



Farmacoterapia e análise de mediadores gasosos em pacientes hipertensos*

Pharmacotherapy and analysis of gaseous mediators in hypertensive patients
Farmacoterapia y análisis de mediadores gaseosos en pacientes hipertensos

Letícia Palota Eid¹, Renato Nery Soriano², Marcelo Eduardo Batalhão³, Lais Palotta Balderrama⁴, Evelin Capellari Carnio⁵

*Extraído da tese "Farmacoterapia e análise de mediadores gasosos em pacientes hipertensos", Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2014.

¹ Doutora, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

² Professor Doutor, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

³ Especialista em Laboratório de Fisiologia, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

⁴ Pós-Graduanda em Saúde Pública, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

⁵ Professora Associada, Departamento de Enfermagem Geral e Especializada, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effect of using antihypertensive classes of drugs of the calcium channel antagonists and inhibitors of angiotensin-converting enzyme in plasma concentrations of hydrogen sulfide and nitric oxide in patients with hypertension. **Methods:** Cross-sectional study with quantitative approach conducted with hypertensive patients in use of antihypertensive classes of drugs: angiotensin-converting enzyme inhibitors or calcium channel antagonists. **Results:** It was found that the concentration of plasma nitric oxide was significantly higher in hypertensive patients that were in use of angiotensin-converting enzyme inhibitors ($p < 0.03$) and the hydrogen sulphide concentration was significantly higher in hypertensive plasma in use of calcium channel antagonists ($p < 0.002$). **Conclusion:** The findings suggest that these medications have as additional action mechanism the improvement of endothelial dysfunction by elevate plasma levels of vasodilatory substances.

DESCRIPTORS

Hypertension; Nitric Oxide; Hydrogen Sulfide; Antihypertensive Agents.

Autor Correspondente:

Letícia Palota Eid
Rua Luciano Lopes da Silva, 236
Alto da Vila Pati
CEP 14960-000 - Novo Horizonte, SP, Brasil
E-mail: lpalota@usp.br

Recebido: 29/08/2014
Aprovado: 22/10/2014

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença cardiovascular comum e o fator de risco principal para acidente vascular encefálico (AVE) ou doenças cardíacas⁽¹⁾. Nos Estados Unidos há uma taxa de prevalência de HAS de aproximadamente 40% em adultos acima de 20 anos, sendo praticamente igual entre homens e mulheres. Entre os adultos portadores de hipertensão, 80% sabem da sua condição, 71% usam anti-hipertensivos e apenas 48% daqueles que têm consciência da sua doença possuem a pressão arterial controlada⁽²⁾.

Dentre os mecanismos fisiopatológicos da HAS podemos citar o papel do endotélio vascular. As células endoteliais desempenham um papel fundamental na regulação do tônus vascular através da síntese e liberação de fatores de relaxamento e contração. O óxido nítrico (NO) é considerado a molécula-chave envolvida na homeostase cardiovascular⁽³⁾. Recente estudo proporcionou evidências para apoiar a premissa de que o ácido sulfídrico (H₂S) seja um novo fator relaxante derivado do endotélio⁽⁴⁾. De maneira geral, pode-se afirmar que o H₂S seja uma substância vasodilatadora capaz de induzir um efeito anti-hipertensivo⁽⁵⁾.

No que se refere ao tratamento da HAS, em meta-análise de 147 estudos randomizados, os autores descobriram que em pacientes que receberam o tratamento com medicamentos anti-hipertensivos houve uma redução de 22% em doenças cardíacas coronárias e uma redução de 41% em AVE⁽⁶⁾, o que demonstra sua grande importância na redução de morbidade e mortalidade cardiovasculares.

Considerando que o conhecimento do mecanismo de ação de fármacos anti-hipertensivos, bem como dos mediadores gasosos e suas ações nos processos fisiológicos e fisiopatológicos são pertinentes para a formação dos enfermeiros nas mais diversas especialidades, o presente estudo teve como objetivo comparar as concentrações plasmáticas dos mediadores gasosos óxido nítrico (NO) e ácido sulfídrico (H₂S) e verificar se há associação entre esses mediadores em pacientes hipertensos tratados com antagonistas de canais de cálcio (ACC) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA).

MÉTODO

Estudo transversal, com abordagem quantitativa, realizado em uma unidade de saúde situada em uma cidade do interior do estado de São Paulo, no período de fevereiro a novembro de 2013. Foram incluídos pacientes com o diagnóstico médico de hipertensão arterial sistêmica, em monoterapia anti-hipertensiva há mais de cinco anos, sendo a medicação pertencente às classes medicamentosas antagonistas dos canais de cálcio ou inibidores da enzima conversora de angiotensina. O nome destes pacientes foi identificado por meio de relatório levantado em um programa informatizado da farmácia da unidade de saúde, que gera a relação de pacientes de acordo com a classe medicamentosa em uso.

Ao comparecerem à Unidade de Saúde para consulta clínica, os pacientes foram convidados a participar como

sujeitos da pesquisa, momento em que receberam orientação detalhada sobre os objetivos e procedimentos a serem realizados.

Os critérios adotados para exclusão foram: idade abaixo de 18 anos, pacientes com doença em estágio terminal, como neoplasias ou Aids e pacientes que estivessem recebendo outros anti-hipertensivos não pertencentes às classes medicamentosas antagonistas dos canais de cálcio ou inibidores da enzima conversora de angiotensina.

Foram selecionados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, 36 sujeitos, sendo que 16 faziam uso de anti-hipertensivos da classe dos antagonistas dos canais de cálcio e 20 faziam uso de anti-hipertensivos da classe de inibidores da enzima conversora de angiotensina.

Inicialmente os pacientes compareceram a uma consulta de enfermagem, onde foi preenchido um questionário contendo os dados gerais de identificação (idade, cor e sexo) e nome das medicações em uso. A coleta de sangue foi agendada e fornecida as orientações quanto à preparação para o procedimento.

A venopunção é um procedimento complexo, que exige conhecimento e habilidade. As recomendações adotadas no presente trabalho se basearam nas normas do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). O CLSI é uma organização internacional, interdisciplinar, sem fins lucrativos, reconhecida mundialmente por promover o desenvolvimento e a utilização de normas e diretrizes voluntárias no âmbito dos cuidados de saúde⁽⁷⁾.

A coleta de uma amostra de sangue para realização dos ensaios laboratoriais foi realizada após consentimento dos pacientes. Foram coletados, de cada indivíduo, 10 ml de sangue em tubo contendo 0,5 ml de heparina para determinação de ácido sulfídrico e nitrato plasmáticos após jejum de 12 horas.

A análise laboratorial dessas amostras dividiu-se em duas etapas, a primeira de centrifugação realizada pelo laboratório credenciado pela Secretaria Municipal de Saúde – Sistema Único de Saúde (SUS), e a segunda realizada no Laboratório de Fisiologia da Escola Enfermagem de Ribeirão Preto (USP).

Primeira etapa – Laboratório credenciado pela Secretaria Municipal de Saúde – Sistema Único de Saúde (SUS). As amostras foram centrifugadas no Laboratório credenciado pela Secretaria Municipal de Saúde, a 3000 rpm por 20 minutos, imediatamente após a coleta ter sido feita, para separação do plasma, que foi armazenado a -70°C. Segundo a Sociedade Brasileira de Patologia⁽⁷⁾ o tempo entre a coleta e centrifugação do sangue não deve exceder uma hora. Essas amostras foram transportadas em caixas térmicas com gelo e termômetro para o Laboratório de Fisiologia da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (USP), em um período de uma hora e meia, onde foi realizada a próxima etapa, de dosagem do ácido sulfídrico e nitrato plasmáticos.

Segunda etapa – Laboratório de Fisiologia da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (USP). Dosagem de H₂S – A cada amostra de 200µL de plasma foi adicionado 20µL de L-cisteína 10mM, 20µL de piridoxal 5 – fosfatase

e 30µL de PBS, sendo incubado por duas horas a 37°C. Acetato de zinco (1% 100 µL) foi então adicionado seguido da adição de ácido tricloroacético (10% (w/v) / 100 µL) para precipitar a proteína e dessa forma parar a reação. Após nova centrifugação foi adicionado 50 µL de N-sulfato de dimetil-p-phenilenediamina 20mM seguido por 50 µL FeCl3 30mM. Uma amostra do sobrenadante (50 µL) foi medida por espectrofotometria com comprimento de onda de 670 nm. A concentração de H₂S de cada amostra foi calculada a partir de uma curva de calibração de 100-0.1 µg/ml NaHS. Todos os reagentes utilizados foram adquiridos da Sigma (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, EUA). Para a medida do NO plasmático, foi utilizada a técnica de quimioluminescência NO/ozônio. A concentração de nitrato no plasma foi medida utilizando 5µL da amostra, injetada num vaso de reação contendo um agente redutor (0,8% de cloreto de vanádio em 1N de HCl a 95°C) que converte o nitrato em NO, em quantidades equimolares. O NO é dragado, usando gás hélio, para a câmara de quimioluminescência do Sievers NO Analyzer (Sievers® Nitric Oxide Analyzer 280 (GE Analytical Instruments, Boulder, CO, USA).

Os dados foram analisados utilizando-se a variância (ANOVA) – Teste de Correção – para medidas repetidas e teste Tukey para comparações múltiplas das médias. Os resultados foram expressos como médias e erros-padrões das médias (EPM). As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas para $p < 0.05$.

O estudo obedeceu aos aspectos contidos na Resolução 466/12, sendo aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), com o parecer de número 189.871/12.

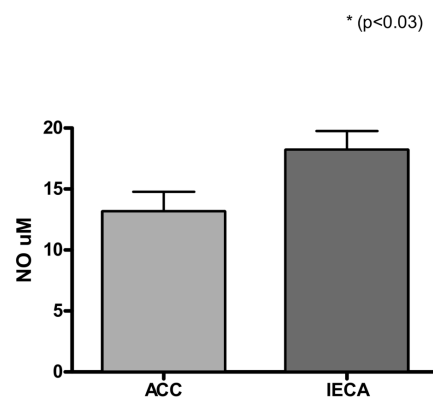
RESULTADOS

Participaram do estudo 36 sujeitos com hipertensão arterial sistêmica, em uso de anti- hipertensivos há mais de cinco anos, sendo que 16 faziam uso de anti-hipertensivos da classe dos antagonistas dos canais de cálcio e 20 faziam uso de anti-hipertensivos da classe de inibidores da enzima conversora de angiotensina, todos submetidos à coleta de amostra de sangue venoso para análise plasmática das concentrações de nitrato e H₂S.

Em relação às características gerais do grupo, 69,4% dos pacientes apresentaram idade maior que 60 anos, 61,1% eram do sexo feminino e 94,5% declararam-se branco.

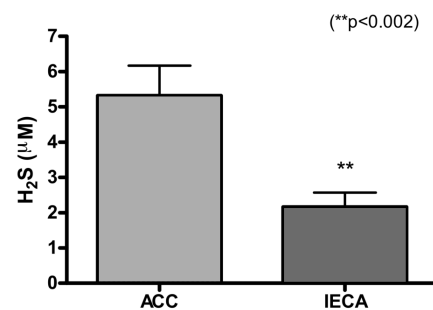
De acordo com o gráfico da figura 1, a concentração de NO plasmático foi significativamente maior em hipertensos que estavam em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina ($p < 0.03$) quando relacionada com a concentração em hipertensos em uso de antagonistas dos canais de cálcio.

Já a concentração de H₂S plasmático mostrou-se significativamente maior em hipertensos em uso de antagonistas dos canais de cálcio ($p < 0.002$) quando relacionada com a concentração em hipertensos em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina, como mostra o gráfico da figura 2.



*Nível de significância.

Figura 1 – Concentrações de NO plasmático em pacientes hipertensos em uso de antagonistas dos canais de cálcio e inibidores da enzima conversora de angiotensina - Ribeirão Preto, SP, fev. a nov. 2013.



**Nível de significância

Figura 2 – Concentrações de H₂S plasmático em pacientes hipertensos em uso de antagonistas dos canais de cálcio e inibidores da enzima conversora de angiotensina - Ribeirão Preto, SP, fev. a nov. 2013.

Nas figuras 3 e 4 observamos que não houve associação estatisticamente significativa entre as concentrações plasmáticas de nitrato e H₂S nos indivíduos hipertensos tratados com antagonistas dos canais de cálcio ($p = 0.09$). Também não observamos associação estatisticamente significativa entre indivíduos hipertensos tratados com inibidores da enzima conversora da angiotensina ($p = 0.32$).

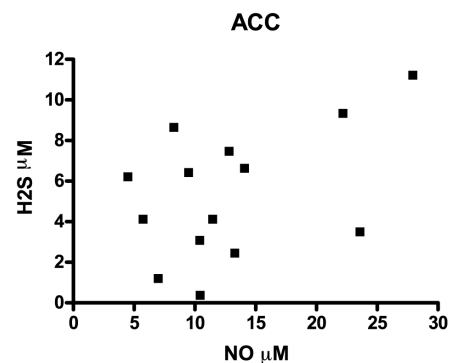


Figura 3 – Associação entre as concentrações de nitrato e H₂S plasmático em pacientes hipertensos com terapia medicamentosa com antagonistas dos canais de cálcio ($p = 0,09$) - Ribeirão Preto, SP, fev. a nov. 2013.

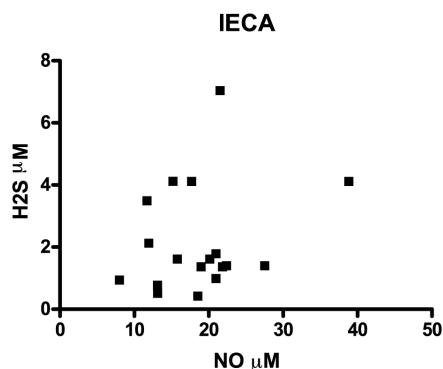


Figura 4 – Associação entre as concentrações de nitrato e H₂S plasmático em pacientes hipertensos com terapia medicamentosa com inibidores da enzima conversora da angiotensina ($p=0.32$) - Ribeirão Preto, SP, fev. a nov. 2013.

DISCUSSÃO

Uma das competências da equipe de enfermagem é a administração de medicamentos. Isso traz a necessidade de um conhecimento profundo e atualizado referente à farmacologia, para uma prática segura e fundamentada em evidências científicas. Um estudo realizado com enfermeiros em uma unidade de terapia intensiva teve como objetivo avaliar o conhecimento desses profissionais a respeito de interações medicamentosas. O estudo demonstrou uma relação de acertos e erros de, aproximadamente, 50% dos enfermeiros⁽⁸⁾. Um outro estudo identificou que enfermeiros têm um conhecimento insuficiente na prática de farmacovigilância⁽⁹⁾.

Esses achados demonstram a necessidade de implementar ações para elevar o conhecimento do profissionais de enfermagem a respeito de farmacologia, assegurando uma assistência com qualidade e segurança. O presente estudo contribui para o avanço no conhecimento sobre mecanismos de ação de fármacos anti-hipertensivos e sobre mediadores gasosos envolvidos no controle da pressão arterial, imprescindíveis para prática clínica do enfermeiro.

Revisão bibliográfica realizada na Itália, recentemente, assinalou que algumas drogas anti-hipertensivas podem melhorar a disfunção endotelial, particularmente, antagonistas dos canais de cálcio (ACC) na microcirculação, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e antagonistas de receptores AT-1, principalmente em vasos arteriais⁽¹⁰⁾. Há boas evidências de que a disfunção endotelial é significativamente associada com a carga de risco cardiovascular e pode ser considerada como um barômetro da carga total de risco (o risco dos fatores de risco)⁽¹¹⁾. Conseqüentemente, sua prevenção e tratamento são indispensáveis na redução de complicações cardiovasculares.

Em nossa pesquisa, pacientes hipertensos que estavam em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) apresentaram níveis de NO plasmáticos maiores quando comparados com pacientes hipertensos em uso de antagonistas de canais de cálcio. Em estudo que fez um comparativo entre inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas dos canais de cálcio, betabloqueadores e diuréticos na hiperemia reativa, em pacientes com hipertensão essencial, encontrou-se que a hiperemia reativa

foi significativamente maior no grupo tratado com IECA, podendo ser devido à elevação de NO⁽¹²⁾.

O NO está entre as moléculas vasodilatadoras mais importantes, principalmente em artérias musculares. Ela inibe eventos-chave no desenvolvimento da aterosclerose, tais como a adesão e agregação plaquetária, migração e adesão de leucócitos, bem como a proliferação de células do músculo liso⁽¹³⁾. Vários estudos documentam que medicações anti-hipertensivas contribuem para a elevação dos níveis plasmáticos de NO, como o Enalapril e o Captopril (inibidores da enzima conversora de angiotensina)⁽¹⁴⁾ e a nisoldipina (antagonista dos canais de cálcio)⁽¹⁵⁾.

O óxido nítrico, o monóxido de carbono e ácido sulfídrico pertencem aos transmissores gasosos que podem ser utilizados terapêuticamente⁽¹⁶⁾. O complexo mecanismo de elevação da PA na hipertensão pela deficiência de NO envolve acentuação do tônus do sistema simpático, do sistema renina angiotensina e do estresse oxidativo⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

O NO pode difundir-se a partir das células endoteliais para células musculares lisas vasculares e a guanilato ciclase (GC) tem sido identificada como um receptor intracelular do NO. Sua ativação leva à liberação do segundo mensageiro guanosina monofosfato cíclico (cGMP) e à ativação da proteína quinase (PK) G-dependente, resultando na diminuição da concentração de cálcio intracelular, seguida por vasorrelaxamento. Além disso, há muitas outras funções do NO participando na regulação de transcrição de genes, tradução de mRNA e modificação proteica de várias enzimas envolvidas na respiração mitocondrial, mitogênese e crescimento⁽¹⁹⁾. O sistema de sinalização óxido nítrico (NO) – guanosina monofosfato cíclico (cGMP) (NO-cGMP) é um modulador bem caracterizado da função cardiovascular, em geral, e da pressão arterial, em particular⁽²⁰⁾.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) também é um importante regulador da pressão arterial e da homeostase sódio-água. Múltiplos mecanismos sinalizadores regulam a pressão arterial. Ambos, sinalização e atividade do NO-cGMP, e o SRAA desempenham um papel central no controle homeostático da pressão arterial sistêmica⁽²¹⁾. Estudos prévios têm demonstrado que a angiotensina II eleva a produção de espécies de oxigênio reativas (ROS) vascular e assim reduz a biodisponibilidade do NO e a dilatação dependente do endotélio⁽²²⁾. O relaxamento dependente do endotélio debilitado resulta da diminuição da biodisponibilidade de NO, em grande parte devido ao aumento do O₂. Esse mecanismo pode ser uma das explicações para elevação de níveis plasmáticos de NO em hipertensos em uso de IECA verificado em nosso estudo.

Os inibidores da ECA também afetam os receptores de cininas. O receptor B1 humano é diretamente ativado por IECA por liberar NO mais consistentemente em células endoteliais humanas⁽²³⁾, o que também pode explicar o fato de hipertensos em uso dessas drogas terem níveis plasmáticos de NO mais elevados, resultado encontrado nesta pesquisa. Além disso, a terapia com IECA e dieta hipocalórica melhoram a resposta vasorrelaxante à acetilcolina⁽²⁴⁾.

Nosso estudo foi o primeiro a avaliar as concentrações plasmáticas de H₂S em pacientes hipertensos e mostrou que

os níveis plasmáticos desse transmissor gasoso estavam mais elevados nos sujeitos em uso de antagonistas dos canais de cálcio quando relacionados com o grupo de pacientes hipertensos em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina.

Antagonistas dos canais de cálcio reduzem a entrada de cálcio nos canais do tipo L dependentes de voltagem das células musculares vasculares, dilatando artérias coronárias e outras. Além disso, alguns ACC ativam o NO sintase endotelial ou tem propriedades antioxidantes, aumentando assim a biodisponibilidade de NO. Particularmente, as dihidropiridinas, podem reverter a vasodilatação endotélio-dependente prejudicada em diferentes sítios vasculares, incluindo subcutâneo, epicárdico, da circulação renal e do antebraço. Na circulação do antebraço, a nifedipina e a lacidipina podem melhorar a disfunção endotelial, restaurando a disponibilidade de NO através de um mecanismo provavelmente relacionado a um efeito antioxidante⁽²⁵⁾.

No campo dos estudos de H₂S, Wilinski e colegas da Universidade Jagiellonian da Polônia têm demonstrado o imenso impacto de uma variedade de agentes farmacológicos sobre a produção de H₂S endógeno e postulou o papel farmacomodulatório de H₂S neste cenário⁽²⁶⁾. Drogas que alteram a sulfidração de canais, mediadas pelo H₂S podem ser agentes terapêuticos e efetivos no tratamento da hipertensão⁽²⁷⁾.

Além do NO, o H₂S também foi identificado recentemente como um transmissor gasoso. Por ação direta nos canais de K_{ATP} de células musculares lisas, possui propriedades vasorrelaxantes. Tem o potencial de reagir com íons metálicos (Cu, Fe, Zn) em metaloproteínas. A enzima conversora de angiotensina (ECA), responsável por vasoconstricção, é uma enzima que contém zinco. O H₂S exibe uma ação inibitória na atividade da ECA em células endoteliais humanas de superfície, por interferir com o zinco no centro ativo desta enzima. Assim, ao lado da influência conhecida de H₂S nos canais K_{ATP} de células musculares lisas, o efeito inibitório direto sobre a ECA pode contribuir para o efeito vasorrelaxante de H₂S na vasculatura, reduzindo a produção de angiotensina II e inibindo a degradação de bradicinina⁽²⁸⁾. A diminuição do H₂S sob condição hiperglicêmica leva a um desequilíbrio entre as espécies oxidativas e redutivas. O aumento das espécies oxidativas resulta na ativação do sistema renina angioten-

sina, o qual, por sua vez, contribui para a patogênese de disfunção renal⁽²⁹⁾.

O H₂S inibe a atividade da renina plasmática e diminui a produção de angiotensina II no plasma produzindo, assim, efeitos preventivos e terapêuticos na hipertensão renovascular em ratos⁽³⁰⁾. Estes dados sugerem que o H₂S exerce um papel anti-hipertensivo não só por sua ação nos canais K_{ATP} de células musculares lisas, mas também por suprimir a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Essas descobertas podem fornecer um potencial terapêutico para o tratamento de hipertensão renovascular, suprimindo a atividade excessiva do SRAA.

Os nossos resultados sugerem que os ACC melhoram a função vascular através da elevação de níveis plasmáticos de H₂S em hipertensos. Este novo mecanismo, não relacionado com a sua ação nos canais de K_{ATP} de células musculares lisas e inibição da ECA, pode, também, explicar os efeitos benéficos dos ACC relatados na literatura clínica.

Podemos citar como fator limitante do estudo a dificuldade de se encontrar pacientes hipertensos em monoterapia anti-hipertensiva, visto que a grande maioria das prescrições medicamentosas inclui a combinação de diferentes agentes anti-hipertensivos.

CONCLUSÃO

Os achados dessa pesquisa sugerem que a farmacoterapia com IECA e ACC, em indivíduos hipertensos, pode alterar as concentrações circulantes de mediadores gasosos, como o NO e o H₂S, sem que haja associação entre esses dois mediadores durante estes tratamentos e que essas medicações possuem como mecanismo de ação adicional a melhora da disfunção endotelial por elevar os níveis plasmáticos de substâncias vasodilatadoras, o que colabora com seus efeitos anti-hipertensivos.

A pesquisa contribui para o avanço no conhecimento dos mecanismos de ação de IECA e ACC e sua relação com as concentrações plasmáticas de mediadores gasosos envolvidos no controle da pressão arterial. Essas informações são relevantes para a prática dos enfermeiros e sua equipe, que não podem atuar em instituições de saúde com o conhecimento geral das drogas baseado no empirismo. O ensino minucioso da terapêutica medicamentosa deve fazer parte da formação e aperfeiçoamento dos enfermeiros para uma prática fundamentada e segura.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o efeito do uso de anti-hipertensivos pertencentes às classes medicamentosas antagonistas de canais de cálcio e inibidores da enzima conversora de angiotensina nas concentrações plasmáticas de ácido sulfídrico e óxido nítrico em portadores de hipertensão arterial sistêmica. **Método:** Estudo transversal com abordagem quantitativa realizado com hipertensos em uso de anti-hipertensivos das classes inibidores da enzima conversora de angiotensina ou antagonistas dos canais de cálcio. **Resultados:** Verificou-se que a concentração de óxido nítrico plasmático foi significativamente maior em hipertensos que estavam em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina ($p < 0.03$) e que a concentração de ácido sulfídrico plasmático foi significativamente maior em hipertensos em uso de antagonistas dos canais de cálcio ($p < 0.002$). **Conclusão:** Os achados sugerem que essas medicações possuem como mecanismo de ação adicional a melhora da disfunção endotelial por elevar os níveis plasmáticos de substâncias vasodilatadoras.

DESCRIPTORIOS

Hipertensão; Óxido Nítrico; Sulfeto de Hidrogênio; Anti-Hipertensivos.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el efecto del uso de antihipertensivos pertenecientes a las clases medicamentosas antagonistas de canales de calcio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en las concentraciones plasmáticas de ácido sulfhídrico y óxido nítrico en portadores de hipertensión arterial sistémica. **Método:** Estudio transversal con abordaje cuantitativo realizado con hipertensos que toman antihipertensivos de las clases de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los canales de calcio. **Resultados:** Se verificó que la concentración de óxido nítrico plasmático fue significativamente mayor en hipertensos que estaban usando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ($p < 0.03$) y que la concentración de ácido sulfhídrico plasmático fue significativamente mayor en hipertensos en uso de antagonistas de los canales de calcio ($p < 0.002$). **Conclusión:** Los hallazgos sugieren que dichos fármacos tienen como mecanismo de acción adicional la mejora de la disfunción endotelial al elevar los niveles plasmáticos de sustancias vasodilatadoras.

DESCRIPTORES

Hipertensión; Óxido Nítrico; Sulfuro de Hidrógeno; Antihipertensivos

REFERÊNCIAS

- Mendes EV. O cuidado das condições crônicas na atenção primária à saúde: o imperativo da consolidação da estratégia da saúde da família. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde; 2012.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4):e18-e209.
- Pereira AC, Paulo M, Araújo AV, Rodrigues GJ, Bendhack LM. Nitric oxide synthesis and biological functions of nitric oxide released from ruthenium compounds. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(9):947-57.
- Wang R. Hydrogen sulfide: a new EDRF. *Kidney Int*. 2009;76(7):700-4.
- Liu YH, Lu M, Hu LF, Wong PT, Webb GD, Bian JS. Hydrogen sulfide in the mammalian cardiovascular system. *Antioxid Redox Signal*. 2012;17(1):141-85.
- 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.
- Sociedade Brasileira de Patologia. Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso. 2ª ed. Barueri; 2010.
- Faria LMP, Cassiani SHB. Interação medicamentosa: conhecimento de enfermeiros das unidades de terapia intensiva. *Acta Paul Enferm*. 2011;24(2):264-70.
- Alan S, Ozturk M, Gokyildiz S, Avcibay B, Karataş Y. An evaluation of knowledge of pharmacovigilance among nurses and midwives in Turkey. *Indian J Pharmacol*. 2013; 45(6):616-8.
- Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A. Hypertension and endothelial dysfunction: therapeutic approach. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;10(1): 42-60.
- Flammer AJ, Anderson T, Celermajor DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012;126(6):753-67.
- Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Ueda T, Yoshimizu A, Kurisu S, et al. A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(2):284-91.
- Edwards G, Feletou M, Weston AH. Endothelium-derived hyperpolarising factors and associated pathways: a synopsis. *Pflugers Arch*. 2010;459(6):863-79.
- Kim JH, Kim H, Kim YH, Chung WS, Suh JK, Kim SJ. Antioxidant effect of captopril and enalapril on reactive oxygen species-induced endothelial dysfunction in the rabbit abdominal aorta. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;46(1):14-21.
- Wei D, He WY, Lv QZ. Effect of nisoldipine and olmesartan on endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *CNS Neurosci Ther*. 2012; 18(5):400-5.
- Ostrowski RP, Pucko EB. Research of medical gases in Poland. *Med Gas Res*. 2013; 3(1):17.
- Dillenburg DR, Mostarda C, Moraes-Silva IC, Ferreira D, Bós DS, Duarte AA, et al. Resveratrol and grape juice differentially ameliorate cardiovascular autonomic modulation in L-NAME-treated rats. *Auton Neurosci*. 2013;179(1-2):9-13.
- Nakmareong S, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, Kukongviriyapan V, Kongyingyoes B, Donpunha W, et al. Tetrahydrocurcumin alleviates hypertension, aortic stiffening and oxidative stress in rats with nitric oxide deficiency. *Hypertens Res*. 2012;35(4):418-25.
- Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7):829-37, 837a-837d.
- Aroor AR, Demarco VG, Jia G, Sun Z, Nistala R, Meininger GA, et al. The role of tissue Renin-Angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:161.
- Ruilope LM. Hypertension in 2010: blood pressure and the kidney. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(2):73-4.
- Garrido AM, Griendling KK. NADPH oxidases and angiotensin II receptor signaling. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;302(2):148-58.
- Stanisavljevic S, Ignjatovic T, Deddish PA, Brovkovich V, Zhang K, Erdős EG, et al. Angiotensin I-converting enzyme inhibitors block protein kinase C epsilon by activating bradykinin B1 receptors in human endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;316(3):1153-8.

24. Nevelsteen I, Van den Bergh A, Van der Mieren G, Vanderper A, Mubagwa K, Bult H, et al. NO-dependent endothelial dysfunction in type ii diabetes is aggravated by dyslipidemia and hypertension, but can be restored by angiotensin-converting enzyme inhibition and weight loss. *J Vasc Res.* 2013;50(6):486-97.
25. Tang EH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? *Pflugers Arch.* 2010;459(6):995-1004.
26. Wiliński B, Wiliński J, Somogyi E, Górska M, Piotrowska J. Ramipril affects hydrogen sulfide generation in mouse liver and kidney. *Folia Biol (Krakow).* 2010; 58(3-4):177-80.
27. Zhang Y, Tang ZH, Ren Z, Qu SL, Liu MH, Liu LS, et al. Hydrogen sulfide, the next potent preventive and therapeutic agent in aging and age-associated diseases. *Mol Cell Biol.* 2013;33(6):1104-13.
28. Laggner H, Hermann M, Esterbauer H, Muellner MK, Exner M, Gmeiner BM, et al. The novel gaseous vasorelaxant hydrogen sulfide inhibits angiotensin-converting enzyme activity of endothelial cells. *J Hypertens.* 2007;25(10):2100-4.
29. Xue H, Yuan P, Ni J, Li C, Shao D, Liu J, et al. H₂S inhibits hyperglycemia-induced intrarenal renin-angiotensin system activation via attenuation of reactive oxygen species generation. *Plos One.* 2013;8(9):e74366.
30. Lu M, Liu YH, Goh HS, Wang JJ, Yong QC, Wang R, et al. Hydrogen sulfide inhibits plasma renin activity. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(6):993-1002.