

**CENTRO UNIVERSITÁRIO UNA
CURSO DE FARMÁCIA**

**BRUNA BATISTA DINIZ
MARY LÚCIA CARDOSO RESENDE**

**ENDOTÉLIO: UMA VISÃO GERAL E SUA RELAÇÃO COM A HIPERTENSÃO
ARTERIAL**

**BELO HORIZONTE
JULHO/2021**

**CENTRO UNIVERSITÁRIO UNA
CURSO DE FARMÁCIA**

**BRUNA BATISTA DINIZ
MARY LÚCIA CARDOSO RESENDE**

**ENDOTÉLIO: UMA VISÃO GERAL E SUA RELAÇÃO COM A HIPERTENSÃO
ARTERIAL**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para obtenção
do título de Bacharel em Farmácia do
Centro Universitário UNA.
Orientador: Lucas Ferreira Alves**

**BELO HORIZONTE
JULHO/2021**

APRESENTAÇÃO

O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o endotélio relacionando-o com a hipertensão arterial. Este trabalho foi realizado na forma de artigo científico, considerando as regras de publicação da Revista Eletrônica de Farmácia.

SUMÁRIO

Artigo científico.....	5
Anexo I: Normas de Publicação da Revista Científica do CRF/MG.....	16

ENDOTÉLIO: UMA VISÃO GERAL E SUA RELAÇÃO COM A HIPERTENSÃO ARTERIAL

ENDOTHELIUM: AN OVERVIEW AND ITS RELATIONSHIP WITH ARTERIAL HYPERTENSION

DINIZ, Bruna Batista¹, RESENDE, Mary Lúcia¹,

¹Centro Universitário Una, Campus Guajajaras, Rua dos Guajajaras,175- Centro, Belo Horizonte - MG, 30180-100.

Resumo:

O desequilíbrio endotelial é um fator causal para a hipertensão. A parede endotelial íntegra é essencial para a saúde vascular. Alguns fatores são os responsáveis pela integridade do endotélio, como óxido nítrico (NO), a prostaciclina, que provoca vasodilatação do vaso sanguíneo, a Endotelina-1 e a angiotensina que provoca a vasoconstrição. O óxido nítrico é fundamental para a manutenção do sistema vascular, e quando acontece a sua inibição, uma queda do seu nível tem papel importante na disfunção endotelial. Alterações endoteliais, ocasionadas pelo desequilíbrio entre efeitos vasoconstritores e vasorelaxantes, causam inflamação localizada e lesões vasculares, que em conjunto, pode levar a alteração da pressão arterial e ser um motivo causal da hipertensão. Assim, o maior entendimento da dinâmica do endotélio contribui para o maior entendimento de doenças prevalentes como a hipertensão arterial.

Palavras-chave: Endotélio, hipertensão arterial, óxido nítrico

Abstract:

Endothelium dysfunction is a causal factor for hypertension. The intact endothelial wall is essential for vascular health. Some factors are responsible for the endothelium integrity, such as nitric oxide (NO), prostacyclin that causes vasodilation of the blood vessel to Endothelin-1 and angiotensin that causes vasoconstriction. Nitric oxide is fundamental for the maintenance of the vascular system, and lower levels of it plays important role in endothelium dysfunction. Endothelial changes caused by the disequilibrium between vasoconstrictor factors and vasodilator factors, promotes inflammation and vascular lesions that together can lead to

altered blood pressure and lead to hypertension. Thus, improving the knowledge about endothelium dynamics improves the knowledge about arterial hypertension.

Keywords: Endothelium, hypertension, nitric oxide

Resumen:

El desequilibrio endotelial es un factor causal para la hipertensión. La pared endotelial intacta es esencial para la salud vascular. Algunos factores son responsables de la integridad del endotelio, como el óxido nítrico (NO), la prostaciclina, que causa vasodilatación del vaso sanguíneo, la endotelina-1 y la angiotensina que causa vasoconstricción. El óxido nítrico es fundamental para el mantenimiento del sistema vascular, y cuando se produce su inhibición, una caída en su nivel juega un papel importante en la disfunción endotelial. Los cambios endoteliales, causados por el desequilibrio entre los efectos vasoconstrictores y vasorelaxing, causan la inflamación localizada y las lesiones vasculares, que juntas pueden llevar a la presión arterial alterada y ser una causa causal de la hipertensión. Así, una mayor comprensión de la dinámica del endotelio contribuye a una mayor comprensión de enfermedades prevalentes como la hipertensión

Palabras clave: Endotelio, hipertensión, óxido nítrico

INTRODUÇÃO

O endotélio é o tecido que compõe a parede interna do sistema vascular. As células endoteliais possuem diversas funções, tais como: serem uma barreira entre tecido e circulação sanguínea, regular ativamente o tônus vascular, bem como fluxo sanguíneo e função plaquetária (Pi, Xie e Patterson, 2018). Por ser parte do sistema que auxilia na distribuição de nutrientes e gases, o funcionamento correto do endotélio, e consequente, sistema vascular, é de extrema importância para a garantia da homeostase do organismo. De fato, a disfunção endotelial pode promover vários distúrbios fisiológicos, agudos ou crônicos, se destacando neste cenário, a Hipertensão Arterial (HA).

Segundo a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, essa doença tem como conceito à uma condição clínica multifatorial caracterizada por elevação sustentada dos níveis pressóricos ≥ 140 e/ou 90 mmHg. Frequentemente se associa a distúrbios metabólicos, alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, sendo agravada pela presença de outros

fatores de risco, como dislipidemia, obesidade abdominal, intolerância à glicose e diabetes melito (DM). Mantém associação independente com eventos como morte súbita, acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (IC), doença arterial periférica (DAP) e doença renal crônica (DRC), fatal e não fatal.

Estima-se que cerca de 600 milhões de pessoas tenham HA no mundo, com cálculos de estimativa de crescimento global de 60% dos casos até 2025 (MALTA *et al.*, 2018). Quando analisamos apenas o cenário brasileiro, a Hipertensão Arterial (HA) atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular (DCV) (MALACHIAS *et al.*, 2016). Junto com DM, suas complicações (cardíacas, renais e AVE) têm impacto elevado na perda da produtividade do trabalho e da renda familiar. Devido a todos esses impactos no âmbito individual e social, a hipertensão tem se destacado como alvo de pesquisas científicas a fim de melhorar as abordagens terapêuticas para o tratamento e prevenção da doença.

Diante deste cenário e sendo a HA um problema de saúde tanto individual quanto pública, o presente trabalho objetiva fornecer um panorama geral sobre o endotélio, esclarecer os fatores que provocam a vasoconstrição e vasorelaxamento do sistema vascular e apresentar os mecanismos fisiológicos do sistema endotelial de modo a ampliar o entendimento da hipertensão arterial.

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa por meio de levantamento bibliográfico relacionado à fisiologia/ Sistema Vascular/ Fatores vasorelaxantes/ Vasoconstritores/ Hipertensão arterial sistêmica/ com intuito de responder à pergunta norteadora: quais são os fatores e os mecanismos que provocam vasoconstrição e vasorelaxamento no sistema vascular e como estes fatores contribuem na hipertensão arterial sistêmica. Será realizado levantamento dos artigos da literatura a partir das bases de dados das ciências da saúde, PUBMED, BVS, biblioteca virtual SCIELO, Google acadêmico e sites governamentais.

E a busca eletrônica será realizada por meio da combinação dos Descritores em ciência da saúde (DeCS): Sistema vascular e vasoconstrição, vasorelaxamento e hipertensão arterial sistêmica e se baseará na adoção do critério de inclusão referente à indexação de artigos nas bases de dados publicados entre 2010 e 2021, no idioma português e inglês com tema central relacionado à sistema vascular e hipertensão. Os critérios de exclusão serão:

produção sem disponibilidade do texto na íntegra, cartas ao editor e artigos de opinião.

RESULTADO

O sistema vascular, formado por células endoteliais, pode ser dividido em veias, grandes artérias condutoras, artérias de resistência, arteríolas pré-capilares e capilares de acordo com estruturas associadas ao endotélio (DANTAS *et. al.*2018).

Artérias possuem paredes grossas, que se constituem de três camadas de tecido, chamadas túnicas. A túnica interna das artérias é formada pelo endotélio, enquanto a túnica média é formada por tecido muscular liso e conjuntivo elástico e a parte externa da artéria é constituída de tecido conjuntivo fibroso (MORAES *et.al.*2013). Por outro lado, nas paredes das veias há três túnicas, que são iguais as das artérias. Porém, duas túnicas média e adventícia são mais finas que as das artérias. Da mesma forma há veias de maior diâmetro que apresentam válvulas no interior para bloquear o refluxo de sangue e propiciar que a circulação aconteça em uma única direção (DUARTE *et.al.*2019). Sobre os capilares, eles estão distribuídos por todo o corpo e nenhuma célula fica mais que 130 micrometros (0,13 mm) de distância de um deles. Suas paredes são constituídas por apenas uma camada de células, que são uma extensão do endotélio, arteríolas e das vênulas (MORAES *et.al.*2013). Essa rede de vasos distribui vários nutrientes e gases por todo o corpo.

O plasma sanguíneo, que sai de pequenos espaços que as paredes dos capilares formam entre si é responsável por abastecer as células de nutrientes e oxigênio. É no sangue que acontece o depósito de gás carbônico e excretas nitrogenadas que as células liberam. Na conectividade de uma arteríola e um capilar se encontra uma célula muscular lisa que se enrola no vaso sanguíneo, denominado esfíncter pré-capilar. Na contração do esfíncter acontece a diminuição ou bloqueio do sangue que vai para a capilar, que assim, tem-se um controle de suprimento sanguíneo para abastecer os tecidos (DUARTE *et.al.*2019).

O endotélio não apenas controla o tráfego de pequenas e grandes moléculas, e mesmo células inteiras, também mantém a estrutura da parede vascular, ele controla a dilatação e a contração local seja em resposta a alteração do fluxo sanguíneo ou a agentes vasoativos. Além disso, esse tecido contribui para a formação do coágulo na tentativa de reparar uma lesão vascular e também para remoção do mesmo se isto for necessário, promove o crescimento de novos vasos sanguíneos (PERSON, 2015). Além disso, esse tecido tem importantes papéis em eventos fisiológicos e fisiopatológicos, ao controlar o tônus da musculatura lisa vascular pela produção de mediadores que podem produzir vasodilatação ou vasoconstrição. Os principais

fatores relaxantes derivados do endotélio são o óxido nítrico (NO), a prostaciclina (PGI₂) e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF). Entre os fatores contrateis, os principais são a prostaglandina, a tromboxana 1, endotelina 1, e a angiotensina II (PERSON, 2015).

Por ser parte do sistema que auxilia na distribuição de nutrientes e gases, o funcionamento correto do endotélio, e consequente, sistema vascular, é de extrema importância para a garantia da homeostase do organismo. De fato, a disfunção endotelial pode promover vários distúrbios fisiológicos, agudos ou crônicos, se destacando neste cenário, a hipertensão arterial.

Por definição, a hipertensão arterial é a condição clínica de multifatorial caracterizada por elevação sustentada da pressão arterial sistólica e/ou pressão arterial diastólica. Dentre os fatores de risco para a hipertensão podemos citar a idade; o sexo; a ingestão de sal que é um dos principais fatores e se associa também a eventos cardiovasculares e renais; a ingestão de álcool que aumenta a Pressão Arterial de forma consistente; fatores socioeconômicos, genética e o sedentarismo. Com relação a este último elemento, dados da Pesquisa Nacional da Saúde (PNS) apontam que indivíduos insuficientemente ativos (adultos que não atingiram pelo menos 150 minutos semanais de atividade física considerando o lazer, o trabalho e o deslocamento) representaram 46,0% dos adultos que tem hipertensão arterial, sendo o percentual significativamente maior entre as mulheres (51,5%). Houve diferença entre os insuficientemente ativos entre faixas etárias, com destaque para idosos (62,7%) e para adultos sem instrução e com nível de escolaridade fundamental incompleto (50,6%) (MIELKE et al., 2015).

Sobre os riscos alimentares, as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial nos mostram também que a ingestão elevada de sódio tem-se mostrado um fator de risco para a elevação da PA, e consequentemente, da maior prevalência de HA. Corroborando com este fato, a literatura científica mostra que a ingestão de sódio está associada a doenças cardiovasculares e acidente vascular encefálico, quando a ingestão média é superior a 2 g de sódio, o equivalente a 5 g de sal de cozinha. Cabe destacar, ainda, que o consumo excessivo de sódio é um dos principais fatores de risco modificáveis para a prevenção e o controle da hipertensão arterial e das doenças cardiovasculares (DCV) e que, em 2013, US\$ 102 milhões dos gastos do SUS com hospitalizações foram atribuíveis ao consumo excessivo de sódio (ROCHITTE, 2010).

Além desses fatores que foram mencionados, é importante destacar que algumas medicações, muitas vezes adquiridas sem prescrição médica, e drogas ilícitas têm potencial de promover elevação da pressão arterial ou dificultar seu controle. Entre eles, estão: os

inibidores da monoaminaoxidase e os simpatomiméticos, como descongestionantes nasais (fenilefrina), antidepressivos tricíclicos (imipramina e outros), hormônios tireoidianos, contraceptivos orais, anti-inflamatórios não esteroides, carbexonolona e liquorice, glicocorticoides, ciclosporina, eritropoietina, drogas ilícitas (cocaína, cannabis sativa, e anfetamina) (PLAVNIK et al., 2002).

O uso de medicamentos, hormônios ou outras substâncias exógenas, é causa relativamente comum e subestimada de agravamento ou mesmo indução da Hipertensão Arterial, que pode ser frequentemente contornável ou reversível. Sabemos que uma anamnese completa em qualquer diagnóstico é extremamente importante, e isso não se diferencia em relação a HA, em que a avaliação de todos os fármacos, drogas e suplementos em uso deve ser realizada. Os mecanismos hipertensores são bastante diversos, por vezes multifatoriais, como retenção de volume (glicocorticoides, cetozonazol, anticoncepcionais orais, terapia andrógena, anti-inflamatório não esteroide [AINE]), hiperatividade simpática (descongestionantes, anfetaminas, Inibidor da monoamina oxidase [IMAO], antidepressivos, outros medicamentos utilizados em psiquiatria e cocaína, inibidores de calcineurina) e hiperatividade do SRAA (imunossupressores) (FELIPE et al., 2008).

É boa prática clínica informar aos pacientes hipertensos quando os medicamentos associados podem resultar em piora do controle pressórico. A inibição da angiogênese por inibição do fator de crescimento vascular endotelial é uma estratégia antineoplásica em uso em variados contextos oncológicos. Apresenta como comum efeito colateral elevações de pressão arterial, inclusive agudamente. Os mecanismos envolvidos são: ativação do sistema da endotelina, disfunção endotelial e rarefação capilar (DAMICO, 2007).

Do ponto de vista fisiológico, diversos mecanismos permeiam a hipertensão e suas complicações. O traço comum é a disfunção endotelial, caracterizada pelo desequilíbrio entre as propriedades de vasodilatação e propriedades vasoconstritoras do endotélio. Diferentes mecanismos endógenos atuam nesses dois processos dicotômicos, como os descritos na tabela de Yugar-Toledo e colaboradores, 2015, disposto abaixo:

Tabela 1. Principais propriedades funcionais do endotélio vascular e as moléculas envolvidas nesses processos.

Vasodilatação	Vasoconstrição
Óxido Nítrico (NO)	Endotelina – 1 (ET-1)
Prostaciclina (PGI ₂)	Angiotensina II (A II)
Fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF)	Tromboxano A ₂ (TxA ₂)
Peptídeo Natriurético- C (C-NP)	Endoperóxido (PGH ₂)
Anti-trombótica	Pró-trombótica
Ativador do plasminogênio tecidual (TPA)	Inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1)
Prostaciclina (PGI ₂)	Tromboxano A ₂ (TxA ₂)
Óxido Nítrico (NO)	
Inibidores do crescimento celular	Estimulantes do crescimento celular
Óxido Nítrico (NO)	Ânions superóxido O ⁻
Prostaciclina (PGI ₂)	Fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa)
Peptídeo Natriurético- C (C-NP)	Angiotensina II (A II)
Anti-inflamatório	Pró-inflamatório
Óxido Nítrico (NO)	Ânions superóxido O ⁻
	Fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa)
	Angiotensina II (A II)

NO: óxido nítrico; ET-1: endotelina-1; PGI₂: prostaciclina; A II: angiotensina II; EDHF: fator hiperpolarizante derivado do endotélio; TxA₂: tromboxano A₂; C-NP: peptídeo Natriurético- C; PGH₂: endoperóxido; TPA: ativador do plasminogênio tecidual; PAI-1: inibidor do ativador do plasminogênio tecidual PAI-1; TNF-alfa: fator de necrose tumoral alfa; O⁻: ânions superóxido.

Focando na funcionalidade óxido nítrico (NO), um dos principais marcadores de funcionalidade endotelial, o desequilíbrio entre a produção de NO pela sintase endotelial (eNOS) ou a transformação do NO no radical livre peroxinitrito (NOO⁻) pode gerar uma baixa disponibilidade do óxido nítrico local. Como consequência, diminui-se sua ação vasodilatadora, desequilibrando a função endotelial. Além disso, a baixa disponibilidade local de NO aumenta o tono do músculo liso vascular, induz a proliferação de células musculares lisas da camada média e aumenta a permeabilidade do endotélio. Isso facilita a passagem das lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) para o espaço subendotelial, que parece ser o evento inicial no desenvolvimento da aterosclerose, condição de acúmulo de gordura e outros elementos na parede do endotélio. Dessa forma, a disfunção endotelial estaria na raiz de duas doenças crônicas que geralmente caminham juntas: a HA e a aterosclerose. Portanto, a identificação do grau de disfunção endotelial seria importante para a avaliação do curso clínico da HA e contribui para o entendimento da doença e de seus possíveis alvos terapêuticos.

A nível bioquímico, a proteína C-reativa (PCR) ultrasensível parece ser o marcador mais adequado, e disponível clinicamente, para avaliar a disfunção endotelial é medido através do exame de sangue com o objetivo de avaliar a possibilidade de uma infecção ou inflamação. Porém, atualmente, a técnica mais utilizada em pesquisa clínica para a análise da função endotelial in vivo é a dilatação mediada pelo fluxo (DMF) medida na artéria braquial (STORCH et al., 2017). Esta técnica é um método não invasivo, que é feito com ultrassonografia e se correlaciona com a função endotelial das coronárias e prediz, de modo

independente, a doença cardiovascular, além de refletir a biodisponibilidade do NO. A dilatação dependente do endotélio ocorre pelo relaxamento da artéria braquial em resposta ao aumento do estresse de cisalhamento e da liberação local de Óxido Nítrico. A opção por anti-hipertensivos que aumentam a biodisponibilidade do NO e estatinas pode representar uma opção interessante para o manejo clínico, visando a melhoria ou preservação da função endotelial, tanto de pacientes assintomáticos quanto naqueles com doença arterial coronariana (DAC) estabelecida (PRÉCOMA et al., 2019).

Além do NO produtos do metabolismo do ácido araquidônico gerados a partir do sistema de cicloxigenase também participam da função endotelial. Enquanto a prostaciclina parece ter papel marginal na manutenção do fluxo sanguíneo local em humanos, ela contribui para alguns papéis regulatórios do endotélio tanto em condições fisiológicas como no diabetes. Há evidências que mostram que um aumento no risco cardiovascular após a administração de inibidores seletivos COX-2, a estimulação dos receptores da prostaciclina leva a uma estimulação da proteína quinase (PKA) dependente de adenosina 3'5' cíclico no músculo liso vascular, a PKA tem um efeito semelhante a proteína quinase dependente (PKG), podendo ativar canais de K⁺ sensíveis a ATP induzindo hiperpolarização e estimula a saída de Ca²⁺ do citosol inibindo a contração (CORTEZ *et.al.* 2011).

A atividade mediada pelo endotélio se estende à produção de fatores vasoconstritores, cujo efeito oposto participa não somente na regulação do fluxo sanguíneo local, mas também na estrutura e remodelamento arterial. A prostaglandina vasodilatadora é o principal metabólito endotelial derivado do ácido araquidônico gerado pela via da ciclooxigenase, em circunstâncias normais, o efeito vasoconstritor da prostaglandina é mascarado pelo efeito vasorelaxante da prostaciclina (DANTAS, *et.al.*2018).

A endotelina 1, o mais potente peptídeo vasoativo produzido pelo endotélio, age como um homólogo natural na regulação da homeostase vascular, tanto nos vasos de maior calibre quanto na microcirculação, a vasodilatação é dependente da presença do endotélio vascular e mediada pela ativação dos receptores na célula endotelial. A sua ativação promove liberação de óxido nítrico e prostaciclina além da despolarização da membrana plasmática, gerando assim, um aumento da concentração intracelular de Ca, contração vascular, liberação de fatores endoteliais, síntese de DNA e crescimento celular (FERREIRA,2016).

A angiotensina II é um peptídeo derivado da proteína precursora angiotensinogênio através da ação sequencial de várias enzimas. Entre as ações da angiotensina II podemos citar contração e proliferação de células do músculo liso vascular, aumento da contratilidade e indução de hipertrofia cardíaca, estimulação da secreção de aldosterona e liberação de

vasopressina, aumento da descarga do sistema nervoso simpático, inibição da liberação de renina (FERREIRA,2016).

Diante do exposto, é perceptível que muitos são os mecanismos envolvidos nos eventos dinâmicos de vasoconstrição e vasodilatação. Elementos ambientais e genéticos influenciam e têm impacto no desequilíbrio dessa dinâmica, sendo responsável pelo desenvolvimento da hipertensão arterial. Isso coloca a HA em uma posição de doença complexa e com diferentes focos de abordagens terapêuticas.

DISCUSSÃO

O óxido nítrico, cuja meia vida curta é uma das moléculas mais importantes sintetizadas pela célula endotelial. No endotélio vascular ocorre a liberação continuada de óxido nítrico e essa liberação tem função vasodilatadora. No cenário da HA, o óxido nítrico se destaca dos demais porque além de ter papel importante no equilíbrio da vasoconstrição e vasodilatação, favorece vários efeitos benéficos como ação antioxidante, anti-inflamatória, anticoagulante, inibe a adesão e migração de leucócitos, inibe a proliferação e migração das células musculares lisas e inibe a agregação plaquetária. Devido a esses vários benefícios fisiológicos, o óxido nítrico se apresenta como um grande potencial terapêutico na prevenção de doenças de maior prevalência, como a hipertensão arterial. De fato, a disfunção endotelial associado a hipertensão arterial pode ocorrer devido a vários fatores, mas a principal é a diminuição de óxido nítrico ou prostaciclina, devido a redução do fator de vasodilatação dependente do endotélio. Com a redução destes fatores ocorre o aumento de fatores contrateis como a endotelina 1 e a angiotensina II.

CONCLUSÃO

A hipertensão arterial tem um impacto muito significativo na saúde pública mundial e, no Brasil, contribui direta ou indiretamente para 50% das mortes por doenças cardiovasculares (DCV) (MALACHIAS et al., 2016). Ainda que vários elementos de funcionalidade endotelial, como endotelina 1, angiotensina II e a prostaciclina atuem no equilíbrio da função endotelial, o óxido nítrico continua sendo alvo determinante no estudo e terapia de HA. Diferentes aspectos colocam o óxido nítrico deste patamar, além de ter papel chave na vasodilatação apresenta outros pontos positivos na fisiologia celular como ação antioxidante, anti-inflamatória anticoagulante e inibição de agregação plaquetária. Ainda que muito sobre a

relação da função endotelial e a HA ainda está por ser discutido diante de novos experimentos, o presente trabalho contribui para maior entendimento da função endotelial e da doença e através desse conhecimento, promove melhor análise crítica de possíveis alvos terapêuticos.

REFERÊNCIA

- 1 CORTEZ -Dias, N, MARTINS, S, BELO, A , FIUZA, M. **Comparação de diferentes definições de síndrome metabólica:** implicações no risco de doença coronária e acidente vascular cerebral. Rev Port Cardiol. 2011; 30(2):139-169.
- 2 DANTAS RCdO, da Silva JPT, DANTAS DCdO, Roncalli ÂG. **Fatores associados às internações por hipertensão arterial.** Inst Isr de Ens e Pesq Albert Einstein. 2018; 16(3).
- 3 DAMICO, Francisco Max. Angiogênese e doenças da retina. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, [S.L.], v. 70, n. 3, p. 547-553, jun. 2007. FapUNIFESP (SciELO).
- 4 DUARTE odo, FARIA WRdC, PINTO Fm, Nakaoka VYEdS, Kashiwabara TGB. **Tratamento ambulatorial da hipertensão arterial sistêmica** - Revisão de literatura. Rev UNINGÁ. 2014 Jan-Mar; 17(2).
- 5 FERREIRA, Elizabeth Maria. **Síndrome Metabólica e doenças cardiovasculares:** do Conceito ao tratamento. Arquivo Catarinense de Medicina , Santa Catarina, p.95-109, 2016
- 6 FELIPE, Gilvan Ferreira et al. Aspectos contemplados na consulta de enfermagem ao paciente com hipertensão atendido no Programa Saúde da Família. Revista da Escola de Enfermagem da Usp, [S.L.], v. 42, n. 4, p. 620-627, dez. 2008. FapUNIFESP (SciELO).
- 7 MALTA, Deborah Carvalho; GONÇALVES, Renata Patrícia Fonseca; MACHADO, Ísis Eloah; FREITAS, Maria Imaculada de Fátima; AZEREDO, Cimar; SZWARCOWALD, Celia Landman. Prevalência da hipertensão arterial segundo diferentes critérios diagnósticos, Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 1-15, nov. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1980-549720180021.supl.1>.

- 8 MALACHIAS, Mvb et al. Capítulo 1 - Conceituação, Epidemiologia e Prevenção Primária. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [S.L.], v. 107, n. 3, p. 110-115, set. 2016. Sociedade Brasileira de Cardiologia.
- 9 MIELKE, Grégore Iven et al. Prática de atividade física e hábito de assistir à televisão entre adultos no Brasil: pesquisa nacional de saúde 2013. Epidemiologia e Serviços de Saúde, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 277-286, jun. 2015. FapUNIFESP (SciELO).
- 10 MORAES, NS, Souza, JAG, Miranda, RD. **Hipertensão Arterial, diabetes mellitus e síndrome metabólica:** do conceito à terapêutica. Rev Bras Hipertens. 2013; 20(3): 110-117.
- 11 PLAVNIK, Frida Liane et al. Hipertensão arterial induzida por drogas: como detectar e tratar. Rev Bras Hipertens, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 185-191, jun. 2002.
- 12 PERSON Pb. **The multiple functions of the endothelium: More than just wallpaper.** Acta Physiol. 2015;(4)213:747-9.
- 13 PRÉCOMA, Dalton Bertolim et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [S.L.], v. 4, n. 113, p. 55-69, out. 2019. Sociedade Brasileira de Cardiologia.
- 14 PI, Xinchun; XIE, Liang; PATTERSON, Cam. Emerging Roles of Vascular Endothelium in Metabolic Homeostasis. **Circulation Research**, [S.L.], v. 123, n. 4, p. 477-494, 3 ago. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.118.313237>.
- 15 ROCHITTE, Carlos Eduardo (ed.). VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, [S.L.], v. 95, n. 1, p. 150-165, fev. 2010. FapUNIFESP (SciELO).
- 16 STORCH, Amanda Sampaio et al. Methods of Endothelial Function Assessment: description and applications. International Journal of Cardiovascular Sciences, [S.L.], v. 3, n. 30, p. 44-52, jun. 2017. Mensal. Sociedade Brasileira de Cardiologia.
- 17 Sociedade Brasileira de Cardiologia. **VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.** Rev Bras de Cardiol. 2016; 107(3). [Citado em 19 de março de 2019].
- 18 YUGAR-TOLEDO, J. C.; YUGAR, L. B. T.; TÁCITO, L. H. B.; VILELA-MARTIN, J. F. Disfunção Endotelial e Hipertensão Arterial. Revista Brasileira de Hipertensão, p. 84-92, 2015.

ANEXO I: Normas para submissão na Revista Científica do CRF/MG.	
ITEM	INSTRUÇÃO
Condições	<p>Serão aceitos trabalhos escritos em inglês ou português. Trabalhos submetidos em inglês terão preferência e deverão ter título e resumo também em português.</p> <p>Manuscrito deve ser original e inédito e não estar sobre revisão ou submetido para publicação em outra revista.</p> <p>O artigo deverá ser enviado em Word para diagramação do formato geral da Revista.</p> <p>Para tabelas é opcional no texto ou em separado.</p> <p>Não há restrições ao tamanho do manuscrito e número de referências utilizadas. No entanto, a coerência e necessidade das informações/texto apresentados serão avaliados quanto a qualidade.</p> <p>Primeira página: títulos, autores, filiação e autor correspondente.</p> <p>Página 2 em diante: outros tópicos em texto contínuo.</p>
Formatação Geral do Manuscrito	<p>Redação em coluna única. Fonte Times New Roman Regular (cor preta), exceto quando indicado por negrito ou itálico. Tamanho 12 Justificado. Espaço duplo.</p> <p>Papel A4, margens direita, esquerda, superior e inferior de 2,5 cm e páginas numeradas.</p> <p>Citações de artigos no texto: sobrenome em letras maiúsculas seguidas de vírgula e ano. Para dois autores colocar vírgula entre eles. Para três ou mais autores, colocar o sobrenome do primeiro autor seguido de "et al." seguidas de vírgula e ano.</p>
Título	<p>Não em língua oficial do artigo: português ou inglês. Negrito.</p> <p>Inicial apenas da primeira palavra em letra maiúscula, exceto para nomes próprios científicos.</p> <p>Título na segunda língua: inglês ou português.</p>
Autores	<p>Nome, nome do meio abreviado e Sobrenome. Autores separados por ponto e vírgula e algarismo arábico sobrescrito após cada autor, indicando a instituição. Se a instituição for única para todos os autores não é necessário usar número.</p> <p>Indicação de autor correspondente por asterisco.</p>
Filiação	<p>Numerada contendo nome da instituição vinculada (incluindo departamento ou setor, se houver), cidade, unidade da confederação, país.</p>
Autor Correspondente	<p>Indicado por asterisco contendo nome completo, endereço, e-mail e telefone de contato, número ORCID.</p>

Resumo/Abstract/Palavras-chaves/keywords	<p>Em português e em inglês.</p> <p>Máximo 260 palavras, contendo breve introdução que justifique a hipótese do trabalho, objetivo(s), principais métodos com detalhamento mínimo ao entendimento do trabalho realizado, resultados mais relevantes e conclusão.</p> <p>Palavras-chave: ao final do resumo, incluir de três a seis palavras-chave, separadas por ponto e vírgula (apenas a primeira inicial maiúscula), utilizando os termos apresentados no vocabulário estruturado (DeCS), disponíveis em: www.decs.bvs.br</p>
Introdução	<p>Breve revisão da literatura justificando a hipótese, relevância e inovação do trabalho.</p> <p>Informar os objetivos do trabalho ao final. Recomenda-se no máximo duas páginas.</p>
Metodologia	<p>Descrição dos métodos e protocolos utilizados, de modo a permitir sua reprodução, podendo remeter a artigo já publicado da metodologia. Deve conter número de aprovação em comitê de ética de pesquisa envolvendo seres humanos ou animais, quando for o caso.</p> <p>Autorização de órgão competente (SISGEN no Brasil) para materiais biológicos e de origem natural. Os materiais deverão ser informados à medida que apareçam nos métodos. Denominação genérica ou IUPHAR para fármacos e IUPAC para reagentes químicos.</p>
Resultados	<p>Apresentados seguindo sempre que possível a ordem apresentada na metodologia. Sequência lógica que permita o entendimento da construção dos resultados. O texto não deve repetir ou duplicar os resultados de figuras e tabelas.</p>
Discussão	<p>Junto ou separado do item resultados. Apresentar a relevância e inovação dos dados obtidos à luz da literatura. Recomenda-se no máximo três páginas.</p>
Conclusões	<p>Redigida ressaltando o atendimento à hipótese inicial, sua importância e perspectivas.</p>
Agradecimentos e financiamento institucional	<p>Indicar nomes de pessoas que contribuíram em algum aspecto com o trabalho, mas que não participaram como autores. Informar as instituições financiadoras contendo número do projeto ou bolsa, quando for o caso.</p>
Declaração de conflito de interesse	<p>Indicar quando houver conflito de interesse incluindo informações mínimas necessárias para o seu entendimento. Escrever “nada a declarar”, quando não for o caso.</p>

Referências Bibliográficas

Recomenda-se no máximo 50 citações em todo o trabalho. Pelo menos 50% das referências citadas devem ter o número DOI vinculado. O estilo e o formato das referências são baseados nas normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

MODELOS DE REFERÊNCIAS:

Artigo de revista: Citar nome de todos os autores do artigo: sobrenome seguido de vírgula e iniciais dos nomes separados

por ponto (sem espaço). Separar os autores por ponto e vírgula. Título do artigo com a inicial somente da primeira palavra maiúscula, exceto para nomes próprios e científicos. Nome do periódico por extenso em negrito, seguido de vírgula, volume, número, página inicial e final, ano.

Exemplo:

OLIVEIRA, L.G.T.; SOUZA, C.S.; DUARTE, A.C.; BARBOSA, A.P. O descarte de insumos farmacêuticos em estabelecimentos de saúde. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, v. 2, n. 1, p. 5-12, 2020. Autores corporativos: Para referenciar autores corporativos (órgãos governamentais, entidades, associações, dentre outros).

Exemplo:

BRASIL. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. Manual de apoio aos gestores do SUS: organização da rede de laboratórios clínicos. Brasília, 2003.

Trabalhos acadêmicos: Documentos de dissertações de mestrado e teses de doutorado podem ser citados desde que estejam em repositório público. Para referenciá-los: SOBRENOME. Prenome (iniciais). Título da tese: subtítulo (se houver) em negrito. Ano da defesa. Tipo (Grau) – Instituição onde foi defendida, local (Cidade).

Exemplo:

CHEQUER, F.M.D. Avaliação da capacidade de dano ao material genético pelos azo corantes Disperse Red 1, Disperse Red 13 e Disperse Orange 1: identificação e análise do potencial mutagênico dos seus produtos de biotransformação. 2011. Tese (Doutorado em Ciências: toxicologia). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP. Ribeirão Preto.