas na patogênese da HA, sendo essas alterações

denominadas por disfunção endotelial (VIRDIS e TADDEI, 2016). Entre os mecanismos associados à disfunção endotelial e que estão envolvidos na HA incluem, por exemplo: a redução na liberação dos fatores de relaxamento derivados do endotélio, como NO, EDHF e/ou prostaciclina; redução da biodisponibilidade desses fatores, principalmente NO; diminuição da biodisponibilidade de L-arginina; alterações nas vias de transdução dos sinais dos fatores envolvidos no vasorrelaxamento; diminuição da sensibilidade do músculo liso vascular aos fatores envolvidos no vasorelaxamento; aumento da produção dos fatores contracturantes derivados do endotélio, como endotelina-1, PGH₂, tromboxano; aumento do estresse oxidativo, com consequente aumento na degradação do NO pela sua reação com o O₂⁻ (FÖRSTERMANN e SESSA, 2012).

De fato, os vários fatores relacionados com a produção deficiente ou diminuição da disponibilidade de NO são características associadas à disfunção endotelial, que por sua vez, está diretamente relacionada à manutenção do estado hipertensivo (TOUSOULIS, SIMOPOULOU, et al., 2014). Nesse sentido, a literatura demonstra a importância do uso de substâncias administradas de maneira exógena, e que sejam capazes de produzir e/ou restabelecer os níveis de NO, como forma de controle e tratamento dessa condição, como por exemplo, a utilização dos doadores de NO (MA e MA, 2014).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como pode ser observado, o envelhecimento é um processo dinâmico e progressivo que promove diversas alterações no organismo do indivíduo, sejam elas morfológicas, psicológicas, funcionais ou biológicas, o que contribui para a diminuição da capacidade funcional e ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis. Diante disto, os principais achados desta revisão bibliográfica apontam que a HA está diretamente ligada ao processo de envelhecimento, uma vez que, alterações nos mecanismos de controle da PA, comprometem a curto e longo prazo a homeostasia de todo o sistema cardiovascular, e consequentemente surgimento dessa patologia. Nesse sentido, os principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento da HA foram elucidados.

Destacamos então, o mecanismo barorreflexo, que por sua vez através de uma disfunção neural, promovem uma maior ativação do sistema nervoso simpático e menor ativação do sistema nervoso parassimpático, com consequente resposta hipertensiva. Adicionalmente, a diminuição da sensibilidade do barorreflexo reportada em indivíduos

hipertensos pode contribuir para a manutenção dos níveis pressóricos elevados (RYDER, O'CONNELL, *et al.*, 2015; GUIDO, SERAVALLE e FOSCA, 2010). O mecanismo seguinte trouxe informações acerca do SRAA, destacando o envolvimento desse sistema na fisiopatologia da HA, pois, de acordo com Vikrant e Tiwari (2001) pacientes com HAS apresentam níveis de renina elevados, o que acarreta no aumento de ANG II promovendo um aumento direto da atividade simpática no SNC, e adicionalmente, diminui a ativação da via simpato-inibitória promovida pelo controle baroreflexo (MAYITO, MUNGOMA, *et al.*, 2015).

Além disso, os relatos da presente pesquisa bibliográfica abordaram que níveis elevados de ANG II também podem causar HA, via ativação da NADPH oxidase, que induz a uma consequente formação de ROS, particularmente, ânion superóxido, contribuindo então para o aumento do estresse oxidativo e progressão da HA (GAO, YANG, *et al.*, 2015). E por fim, somados a esses achados, mencionamos a disfunção endotelial, que compromete diretamente os mecanismos vasodilatadores, contribuindo então para a patogênese da HAS.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo como bases essas informações, podemos considerar que se torna extremamente importante para a comunidade científica o entendimento sobre os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da HA, uma vez que, poderão auxiliar em novas estratégias de intervenção para o controle e tratamento dessa patologia, principalmente na área farmacológica.

Por outro lado, do ponto de vista biopsicossocial, a eficácia do tratamento farmacológico pode ser associada a outras formas de controle e tratamento da HA, como por exemplo, o tratamento não medicamentoso, que inclui modificações no estilo de vida do indivíduo hipertenso, como a prática regular de exercícios físicos, controle da ingestão de alimentos ricos em sódio, controle do estresse, contribuindo então para uma melhora na qualidade de vida da população, e em particular do idoso.

Por fim, sugerimos que novas pesquisas tanto experimentais, quanto bibliográficas, possam trazer outras informações sobre a temática abordada, possibilitando novos conhecimentos sobre os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da HA, bem como associar às diferentes estratégias de intervenção anti-hipertensiva no âmbito da atenção básica ao idoso.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, J. P. E. A. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n. (1 supl.1), p. 1-51, 2010.

BEDARD, K.; KRAUSE, K. H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology.. **Physiol. Rev.**, v. 87, n. 1, p. 245–313., 2007.

BERRY, C. et al. Investigation into the sources of superoxide in human blood vessels: angiotensin II increases superoxide production in human internal mammary arteries.. **Circulation**, v. 101, n. 18, p. 2206-12, 2000.

CAMPOS, R. R.; BERGAMASCHI, C. T. Neurotransmission alterations in central cardiovascular control in experimental hypertension. **ICurr Hypertens Rev**, v. 22, p. 193-198, 2006.

CARLSTRÖM, M. et al. Superoxide dismutase 1 limits renal microvascular remodeling and attenuates arteriole and blood pressure responses to angiotensin II via modulation of nitric oxide bioavailability. **Hypertension**, v. 56, n. 5, p. 907-13, 2010.

CHAN, S. H.; CHAN, J. Y. Angiotensin-generated reactive oxygen species in brain and pathogenesis of cardiovascular diseases.. **Antioxid Redox Signal.**, v. 19, n. 10, p. 1074-84, 2013

CHISTÉ, R. C. et al. Superoxide anion radical: generation and detection in cellular and detection in cellular and non-cellular systems. **Curr Med Chem.**, v.28, 2015.

DIKALOV, S. I.; UNGVARI, Z. Role of mitochondrial oxidative stress in hypertension. American Journal of Physiology. **Heart and Circulatory Physiology**. v. 305, n. 10, p. H1417–1427, 2013.

FÉLÉTOU, M.; HUANG, Y.; VANHOUTTE, P. M. Vasoconstrictor prostanoids.. **Pflugers Arch.**, v. 459, n. 6, p. 941-50, 2010.

FÖRSTERMANN, U.; SESSA, W. C. Nitric oxide synthases: regulation and function. **Eur Heart J.** , v. 33, n. 7, p. 829-37, 2012.

GUIDO, G.; SERAVALLE, G.; FOSCA, Q. T. The ‘neuroadrenergic hypothesis’ in hypertension: current evidence. **Exp Physiol.**, v. 1, n. 95, p. 581–6, 2010.

GU, Q. et al. Antihypertensive medication use among US adults with hypertension. **Circulation**, v. 113, n. 2, 2006.

GROEMPING, Y.; RITTINGER, K. Activation and assembly of the NADPH oxidase: a structural perspective.. **Biochem J.**, v. 15, n. 386, p. 401-16, 2005.

HUSAIN, K. et al. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. **World J Biol Chem.** v. 6, n. 3, p. 209-17, 2015.

HALBACH, M. et al. Baroreflex activation therapy : A novel interventional approach to treat heart failure with reduced ejection fraction. **Herz**, v. 40, n. 7, p. 959-65, 2015.

HEZEL, M. P. et al. Effects of long-term dietary nitrate supplementation in mice. **Redox Biol.** v. 29, n. 5, p. 234-42, 2015.

KIM, M.; HAN, C. H.; LEE, M. Y. NADPH oxidase and the cardiovascular toxicity associated with smoking.. **Toxicol Res.**, v. 30, n. 3, p. 149-57, 2014.

KOBORI, H.; NANGAKU, M. N. L. G.; NISHIYAMA, A. The intra-renal renin- angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. **Pharmacol Rev**, v. 59, n. 3, p. 251-87, 2007.

KONIOR, A. et al. NADPH oxidases in vascular pathology. **Antioxid Redox Signal**, v. 20, n. 17, p. 2794-814, 2014.

LANTELME, P.; HARBAOUI, B.; COURAND, P. Y. Resistant hypertension and carotid baroreceptors stimulation. **Presse Med.**, v. 44, n. 7-8, p. 730-6, 2015.

LOSCALZO, J. The identification of nitric oxide as endothelium-derived relaxing factor.. **Circulation Res.**, v. 113, n. 2, p. 100-3, 2013.

LURZ, P. et al. Renal sympathetic denervation in uncontrolled arterial hypertension after successful repair for aortic coarctation. **Int J Cardiol**, v. 21, n. 202, p. 322-327, 2015.

MALACHIAS MVB, SOUZA WKS, PLAVNIK FL, RODRIGUES CIS, BRANDÃO AA, NEVES MFT, et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**; v. 107, (3Supl.3), p.1-83, 2016.

MARI, F.R; et al. O processo de envelhecimento e a saúde: o que as pessoas de meia-idade pensam sobre a questão. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, Rio de Janeiro, v.19, n.1, p.35-44, 2016.

MA, S.; MA, C. C. Recent developments in the effects of nitric oxide-donating statins on cardiovascular disease through regulation of tetrahydrobiopterin and nitric oxide. **Vascul Pharmacol.** , v. 63, n. 2, p. 63-70, 2014.

MA, Y. et al. AVE 0991 attenuates cardiac hypertrophy through reducing oxidative stress. **Biochem Biophys Res Commun.** , v. 291, n. 15, p. 30567-2, 2015.

MAYITO, J. et al. Angiotensin II status and sympathetic activation among hypertensive patients in Uganda: a cross-sectional study.. **BMC Res Notes.**, v. 8, n. 1, p. 586-95, 2015.

MONCADA, S.; HIGGS, E. A. Nitric oxide and the vascular endothelium.. **Handb Exp Pharmacol.** , v. 176, n. Pt 1, p. 213-54, 2006.

MONTEZANO, A. C.; TOUYZ, R. M. Molecular mechanisms of hypertension-reactive oxygen species and antioxidants: a basic science update for the clinician. **Can J Cardiol.** , v. 28, n. 3, p. 288-95, 2012.

MULLINS, L. J.; BAILEY, M. A.; MULLINS, J. J. Hypertension, kidneys and transgenics: a fresh perspectives.. **Physiol. Rev.**, v. 86, n. 2, p. 709-46 , 2006.

RABINOVITCH, A. et al. The Baroreflex Mechanism Revisited. **Bull Math Biol.**, v. 22, 2015.

RIBEIRO, M. S. et al. Estratégias de enfrentamento de idosos frente ao envelhecimento e à morte: revisão integrativa. **Rev. bras. geriatr. gerontol.**, v. 20, n. 6, p. 869-877, 2017.

RYDER, J. R. et al. Impaired Cardiac Autonomic Nervous System Function is Associated with Pediatric Hypertension Independent of Adiposity. **Pediatr Res.** v. 21, 2015.

SAHOO, S.; MEIJLES, D.N.; PAGANO. P.J. NADPH oxidases: key modulators in aging and age-related cardiovascular diseases? **Clin Sci (Lond)**, v. 130, n. 5, p. 31735. 2016.

SANTILLO, M. et al. NOX signaling in molecular cardiovascular mechanisms involved in the blood pressure homeostasis. **Front Physiol.**, v. 6, n. 7, p. 1-8, 2015.

SANTOS, V. D.; CANDELORO, R. J. **Trabalhos Acadêmicos:** Uma orientação para a pesquisa e normas técnicas. Porto Alegre/RS: AGE Ltda, 2006. 149 p.

SIRKER, A.; ZHANG, M.; SHAH, A. M. NADPH oxidases in cardiovascular disease: Insights from in vivo models and clinical studies. **Basic Res Cardiol.**, v. 106, n. 5, p. 735-47, 2011.

SUMIMOTO, H. Structure, regulation and evolution of Nox-family NADPH oxidases that produce reactive oxygen species.. **FEBS J.**, v. 275, n. 13, p. 3249-77, 2008.

STEGBAUER, J.; COFFMAN, T. M. New insights into angiotensin receptor actions: from blood pressure to aging.. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 20, p. 84-8, 2011.

VICTOR, R. G. Carotid baroreflex activation therapy for resistant hypertension. **Nat Rev Cardiol.** , v. 8, p. 12, 2015.

VIGILÂNCIA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS POR INQUÉRITO TELEFÔNICO. Disponível em: <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/02/vigitel-brasil-2016.pdf>>. Acesso em: 21 de mai de 2019.

VIKRANT, S.; TIWARI, S. C. Essential hypertension—pathogenesis and pathophysiology. **J Indian Acad Clin Med.** , v. 2, n. 3, p. 141-61, 2001.

VIRDIS, A.; TADDEI, S. Endothelial Dysfunction In Resistance Arteries Of Hypertensive Humans: Old And New Conspirators. **J Cardiovasc Pharmacol.**, p. 21, 2016.

ZALBA, G. et al. NADPH oxidase-mediated oxidative stress: genetic studies of the p22(phox) gene in hypertension.. **Antioxid Redox Signal.**, v. 7, n. 9-10, p. 1327-36, 2005.