

BIBLIOTECA
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Universidade de São Paulo

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos
Área de Nutrição Experimental

**A restrição moderada de sódio na dieta eleva o
triacilglicerol no plasma total e na VLDL no jejum e após
sobrecarga oral de gordura**

Flávia do Carmo dos Santos

**Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE**

**Orientador:
Prof. Dr. Eder Carlos Rocha Quintão**

**São Paulo
2003**

17827

DEDALUS - Acervo - CQ



30100005837

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Santos, Flávia do Carmo dos

S237r A restrição moderada de sódio na dieta eleva o triacilglicerol no plasma total e na VLDL no jejum e após sobrecarga oral de gordura / Flávia do Carmo dos Santos. -- São Paulo, 2003. 64p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental.

Orientador: Quintão, Eder Carlos Rocha

1. Dietoterapia : Ciência dos alimentos 2. Metabolismo lipídico 3. Hipertensão I. T. II. Quintão, Eder Carlos Rocha. orientador.

641.1 CDD

Flávia do Carmo dos Santos

A restrição moderada de sódio na dieta eleva o triacilglicerol no plasma total e na VLDL no jejum e na sobrecarga oral de gordura

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof. Dr. Eder Carlos Rocha Quintão
orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

São Paulo, 27 de janeiro de 2004.

**Este estudo foi realizado no Laboratório de Lípidos (LIM-10)
em conjunto com o ambulatório de
Hipertensão do Hospital das Clínicas da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.**

DEDICATÓRIA

À minha mãe Fátima por seu amor e paciência,
pelo exemplo de luta e por proporcionar-me
condições de crescimento e aperfeiçoamento
pessoal e profissional.

À minha irmã Cecília pela sua generosidade e amor
desmedidos e incondicionais, pela credibilidade e
pelas palavras de fé e incentivo.

A todos aqueles que foram imprescindíveis
dentro e fora do meio científico,
pela presença constante e pelo carinho
que me fazem seguir adiante, em especial:
Ana Paula Mallet, Ana Rosa Fedele, Álvaro Costa,
Silvia Viterbo, Silvia C. Konno, Vanessa B. Olindina,
Norma Braga, Zenaide P. Moyses.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Eder C. R. Quintão, orientador deste trabalho, por me acolher em seu universo, pelas palavras de confiança e incentivo em momentos decisivos, pelo modelo de dedicação e humildade.

Á Dra. Edna Regina Nakandakare pela sua prontidão, por sua presença constante, por seu auxílio em cada fase deste trabalho e por sua dedicação.

Á Dra Ana Maria P. Lottenberg pelas inúmeras oportunidades, por ser responsável por este passo rumo ao crescimento acadêmico e profissional, por seu carinho.

Ao Dr Simão A. Lottenberg pelo incentivo, pelo crédito e por seu carinho.

A Dra Lila Mina Harada por seu cuidado e amizade em todos os momentos do desenvolvimento deste trabalho. Por sua preocupação, exigência, mas principalmente por sua doação incessante.

Á Dra Marisa Passarelli por compartilhar mais do que seu conhecimento. Pelas colocações sempre acertadas, por todas as palavras e também pelos momentos de silêncio. Pela amizade, sempre.

Á Dra Valéria Sutti Nunes, mãe de todos, pela simpatia, paciência, auxílio e atenção. Por todos os socorros prestados.

À Dra Patrícia Cazita pela convivência agradável e pela disposição de auxílio sempre.

A Leiko Azakura, pelas inúmeras contribuições, sugestões, questões, pelo companheirismo.

Á Dra Mônica Q T S Neves, pelo seu exemplo de profissionalismo, erudição e brilhantismo.

A Dra Ana Maria Charf por seu auxílio dentro e fora do meio científico.

Aos amigos Dr Sérgio Catanozi e Jussara C Rocha, pela torcida constante, por todo o zelo, pelo modelo de bravura, humildade e altruísmo.

Aos amigos mestrandos do laboratório de Lípidos (Lim 10), Isabel C Ribeiro, Vivian Buonacorso, Rodrigo Tallada Iborra e aos estagiários Adriana Peno, Patrícia Rios e Raphael de Souza Pinto por tornarem cada dia dessa jornada mais leve e feliz.

Aos queridos Rubens Silva e Rosibel S Silva sem os quais nenhum trabalho seria realizado.

Aos funcionários do laboratório de Transplante de Fígado (LIM 37), pelo auxílio técnico e pela amizade.

Aos funcionários do laboratório de Carboidratos (LIM 25), por toda a colaboração no andamento deste.

Aos funcionários do laboratório de Nefrologia (LIM 16), por todo seu o auxílio.

A Profa. Sonia Aurora Grossi, por me instigar no aprendizado e na dificuldade, por me mostrar a importância deste passo e me incentivar a ele.

À Mônica Dealis Perussi, da Secretaria do Departamento de Ciência dos Alimentos, por todos os esclarecimentos e boa vontade.

Ao Jorge Alves Lima e Elaine Midori Ychico, da Secretaria da Pós Graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, pela disposição e atenção.

Aos amigos da Condieta, pela atenção, respeito e amizade.

À todos os pacientes, por cederem seu tempo, por gentilmente participarem deste projeto, por sua dedicação, sem a qual este não seria realizado.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas e Departamento de Ciência dos Alimentos.

Aos Laboratórios de Investigação Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (projeto 00/14918-0)

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1.INTRODUÇÃO	1
1.1. Regulação da pressão arterial	5
1.2. Metabolismo de lípides e lipoproteínas.....	7
1.3. Justificativa.....	11
2. OBJETIVOS	13
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	14
3.1.Casuística.....	14
3.2. Materiais.....	14
3.3. Protocolo Experimental.....	15
3.3.1. Teste de sobrecarga oral de gordura.....	17
3.3.2. Coleta de sangue e processamento.....	19
3.3.3. MAPA.....	20
3.4. Análise estatística	20
3.5.Cálculos	21
4. RESULTADOS	22
5. DISCUSSÃO	32
6. CONCLUSÕES.....	37
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

ANEXOS

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

ABCA 1: *Adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1*)
ACAT: acil-colesterol coenzima A-aciltransferase
AI: área incremental
Apo : apolipoproteína
ALT: *alanine amino transferase*
ASC: área sob a curva
AST: *aspart amino transferase*
AVC: acidente vascular cerebral
CE: éster de colesterol
CETP: proteína de transferência de éster de colesterol (*cholesteryl ester transfer protein*)
Col: colesterol
CT: colesterol total
DC: débito cardíaco
FC: frequência cardíaca
FL: fosfolípidos
HAS: hipertensão arterial sistêmica
HDL: lipoproteína de alta densidade (*high density lipoprotein*)
HDL-C: HDL-colesterol
IDL: lipoproteína de densidade intermediária (*intermediate density lipoprotein*)
IMC: índice de massa corpórea
LCAT: lecitina :colesterol aciltransferase
LDL: lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein*)
LDL-C: LDL-colesterol
LP: lipoproteína
LLP: lipoproteína lipase
LLH: lipoproteína lipase hepática
LRP: *lipoprotein receptor-related protein*
MAPA: monitorização ambulatorial de pressão arterial
NaCl: cloreto de sódio
NTS: núcleo do trato solitário

PA: pressão arterial
PAD: pressão arterial diastólica
PAS: pressão arterial sistólica
PLTP: proteína de transferência de fosfolípidos (*phospholipide transfer protein*)
QM: quilomícron
RP: resistência periférica
rem-QM: remanescentes de QM
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
SR-BI: receptor "lixeiro" classe B tipo 1 (*scavenger receptor -B1*)
SREBP: proteína regulatória dos elementos responsivos de esteróis
SNS: sistema nervoso simpático
TAG: triacilglicerol
TSH: hormônio tireo-estimulante
TSOG: teste de sobrecarga oral de gordura
U_K: potássio urinário
U_{Na}: sódio urinário
VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade (*very low density lipoprotein*)

RESUMO

RESUMO

A fim de se obter um bom controle da pressão arterial, a restrição de sódio na dieta é recomendada, mas pouco se sabe sobre seus efeitos no metabolismo de lípidos e lipoproteínas. Estes foram investigados por medidas de lípidos plasmáticos e composição de lipoproteínas no jejum e após sobrecarga oral de gordura (40 g/m^2) em hipertensos moderados ($n=20$), com média de 54 anos de idade, de IMC médio $26,7 \text{ kg/m}^2$, durante o consumo de dieta normossódica (aproximadamente 150 mmol/dia) por 1 semana, comparado com dieta hipossódica ($<60 \text{ mmol/dia}$) por 3 semanas. A restrição de sódio reduziu a PA, não alterou o IMC e o hematócrito, e provocou o aumento da concentração de TAG no plasma, no período de jejum e no pós-prandial, devido ao aumento da fração VLDL. O subgrupo ($n=14$) que respondeu com valores mais baixos da PA, teve aumento significativo das concentrações da ASC-TAG. Este trabalho sugere que o aumento das concentrações de lipoproteínas aterogênicas no plasma, durante a dieta hipossódica, pode atenuar o efeito terapêutico da restrição de sódio na proteção cardiovascular promovida pela redução da PA.

ABSTRACT

ABSTRACT

In order to attain optimal control of the blood pressure dietary sodium restriction has been recommended but little is known about its effect on plasma lipids. The latter was investigated by measuring plasma lipids and lipoprotein composition in the fasting state and after an oral fat load test (40 g/m²) in moderately hypertensive subjects (n=20), mean age of 54 years old, BMI 26.7 Kg/m², on a normal sodium content diet (150 mmol/day), during 1 week, as compared to a low sodium diet (<60 mmol/day), during 3 weeks. The low sodium diet reduced the blood pressure as expected and didn't change BMI and hematocrit values, but elicited an elevation of the plasma triacylglyceride concentration in the fasting and in post prandial phases due to an increase of VLDL-triacylglycerides. Furthermore, the subgroup of participants (n = 14) that reached optimal blood pressure values the AUC-TAG concentration increased significantly. Present study suggests that by raising plasma concentrations of atherogenic lipoproteins a low salt diet may attenuate the beneficial effect on the cardiovascular protection elicited by the reduction of the blood pressure values.

INTRODUÇÃO

1.INTRODUÇÃO

1.1.Restrição de sódio

A dieta com restrição de sal (NaCl) tem sido amplamente recomendada no controle e na prevenção da hipertensão arterial sistêmica (HAS) (KRAUSS et al, 2000), uma vez que a literatura tem mostrado associação entre o consumo de sódio e alterações da pressão arterial (PA) (CAPPUCCIO & MaCGREGOR, 1991; CUTLER et al, 1991; EGAN & LACKLAND, 2000; FELDMAN et al, 1996; GRAUDAL et al, 1998; HE et al, 2001; LAW et al, 1991). A HAS é determinada por fatores genéticos e ambientais, sendo apenas os últimos passíveis de mudança. A alteração dos hábitos alimentares, visando a redução da ingestão de sódio, o aumento do consumo de potássio (CAPPUCCIO & MaCGREGOR, 1991; LANGFORD, 1989) e a redução do consumo de bebidas alcoólicas (PARKER et al, 1990), associados ao aumento da atividade física (III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial,1998) e a redução de peso (EGAN & STEPNIAKOWKI, 1997) levam ao melhor controle da PA, reduzindo portanto, a morbidade e a mortalidade por doença vascular (III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial,1998; CHOBANIAN,2003; MAC GREGOR, 2001).

Segundo citado pelo III Consenso Brasileiro de Hipertensão (1998), a ingestão de sal parece ser um dos fatores envolvidos no aumento progressivo da PA, e portanto, maior prevalência da HAS e de complicações cardiovasculares (WARDENER & MaCGREGOR, 2002), agravando-se no envelhecimento (CUTLER et al, 1991; HE & WHELTON, 2002; WEINBERGER et al, 1986). A relação entre o consumo reduzido de sal e a diminuição da PA é bem estabelecida por diversos trabalhos com indivíduos normotensos e hipertensos, tratados ou não (APPEL et al, 1997; 2001; CAPPUCCIO et al, 1997; CUTLER et al, 1991,1997; HE et al, 1999; JOHNSON et al, 2001; MELAND et al, 1997). Vários autores (CHRYSANT, 2000; HE et al, 1999; MACGREGOR, 2001; MILAN et al, 2002; WHELTON et al, 1998; SCIARRONE et al, 1992) ressaltam o benefício da restrição da ingestão de sal na redução da PA e na redução das complicações cardiovasculares (HE & WHELTON, 2002;

WARDENER & MACGREGOR, 2002), entre elas: hipertrofia do ventrículo esquerdo, espessamento arterial, falência cardíaca; acidente vascular cerebral (AVC) e doença renal (CHOBANIAN et al, 2003). A recomendação do consumo de aproximadamente 6 g de sal (100 mmol Na/dia) é estendida à população em geral e não somente aos hipertensos (III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial, 1998; CHOBANIAN et al, 2003; PEARSON et al, 2002).

O aumento no consumo de sal em diversas populações é atribuído, principalmente, à sua propriedade de preservar gêneros alimentícios (MACGREGOR, 2001), sendo que atualmente, 70 a 80% da sua ingestão é proveniente de alimentos industrializados (MACGREGOR, 2001; SWALES, 2000). A estimativa da ingestão de sal diária é de 9 a 13 gramas, o que corresponde de 140 a 220 mmol de sódio (JOHNSON et al, 2001). A necessidade humana diária de sódio é de aproximadamente 1,0 grama (ALMEIDA, 1996; DAHL, 1958).

- A redução moderada de sódio de aproximadamente 100 mmol Na/dia pode levar a uma diminuição média de 5 mmHg a 10 mmHg da pressão arterial sistólica (PAS) e de 2 mmHg a 4 mmHg da pressão arterial diastólica (PAD) (CUTLER et al, 1991; 1997). Uma redução de 5 mmHg na PAD, mantida por período prolongado, teria como efeito 34% de diminuição nos episódios de AVC e 21% nos eventos de doença coronariana (MACMAHON et al, 1990), sendo então a restrição de sódio uma terapia suplementar eficiente para indivíduos hipertensos leves e moderados (CUTLER et al, 1991).

A redução da PA, em resposta à restrição de sódio é dependente da intensidade desta restrição (HE et al FJ, 2001; JOHNSON et al, 2001; WEINBERGER et al, 1986), é maior em indivíduos com PA mais elevada (SCIARRONE et al, 1992) do que naqueles com PA mais baixa, sendo mais pronunciada em indivíduos mais velhos (LAW et al, 1991). Desta forma, a ingestão de sódio induz uma resposta heterogênea sobre a PA (GALLETTI et al, 1997; LAW et al, 1991; LUFT & WEINBERGER, 1997), o que dificulta a predição da resposta individual.

TUOMILEHTO et al (2001) encontraram associação positiva entre excreção de sódio (cerca de 100 mmol/dia) e eventos coronarianos em homens

na população geral sendo, portanto, a excreção de sódio nestas condições um importante preditor da mortalidade e do risco de doença arterial coronariana.

No estudo epidemiológico TONE (Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly, 1998) observou-se que um número maior de indivíduos que tiveram menor ingestão de sódio apresentou redução da PA suficiente para descontinuar o uso da medicação anti-hipertensiva, sem apresentar evidências de doença cardiovascular, em seguimento de 30 meses, quando comparado àqueles que não fizeram restrição de sódio (WHELTON et al, 1998).

Em estudo prospectivo (HE et al, 1999), estimou-se que um aumento de 100 mmol de sódio na dieta corresponde a um incremento de 32% no risco de AVC. A ingestão de sódio da dieta foi associada com o aumento da incidência e mortalidade por AVC, doença coronariana, doença cardiovascular e mortalidade por todas as causas em indivíduos com sobrepeso .

- Contudo, a associação entre o consumo reduzido de sódio e a alteração do metabolismo de lípidos, glicose, e aumento da morbi-mortalidade por doença cardiovascular, também tem sido encontrada, tanto em modelos animais como em humanos, quer normotensos ou hipertensos (ALDERMAN et al, 1998; BIGAZZI et al, 1996; CATANOZI et al, 2001, EGAN & STEPNIAKOWSKI,1997; EGAN & LACKLAND, 2000; GRAUDAL et al, 1998; RUPPERT et al, 1991; SHARMA et al, 1989;1990).

ALDERMAN e colaboradores (1995; 1998) mostraram uma relação inversa entre as concentrações de sódio urinário e a morbi-mortalidade por eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio e doença cerebrovascular), em homens hipertensos tratados com medicamentos anti-hipertensivos (1995). No entanto, num segundo estudo, a relação entre a ingestão de sódio e morbi-mortalidade por doença cardiovascular passou a ser direta, após a correção do consumo de sal pelo valor calórico da dieta (1998). Ambos os estudos são criticados por outros pesquisadores, pelos métodos utilizados na determinação da ingestão habitual de sódio dos participantes, por terem realizado uma única medida de sódio urinário e pela utilização de métodos inadequados para a avaliação do hábito alimentar e da ingestão de sódio do grupo estudado (CHRYSANT, 2000; TOUMILEHTO et al, 2001).

Indivíduos normotensos submetidos à restrição severa de sódio (20mmol/dia) e à sobrecarga de sódio (220 mmol/dia), durante uma semana cada, apresentaram aumento da colesterolemia e LDL-colesterol (LDL-C) durante o período de restrição (SHARMA et al, 1990).

Resultados semelhantes foram obtidos por RUPPERT et al (1991) em estudo nas mesmas condições de restrição e de sobrecarga de sódio; no primeiro caso ocorreu aumento de triacilglicerol (TAG), renina, insulina e aldosterona plasmáticos. Em um outro estudo, RUPPERT e colaboradores (1993) não mostraram alterações do metabolismo de lípides e glicose, quando a restrição de sódio foi moderada (85 mmol/dia) e mais extensa (4 semanas).

Hipertensos e normotensos em restrição de sal apresentaram aumento das concentrações plasmáticas de LDL-C, colesterol total (CT) e norepinefrina associado à redução da PAS, porém, a diminuição na PAD foi observada apenas no grupo de hipertensos (GRAUDAL et al, 1998). As mesmas alterações encontradas nos demais estudos (aumento das concentrações de lípides plasmáticos e de insulina) foram também encontradas quando se submeteu hipertensos à restrição de sódio severa (de 10-20 mmol/dia) (BIGAZZI et al, 1996, EGAN & STEPNIAKOWSKI, 1997, MELANDER et al, 2000).

Recentemente, foi demonstrado que ratos Wistar submetidos cronicamente à dieta hipossódica severa, tiveram aumento da concentração plasmática de CT e TAG, devido à diminuição da taxa de remoção plasmática das lipoproteínas (LP) ricas em TAG (CATANOZI et al, 2001).

Por outro lado, em ratos Wistar normotensos submetidos à sobrecarga crônica de sal, iniciada imediatamente após desmame, verificou-se aumento da PA e da captação, oxidação e transformação de glicose em lípides do adipócito, em análise *in vitro*. Durante a restrição de sódio, os ratos tiveram diminuição da captação de glicose independente de insulina em adipócito, sem alteração da sensibilidade à insulina (LIMA et al, 1997).

De forma semelhante ao que se procede com os ratos, humanos hipertensos com sobrepeso, em dieta hipersódica (260 mmol/dia), apresentam melhora metabólica, ou seja redução das concentrações plasmáticas de

insulina (MELANDER et al, 2000), glicose, CT e TAG (de la SIERRA et al, 1996).

1.2.Regulação da Pressão Arterial

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) primária ou essencial é aquela cujas causas não são identificadas (ROBERTSON, 2003). Corresponde de 90 a 95% dos casos na população hipertensa (GUYTON & HALL,1998), sendo sua prevalência na população adulta de 15 a 20% (III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial,1998; CAIN & KALIL, 2002). A HAS caracteriza-se por um aumento da pressão arterial sistólica (PAS), bem como da diastólica (PAD), cujos valores acima de 140 mmHg e 90 mmHg, respectivamente, estão associados a um risco maior de doença isquêmica (acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana, infarto do miocárdio, doença arterial periférica, insuficiência cardíaca) (ALMEIDA, 1996; BURT et al, 1995; STRANDBERG et al, 2001).

Vários fatores isolados ou associados podem contribuir para o desenvolvimento da HAS, entre eles: hereditariedade, idade, sexo, etnia, obesidade, sedentarismo, fumo, ingestão excessiva de bebida alcoólica, de cloreto de sódio (NaCl, sal) e ingestão insuficiente de potássio (III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial,1998). Tanto a hereditariedade quanto os demais fatores associados à resistência insulínica e hiperinsulinemia (LENDER et al, 1997), freqüentemente presentes em pacientes hipertensos, podem levar a alterações vasculares, principalmente no coração, cérebro e rins (CAIN & KALIL, 2002).

A pressão arterial é determinada por fatores que visam manter o fluxo sanguíneo constante, e pode ser definida como o produto do débito cardíaco (DC) e a resistência periférica (RP), onde o DC é o produto do volume sistólico e a freqüência cardíaca (FC), e a RP é representada pelo tônus das artérias de pequeno calibre (ALMEIDA, 1996; CAIN & KALIL, 2002). A regulação da PA depende de vários mecanismos ou sistemas, sendo os principais: o sistema nervoso autonômico (simpático), o sistema renal - líquido corporal (hormonal e hemodinâmico) e o desvio do fluido capilar.

O controle neural, por ação do sistema nervoso simpático (SNS), é um dos responsáveis pela manutenção do tônus vascular basal, modulado pela ação da norepinefrina na junção neuromuscular. O sistema nervoso central regula a atividade simpática por meio de estímulos corticais e subcorticais, cujo efeito final ocorre sobre o tônus vascular periférico e conseqüentemente sobre a PA (ALMEIDA,1996). O tônus arteriolar e a FC são regulados pelo centro vasomotor de onde se originam as eferências simpáticas e parassimpáticas para os receptores de pressão (barorreceptores) presentes na parede da aorta e da carótida. O núcleo do trato solitário (NTS), localizado no tronco cerebral, exerce uma ação inibitória sobre o centro vasomotor.

O sistema barorreceptor tem como principal ação o ajuste imediato da pressão arterial em resposta às mudanças posturais e às variações da própria PA (ALMEIDA,1996), caracterizando-se por uma resposta aguda e curta, pois é passível de ajuste a qualquer índice de PA que se estabelecer após um ou dois dias (GUYTON & HALL, 1998). Os barorreceptores quando são mais estimulados, aumentam a aferência ao NTS, que exerce maior inibição sobre o centro vasomotor, inibindo a atividade central simpática, e aumentando a atividade parassimpática, que reduz a freqüência cardíaca e a contratilidade da musculatura lisa vascular (ALMEIDA,1996).

Os barorreceptores controlam a liberação de hormônios que auxiliam na manutenção dos índices basais da pressão (MICHELINI, 1999). No caso de diminuição prolongada da PA, ocorre maior liberação de epinefrina e norepinefrina (pela medula adrenal), maior liberação de vasopressina (pela neuro-hipófise), aumento da concentração plasmática de renina, e portanto, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (MICHELINI & FRANCHINI, 1999).

O mecanismo renal é o mais importante no controle da PA em longo prazo, compreendendo ações hemodinâmicas e hormonais.

Situações nas quais há maior ingestão de sódio resultam em expansão do volume de líquido extracelular, aumento de volume sanguíneo, maior retorno de sangue venoso ao coração, aumento do débito cardíaco, contribuindo, desta maneira, para aumento da PA. Nesta condição, o aumento da pressão hidrostática nos capilares glomerulares, estimula a filtração

glomerular favorecendo, assim, a diurese e a excreção de sódio. O aumento da diurese, por sua vez, diminui o volume de fluidos do compartimento extracelular, permitindo que a PA retorne a sua condição basal (ALMEIDA, 1996; CAIN & KALIL, 2002; GUYTON & HALL, 1998; MICHELINI & FRANCHINI, 1999;).

Por outro lado, uma diminuição intensa nos índices da PA provoca redução no fluxo sanguíneo renal e na filtração glomerular. A redução na pressão de perfusão renal e no conteúdo de sódio pelo volume intravascular e o aumento do transporte de sódio pela mácula densa são estímulos importantes para a liberação de renina pelas células justaglomerulares (ALMEIDA, 1996; LAVOIE & SIGMUND, 2003). A secreção de renina regula a atividade sistêmica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (GUYTON & HALL, 1998)

O SRAA exerce influência fundamental na homeostase do sódio, pela regulação da sua reabsorção tubular renal e conseqüentemente nos valores da PA (LAVOIE & SIGMUND, 2003; MILAN et al, 2002). A relação do conteúdo de sódio total pelo volume intravascular é inversa à atividade do SRAA (MELANDER et al, 2000).

O desvio do fluido capilar é um sistema simples que participa da regulação, em médio prazo, da PA. O aumento da pressão hidrostática no interior dos capilares, possibilita a transudação de maior volume hídrico da rede capilar para o espaço intersticial diminuindo o volume sanguíneo e contribuindo, desta forma, para a regulação da PA. Por outro lado, quando há diminuição de volume sanguíneo, o mecanismo de operação deste sistema é revertido (GUYTON & HALL, 1998).

1.3. Metabolismo de Lípidos e Lipoproteínas

As fontes de lípidos do nosso organismo são de origem exógena (alimentar) ou endógena (síntese hepática principalmente). Cerca de 98% dos lípidos ingeridos estão na forma de triacilglicerol (TAG), 1 a 2% como fosfolípidos (FL) e monoacilglicerol e uma pequena quantidade de colesterol (200 a 600 mg/dia) Os lípidos são insolúveis em meio aquoso e necessitam formar partículas, geralmente esféricas, para o seu transporte no plasma,

denominadas lipoproteínas (LP). As LP caracterizam-se por um núcleo hidrofóbico composto por TAG e ésteres de colesterol (CE), que são envolvidos por apolipoproteínas (apo), colesterol livre (CL) e FL (ROS, 2000).

A composição diferenciada de lípidos e proteínas, como mostra a tabela abaixo (GARCIA & OLIVEIRA, 1992), resulta na formação de diferentes classes de LP, que podem ser classificadas por vários métodos, inclusive a densidade (COHN et al, 1988;1993).

Tabela 1. Propriedades físicas, composição e principais proteínas estruturais das lipoproteínas

Lipoproteína	Densidade (g/mL)	Composição (%)				Proteína estrutural	
		CL	CE	TAG	FL		
QM	< 1,006	2	5	84	7	2	B-48
VLDL	0,95 - 1,006	7	12	55	18	8	B-100
IDL	1,006- 1,019	8	23	32	21	16	B-100
LDL	1,019- 1,063	10	38	9	22	21	B-100
HDL	1,063- 1,210	2	15	4	24	44	A-II/III

As LP desempenham funções específicas no organismo. A função principal dos quilomícrons (QM) é transportar os TAG de origem exógena (FIELD & MATHUR, 1995). Os QM são sintetizados no intestino delgado (GREEN & GLICKMAN, 1981), secretados na linfa mesentérica (COHN et al, 1993), chegando à circulação sanguínea sistêmica através do ducto torácico. Caracteristicamente, cada QM contém apenas uma molécula de apolipoproteína B-48 (apoB-48), que mantém a estrutura da partícula. Essa proteína não é trocada com as outras LP, ao contrário do que acontece com as demais apolipoproteínas. Além da apoB-48, os QM contêm outras apolipoproteínas como a apoA, apoE, apoCII e apoCIII, que interagem somente com os componentes de superfície e apresentam-se com várias moléculas por partícula (DALLONGEVILLE & FRUCHART, 1998). Na circulação sanguínea, os TAG dos QM são hidrolisados pela enzima lipoproteína lipase (LLP), ancorada na superfície endotelial dos capilares dos tecidos periféricos (COHN

et al, 1993; GINSBERG, 2002), cujo cofator necessário para a sua atividade é a apoCII (GOLDBERG, 1996).

Os QM que perderam massa de TAG, tornando-se menores e mais densos, ainda contêm colesterol, apoB e apoE e são classificadas como remanescentes de QM (rem-QM) (GOLDBERG, 1996; 2000). No fígado, os TAG não hidrolisados dos rem-QM, são hidrolisados pela LLP e pela lipase hepática (LH) (localizada na superfície das células endoteliais dos sinusóides) (PERRET et al, 2002), sendo rapidamente captados por receptores hepáticos específicos denominados receptores E ou *lipoprotein receptor-related protein* (LRP) (GINSBERG, 2002) e receptor B/E.

As VLDL transportam o TAG de origem hepática (YAO & McLEOD, 1994), são sintetizadas no retículo endoplasmático dos hepatócitos onde ocorre a incorporação de lípidos às apoB-100, pela ação da *microsomal transfer protein* (MTP), que é uma proteína de transferência de TAG, CE e FL (principalmente fosfatidilcolina) para a lipoproteína nascente. Tal proteína de transferência exerce um papel fundamental, tanto na secreção da apo B-48 na formação do QM pelas células intestinais, quanto na da apoB-100 na formação de VLDL pelos hepatócitos (WETTERAU et al J, 1992).

Os TAG das VLDL são hidrolisados pela LLP, o que resulta no aumento da densidade da LP, dando origem aos remanescentes de VLDL, ou as chamadas IDL (GIANTURCO & BRADLEY, 1999). Pela circulação plasmática, a IDL alcança o tecido hepático, onde é captada principalmente pelos receptores B/E (GIANTURCO & BRADLEY, 1999). As IDL que não foram captadas pelos receptores hepáticos são hidrolisadas pela LH (JANSEN et al, 2002; THUREN, 2000), ocorrendo desta maneira, aumento da densidade da partícula, que passa a ser classificada como LDL, partícula rica em CE, que é a principal transportadora do colesterol para os tecidos periféricos (GOLDSTEIN & BROWN, 1984) e responsável pelo desenvolvimento da aterosclerose.

A LDL é removida da circulação pela interação com os receptores B/E que reconhecem a apoB-100. Os receptores B/E estão localizados em regiões específicas da membrana denominadas "coated pit" que são cavidades revestidas por proteína (clatrina). A ligação LDL-receptor forma o complexo que é internalizado para o citoplasma na forma de vesícula. Por ação eletrostática,

o receptor desliga-se da LDL liberando-a e retornando para a superfície celular (GOLDSTEIN & BROWN, 1994).

O CE é degradado pelos lisossomos, liberando CL que pode ser incorporado às membranas ou armazenado no citoplasma devido à sua reesterificação pela enzima acil-colesterol coenzima A aciltransferase (ACAT) (BROWN & GOLDSTEIN, 1986b). O conteúdo do colesterol celular inibe a síntese de receptores B/E e a atividade da enzima HMG-CoA redutase. A supressão da atividade da HMG-CoA redutase pelo colesterol é causada pela redução da taxa de transcrição do gene da redutase e/ou pelo aumento da degradação da enzima, quando o colesterol é fornecido para a célula, inibindo assim, a sua produção intracelular pela redução do RNAm (RNAmensageiro) da HMG-CoA (FIELD et al, 1990).

Um transporte é necessário para manter o equilíbrio tecidual de colesterol, evitando o seu acúmulo excessivo nas células, pois tal acúmulo é tóxico (BROWN & GOLDSTEIN, 1986a). Esse mecanismo permite o retorno de colesterol para os tecidos periféricos a fim de ser excretado no plasma na forma de colesterol ou de ácidos biliares. O aporte de colesterol para as membranas celulares dos tecidos é mediado por receptores que promovem a captação de lipoproteínas do plasma, ou por síntese na própria célula via HMG-CoA redutase (GOLDSTEIN & BROWN, 1984).

O controle da síntese de receptores de LDL e da enzima HMG-CoA redutase depende do SREBP, que é um fator de transcrição importante no papel da homeostase do colesterol (BROWN & GOLDSTEIN, 1986a).

As LP de alta densidade (HDL) desempenham uma função oposta a da LDL, uma vez que realizam a remoção do colesterol excedente dos tecidos extra-hepáticos (GALEANO et al; 1994, TU et al, 1994). As HDL podem ser formadas a partir dos componentes de superfície, CL, FL e apoA1 provenientes das partículas ricas em TAG (QM e VLDL) que foram hidrolisadas pela LLP (PATSCHE et al, 1992), ou ainda podem ser sintetizadas pelo fígado, sendo sua forma nascente discoidal.

As HDL retiram o CL das células por meio da ligação da apoA1 ou FL com os receptores SR-B1 e transportadores ABCA I. O ABCA I é um

transportador que facilita a adição de FL e CT para as apoAI livres, iniciando a formação de HDL (SCHMITZ & LANGMANN, 2001).

A enzima lecitina colesterol aciltransferase (LCAT), presente na superfície da HDL e cuja ativação ocorre na presença da apoAI (TALL, 1995), é responsável pela esterificação do CL, presente na superfície das HDL. O aumento da concentração de CE na HDL resulta na forma esférica característica desta LP nesta etapa metabólica. No sangue e na linfa, as HDL interagem com as membranas celulares retirando CL e com as demais LP (QM, VLDL e LDL) trocando componentes, resultando na incorporação do CL e FL pela HDL, processo do qual participa a proteína de transferência de FL (PLTP) (TU et al, 1994; TALL, 1995) e a proteína de transferência de CE (CETP) (MIESENBOCK & PATSCH, 1992).

A transferência do CE da HDL para o fígado pode ocorrer diretamente com a remoção do CE pelo receptor SR-BI, exercendo o papel final do transporte reverso de colesterol, fornecendo colesterol para a síntese de ácido biliar, produção de VLDL e secreção de colesterol biliar. No retorno indireto para o fígado, o CE da HDL é transferido para as VLDL e LDL no plasma (MIESENBOCK & PATSCH, 1992) por ação da CETP, a qual, por sua vez realiza a transferência de TAG no sentido inverso (PATSCH, 1992; GREEN & GLICKMAN, 1981).

1.3. Justificativa

A restrição de sódio na dieta é uma terapêutica largamente utilizada para o melhor controle da PA, cuja eficácia é comprovada por inúmeros trabalhos (CAPPUCCIO & MacGREGOR, 1991; ALDERMAN et al 1998; CUTLER et al, 1991; EGAN & LACKLAND, 2000; GRAUDAL et al, 1998; HE et al, 2001; WHELTON et al, 1998; LAW et al, 1991). Contudo, tanto em modelos animais, quanto em humanos normo e hipertensos, a restrição de sódio pode elevar o triacilglicerol e o colesterol plasmático (CATANOZI et al, 2001; EGAN & LACKLAND, 2000; EGAN & STEPNIAKOWSKI, 1997; GRAUDAL et al, 1998; RUPPERT et al, 1991; 1993; SHARMA et al, 1990; MASUGI et al, 1988)

Contudo os estudos com restrição de sódio, os quais avaliaram os efeitos sobre o metabolismo de lípidos e lipoproteínas, foram conduzidos no jejum, por acreditar-se que os dados obtidos são mais reprodutíveis e melhor definidos para estudos metabólicos (COHN et al, 1988; KARPE, 1999).

As concentrações de TAG no jejum podem não ser representativas do seu curso circadiano, ou seja, quando as LP são formadas mais rapidamente por indução das refeições, variando de acordo com a composição da dieta, a ingestão de bebida alcoólica entre outros. Isto é importante pois a hipertrigliceridemia pós-prandial está associada à maior formação de partículas remanescentes que são aterogênicas (DURRINGTON, 1998; MIESENBOCK & PATSCH, 1992; SHARRETT et al, 2001).

A absorção e o transporte de lípidos no período pós-prandial são mediados por lipoproteínas de produção intestinal (QM) e também hepática (VLDL) (DALLONGEVILLE & FRUCHART, 1998; FIDGE & POULIS, 1978; GREEN & GLICKMAN, 1981; HALL, 2000) que, uma vez hidrolisadas, darão origem a seus remanescentes (remQM e IDL) e as LDL. VLDL mais ricas em TAG também são indiretamente aterogênicas porque geram LDL pequenas e densas, com menor afinidade pelos receptores hepáticos de LDL e maior susceptibilidade à oxidação e captação pelos macrófagos. O tamanho, a composição e a susceptibilidade a modificação das lipoproteínas é o que determina a aterogenicidade das mesmas (DURRINGTON, 1998; MIESENBOCK & PATSCH, 1992; GOLDBERG et al, 2000)

Os efeitos da restrição de sódio sobre o metabolismo de lípidos plasmáticos no jejum e no período pós-prandial ainda não são bem conhecidos. Não há trabalhos conclusivos a esse respeito, sendo a maioria dos estudos realizados no período de jejum. Informações sobre o pós-prandial são importantes ao considerarmos que os indivíduos passam a maior parte do dia na fase absorptiva (GREEN & GLICKMAN, 1981), período em que ocorre a formação e a modificação nas lipoproteínas e seus remanescentes, em decorrência da alimentação, (COHN et al, 1988; GROOT et al, 1991; PATSCH et al, 1992) caracterizando período mais aterogênico.

⋮

OBJETIVOS

3.OBJETIVO

O objetivo do estudo foi verificar, em indivíduos com hipertensão arterial leve ou moderada, o efeito da restrição moderada de sódio da dieta, nos períodos de jejum e após sobrecarga oral de gordura, sobre:

- as concentrações plasmáticas de lípidos;
- a composição de partículas que contêm apolipoproteína B.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Casuística

Foram estudados 20 pacientes (sendo 4 homens e 16 mulheres), hipertensos leves ou moderados (PA acima de 140/90 mmHg e abaixo de 179/109 mmHg), segundo o III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial (1998), com idades entre 34 e 67 anos (média de 54 ± 9 anos) e índice de massa corpórea (IMC) média de $26,7 \pm 2,4$ kg/m², com circunferência da cintura média de $87,8 \pm 7,1$ cm e com trigliceridemia de jejum menor que 300 mg/dL, selecionados no ambulatório de Nefrologia do Hospital das Clínicas da FMUSP. Os dados clínicos de cada paciente encontram-se no anexo 1. Foram excluídos pacientes com IMC maior que 30 kg/m², etilistas crônicos, em uso de medicação que sabidamente interfere no metabolismo de lípidos, ou com doenças associadas, tais como hipotireoidismo, diabetes melito, nefropatia ou hepatopatia. Para tanto foram realizados os seguintes exames: TSH, glicemia, hemoglobina glicada, uréia, creatinina, ácido úrico, AST, ALT, bilirrubinas totais e frações, proteína total e frações, colesterol, triacilglicerol e hemograma.

Os pacientes foram observados durante 30 dias em uso de medicação placebo, que foi mantida durante todo o período de estudo. Após os 30 dias foi realizada a monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA) para confirmação da hipertensão arterial leve ou moderada. O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da FMUSP. Todos os participantes do estudo foram informados sobre as etapas e objetivos do protocolo e assinaram o termo de consentimento (anexo2).

3.2. Material

A dieta teste (alimento na forma líquida - Pulmocare) foi adquirida da Abbott laboratórios do Brasil (São Paulo, Brasil). As refeições congeladas normo e hipossódica foram adquiridas da Condieta (Centro de Alimentação Dietética Congelada - São Paulo, SP, Brasil).

Os "kits" comerciais enzimático-colorimétricos utilizados para as análises de concentração de colesterol total e triglicérides foram adquiridos da Roche

Diagnostics (Mannheim, Alemanha); os de colesterol livre e fosfolípidos da Wako (Neuss, Alemanha); o de apolipoproteína B da Bayer (Sera-Pak immuno, New York, EUA); e o de glicemia da Labtest Diagnóstica (Lagoa Santa, MG, Brasil).

A balança, com régua, utilizada para as medidas de peso e estatura foi da marca Filizola tipo 31.

3.3. Protocolo experimental

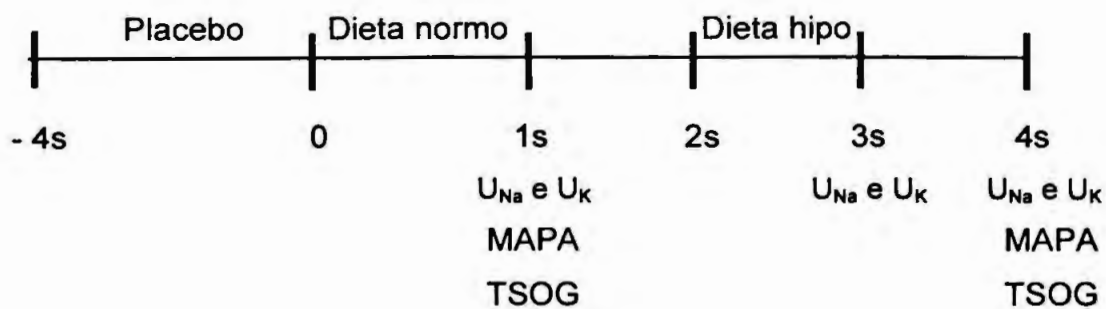
Os pacientes participaram do estudo por 4 semanas, sendo que na primeira semana receberam dieta normossódica (N) contendo em média 150 mmol/dia e nas 3 semanas seguintes dieta hipossódica (H) contendo 60 mmol/dia (Esquema 1). As refeições congeladas foram entregues a cada semana para compor o almoço e jantar de sete dias. A distribuição dos macronutrientes da dieta congelada, por porcentagem da ingestão calórica total, atendeu as recomendações de ingestão diária (RDI) (TRUMBO,2002). O exemplo da alimentação de um dia encontra-se no anexo 3.

No primeiro dia do protocolo os participantes receberam as informações sobre a refeição congelada, composição das demais refeições, ou seja, alimentos que poderiam ser ingeridos no café da manhã e lanches e esclarecimentos quanto aos dias de teste de sobrecarga oral de gordura. A estatura e a medida de peso foram verificadas neste dia. A aceitação da refeição foi verificada a cada retorno dos pacientes, assim como o peso dos mesmos. Nesta oportunidade foram reforçadas as orientações dadas no início do protocolo.

Ao final da dieta normossódica, da segunda e da última semana de dieta hipossódica foram realizadas medidas de sódio (U_{Na}), potássio (U_K) (método eletrodo íon seletivo) e creatinina (método cinético-colorimétrico) urinários de 24 h. Ao final de cada período, normossódico e hipossódico, foi realizada a MAPA e o teste de sobrecarga oral de gordura (TSOG).

ESQUEMA 1:

PROTOCOLO EXPERIMENTAL



s: semana

Normo: normossódica

Hipo: hipossódica

U_{Na} : Sódio urinário de 24h

U_K : Potássio urinário de 24h

MAPA: Monitorização ambulatorial da pressão arterial

TSOG: Teste de sobrecarga oral de gordura

3.3.1. Teste de Sobrecarga Oral de Gordura (Esquema2)

Para o TSOG, os pacientes compareceram ao laboratório em jejum de 12 horas para coleta de sangue basal, após a qual ingeriram dieta líquida cuja distribuição de macronutrientes se encontra na Tabela 2 (composição da dieta teste - anexo 4), num intervalo de tempo de aproximadamente 20 minutos, em quantidade suficiente para fornecer 40 gramas de gordura/m² de superfície corporal. Após a ingestão da dieta teste, foram realizadas coletas de sangue a cada duas horas, por um período de 8 horas (10 incluindo a de jejum). Os pacientes receberam água à vontade durante o período do teste e permaneceram em repouso relativo, isto é, sentados a maior parte do tempo.

A dieta teste foi escolhida por conter a maior quantidade de gordura no menor volume, por ser comercialmente disponível, não apresentar variações na formulação entre lotes e ser isenta de lactose, o que poderia favorecer episódios de desconforto gástrico.

O volume de dieta teste ingerida variou entre aproximadamente 540 a 874 mL.

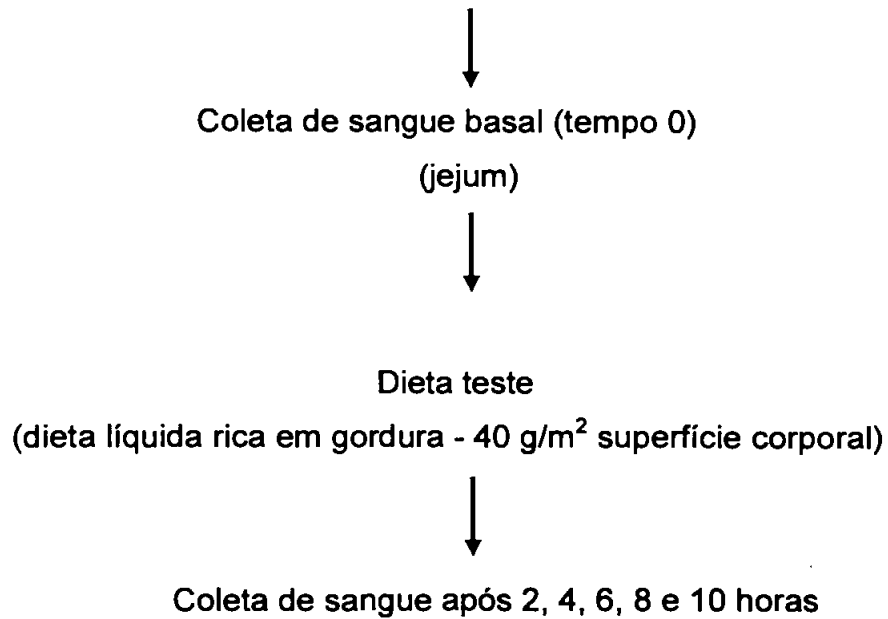
Tabela 2. Distribuição de macronutrientes da dieta teste

Nutriente	g/100 mL
Carboidrato	10
Proteína	6
Gordura Total	9
Gordura Saturada	2

ESQUEMA 2:

TESTE DE SOBRECARGA ORAL DE GORDURA

Realizado ao final de cada período de dieta



MEDIDAS REALIZADAS

Tempo 0 hora: glicemia e hematócrito e HDL-C;

Tempos 0 e 4 horas: composição das lipoproteínas, VLDL, IDL e LDL;

Tempos 0, 2, 4, 6, 8 e 10 horas: CT e TAG.

3.3.2. Coleta de Sangue e Processamento

O sangue foi coletado em tubos contendo EDTA 0,1% do volume total de 5µl e centrifugado a 1000 g, 4°C, por 15 minutos no período de jejum e 2, 4, 6, 8 e 10 horas, para as medidas de colesterol total, HDL, triacilglicerol e hematócrito, e em tubo contendo fluoreto de sódio (12,5 mg) e oxalato de potássio (10 mg) para medida de glicemia. Para todos os tempos foram separadas alíquotas para dosagem de colesterol total e triacilglicerol. No tempo 0h, foram realizadas medidas de hematócrito e glicemia. Nos períodos de jejum e 4 h (pico de absorção), foram separadas amostras para obtenção das frações de VLDL, IDL e LDL e dosagem de colesterol total, colesterol livre, triacilglicerol, fosfolípidos e apolipoproteína B nas mesmas.

Ao plasma, obtido após centrifugação de baixa rotação, foram acrescentados os seguintes conservantes: benzamidina 2 mM (5 µL/mL), gentamicina 0,5%, cloranfenicol 0,25% (20 µL/mL), aprotinina (10 µL/mL) e fluoreto de fenilmetilsufonila (PMSF, 0,5 µL/mL - 0,5mM). Apenas para o sangue coletado no período de jejum foram separadas alíquotas para obtenção de HDL pelo método de precipitação de lipoproteínas que contém apo B (Warnick G, 1982).

A fração HDL foi obtida do plasma total após precipitação das lipoproteínas contendo apo B com solução de sulfato de dextrana e cloreto de magnésio 2M (1:1) (100 µL/mL de plasma). O plasma foi agitado e mantido à temperatura ambiente por 10 minutos. Em seguida centrifugou-se a 1000 g, a 4°C, por 30 minutos em centrífuga refrigerada da marca Sorvall (modelo RT 6000B, Du Pont Co., Newton, CT, EUA) e o sobrenadante coletado para posterior análise. As concentrações de LDL foram avaliadas apenas para o jejum, sendo obtidas pela equação de Friedewald (1972), onde $LDL-C = CT - (HDL-C + TG/5)$.

As frações de VLDL, IDL e LDL foram separadas do plasma nos tempos 0 (jejum) e 4 (4 horas após a ingestão da dieta teste). Inicialmente, o plasma foi ajustado para a densidade de 1,21 g/mL, sendo então realizada a ultracentrifugação por gradiente descontínuo de densidade a 196.000 g por 24h a 4°C, com rotor SW 40, em ultracentrífuga (Beckmann L8 - 70M, Palo Alto,

EUA), isolando-se a VLDL ($d < 1,006$ g/mL), IDL ($d = 1,006 - 1,019$ g/mL) e LDL ($d = 1,019 - 1,063$ g/mL).

As concentrações plasmáticas de glicemia, TAG, CT, e a composição das partículas VLDL, IDL, LDL (CT, CL, TAG e FL) bem como as dosagens de TAG e CT na HDL foram determinadas por método enzimático colorimétrico no analisador automatizado COBAS MIRA (Roche, Basileia, Suíça). A concentração de CE das lipoproteínas foi obtida pela diferença entre o CT e o CL. Com exceção das medidas de glicemia e hematócrito, as demais alíquotas foram mantidas a -70°C para posterior análise bioquímica.

3.3.3. MAPA

No último dia das dietas normossódica e hipossódica foi realizada a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24h, método automatizado, indireto e não invasivo (SpaceLabs 90207). As medidas da pressão arterial são registradas automaticamente, de forma intermitente (no intervalo de 15 minutos durante o dia e a cada 20 minutos durante a noite). Esta monitorização foi utilizada para a avaliação da resposta dos pacientes a restrição salina considerando-se a média das 24h da PAS e PAD e seus desvios padrão.

3. 4. Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa GraphPad INSTAT™, versão 2.00, produzido pela GraphPad Softwares, E.U.A. Foi utilizado teste *t* de Student pareado para avaliação de diferenças nas concentrações de colesterol, HDL-C, LDL-C, triacilglicerol e hematócrito do período basal, áreas sobre a curva para colesterol e triacilglicerol, peso, sódio e potássio urinários e pressão arterial sistólica e diastólica entre o período normossódico e hipossódico. Para a avaliação da restrição de sódio sobre as concentrações de lípidos, foi realizada a análise de regressão univariada de Pearson. Para todos os testes foi considerado o nível de significância de $P < 0,05$.

3. 5. Cálculos

O índice de Quetelet ou índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso em kg pela estatura ao quadrado em metros.

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)}/\text{altura (m)}^2$$

A área sob a curva (ASC) foi determinada pela área delimitada pela linha da curva (descrita pela sucessão de medidas de CT ou TAG em cada tempo) e pelo eixo das abscissas.

A área incremental (AI) foi determinada pela área delimitada pela linha da curva e uma reta paralela ao eixo x, traçada a partir do valor basal de CT ou TAG.

RESULTADOS

4.RESULTADOS

Os resultados deste estudo são apresentados a seguir para um total de 20 pacientes. Foi realizada uma estratificação do grupo total para que uma atenção especial fosse dada aos indivíduos com maior resposta à restrição de sódio, ou seja, aqueles que tiveram maior queda da PAS. Este grupo de catorze pacientes foi chamado de responsivo. O ponto de corte da redução da PAS para seleção destes pacientes foi de 5 mmHg.

Na tabela 3A (grupo total) e 3B (grupo responsivo) estão apresentados os valores dos dados clínicos e laboratoriais dos pacientes para as dietas normossódica e hipossódica.

As médias de peso de todos os participantes do protocolo se apresentaram muito próximas, $65,7 \pm 10,6$ kg, no período normossódico e $65,3 \pm 10,4$ kg, no período hipossódico. Entretanto, mesmo tendo uma redução média entre os períodos de 400 g, esta diferença foi estatisticamente significativa ($P < 0,05$) (tabela 3A). Esta alteração também foi observada para o grupo responsivo, sendo a diferença entre as dietas de 300g (tabela 3B).

A alteração de peso dos participantes não se refletiu no índice de massa corporal (IMC), que não apresentou diferença entre os períodos de dieta, tanto para o grupo total quanto para o responsivo, conforme valores apresentados na tabela 3A e 3B

Tanto a PAS quanto a PAD (média de 24 horas) tiveram redução significativa em resposta à restrição de sódio (PAS de 142 ± 13 para 132 ± 11 mmHg, $P < 0,0001$, e PAD de 92 ± 9 para 87 ± 9 mmHg, $P < 0,05$), para o grupo total (tabela 3A).

As medidas de excreção urinária de sódio de 24 h (U_{Na}), corresponderam ao fornecido na alimentação de dieta normossódica e hipossódica, portanto confirmaram a adesão dos pacientes à dieta e às orientações (173 ± 59 e 62 ± 20 mmol/dia, respectivamente). A redução média de sódio (110 mmol) entre as duas fases de dieta foi significativa ($P < 0,0001$). A diferença mínima aceita entre as dietas normossódica e hipossódica foi de 50 mmol/dia. Não houve diferença nos valores de U_K entre as dietas (Tabela 3A).

Não foram observadas diferenças dos valores plasmáticos de glicemia (tabela 3A), colesterol total, HDL-C, LDL-C e hematócrito (para verificação de hemoconcentração) (tabela 4A), após a restrição de sódio. Entretanto, a concentração de triacilglicerol no jejum e no pós-prandial aumentou de 110 ± 50 para 132 ± 60 mg/dL e de 157 ± 60 para 192 ± 75 mg/dL, após as três semanas de dieta hipossódica, como visto na tabela 4A.

Para o grupo responsivo, as características clínicas e laboratoriais do grupo total foram mantidas. As PAS e PAD de acordo com o ponto de corte estabelecido apresentaram queda maior. A diferença na ingestão de sódio entre os dois períodos foi de aproximadamente 118 mmol/dia ($P < 0,0001$).

Assim como no grupo total, não houve diferença nos valores plasmáticos de glicose (tabela 3B), colesterol total, HDL-C e LDL-C, inclusive para triacilglicerol (tabela 4B), que podem ter perdido a sua significância pela redução do número de amostras neste grupo. Também não houve diferença para o hematócrito (tabela 3B).

A amplitude da lipemia pós-prandial foi quantificada pela área sob a curva (ASC) que integra as concentrações de triacilglicerol e colesterol total em relação ao eixo x e pela área incremental (AI) que relaciona os valores de triacilglicerol e colesterol total aos valores iniciais (basais) no período de 10h. Não houve diferenças da ASC e da AI tanto para colesterol total e triacilglicerol, entre a dieta normo e hipossódica (tabela 4A).

No grupo responsivo, tabela 4B, observamos aumento da ASC de triacilglicerol, como reflexo das alterações ocorridas no período pós-prandial, vez que não foi observada diferença no jejum.

As correlações univariadas para o grupo total entre a diferença de sódio urinário e as diferenças de PAS ($r: 0,08$ e $P=0,72$) e PAD ($r: 0,15$ e $P=0,5$) média de 24h não foram confirmadas. O mesmo aconteceu, como mostra a Tabela 5, para a diferença de sódio urinário e o triacilglicerol no pós-prandial, a ASC de triacilglicerol e a AI de triacilglicerol, que também não apresentaram valores significativos. Porém observamos que a diferença do triacilglicerol no jejum correlacionou-se diretamente com a diferença de sódio urinário.

Para as análises da composição das lipoproteínas que contêm apo B, ou seja, VLDL, IDL e LDL foram considerados colesterol total (CT), éster de colesterol (CE), triacilglicerol (TAG), fosfolípidos (FL) e apo B, sendo a concentração de CE obtida pela subtração de colesterol livre das concentrações de colesterol total. Na partícula de VLDL foi observado aumento de CT e TAG entre as dietas normo e hipossódicas, no período de jejum e uma tendência ao aumento para os valores de apoB ($P=0,05$). No período pós-prandial houve aumento das concentrações de TAG e FL na partícula. A razão das concentrações de CT, TAG e dos lípidos (soma de CT, TAG e FL) com a concentração de apoB apresentou aumento tanto no jejum quanto no pós-prandial para todas as razões (Tabela 6A). Estas relações entre a concentração de lípidos e a concentração da apo B é um indicativo do volume da partícula.

Para a partícula de VLDL, no grupo responsivo, observamos além dos efeitos encontrados no grupo total o aumento de CT e FL no jejum e no pós-prandial para a restrição do sódio. As razões dos lípidos totais, de CT e de TAG com a apoB também foram maiores neste grupo, porém apenas no jejum. Não houve alteração das concentrações de CE nesta partícula. A apo B é um marcador do número de partículas, sugerindo neste caso, um aumento do número de VLDL.

Apenas a concentração de CE na IDL, no pós-prandial apresentou alteração (aumento), durante a restrição de sódio (Tabela 7A). No entanto quando a análise estatística foi realizada para o grupo responsivo, cujos dados se encontram na tabela 7 B, além do aumento da concentração do CE no pós-prandial, observou-se aumento das concentrações de CT e apoB.

Conforme os valores apresentados nas tabelas 8 A e B, houve redução das concentrações de CT entre as dietas normo e hipossódicas apenas no jejum. Tais alterações não se refletiram nas razões entre a apoB e os demais componentes da partícula. Assim como no grupo total, o subgrupo responsivo também apresentou redução da concentração de CT no período de jejum para a LDL.

Tabela 3A. Dados clínicos e laboratoriais de todos os pacientes após o consumo da dieta normossódica (Normo) e hipossódica (Hipo). Valores expressos como média \pm DP (n =20).

	Dieta	
	Normo	Hipo
Peso (kg)	66 \pm 11	65 \pm 10**
IMC (kg/m ²)	27 \pm 2	27 \pm 2
Glicemia (mg/dL) §	98 \pm 10	96 \pm 7
Hematócrito (%)	48 \pm 6	48 \pm 5
Pressão arterial sistólica (mmHg/24h)	142 \pm 13	132 \pm 11*
Pressão arterial diastólica (mmHg/24h)	92 \pm 9	87 \pm 9**
U _{Na} (mmol/24h)	173 \pm 59	62 \pm 20*
U _K (mmol/24h)	66 \pm 18	65 \pm 18

Teste *t* de *Student* pareado: normo vs. hipo **P*<0,0001; ***P*<0,05.
§: n=16

Tabela 3B. Dados clínicos e laboratoriais dos pacientes responsivos a restrição de sódio após o consumo da dieta normossódica (Normo) e hipossódica (Hipo). Valores expressos como média \pm DP (n =14).

	Dieta	
	Normo	Hipo
Peso (kg)	64 \pm 11	63,7 \pm 11**
IMC (kg/m ²)	26 \pm 3	26 \pm 3
Glicemia (mg/dL) §	100 \pm 11	96 \pm 7
Hematócrito (%)	48 \pm 5	47 \pm 4
Pressão arterial sistólica (mmHg/24h)	146 \pm 12	132 \pm 11*
Pressão arterial diastólica (mmHg/24h)	95 \pm 9	86 \pm 10*
U _{Na} (mmol/24h)	175 \pm 64	57 \pm 17*
U _K (mmol/24h)	65 \pm 18	62 \pm 20

Teste *t* de *Student* pareado: normo vs. hipo **P*<0,0001; ***P*<0,05.
§: n=12

Tabela 4A. Valores de lípidos plasmáticos área sob a curva (ASC) e área incremental (AI) de colesterol total (CT) e triacilglicerol (TAG) de todos os pacientes após o consumo da dieta normossódica (Normo) e hipossódica (Hipo). Valores expressos como média \pm DP (n =20) .

	Dieta	
	Normo	Hipo
LDL-C jejum (mg/dL) &	113 \pm 30	107 \pm 33
HDL-C jejum (mg/dL)	51 \pm 17	50 \pm 19
CT jejum (mg/dL)	186 \pm 28	183 \pm 30
CT pós-prandial (mg/dL)	179 \pm 22	181 \pm 28
ASC CT	1840 \pm 275	1803 \pm 302
AI CT	88 \pm 45	94 \pm 71
TAG jejum (mg/dL)	110 \pm 50	132 \pm 60*
TAG pós-prandial (mg/dL)	158 \pm 61	192 \pm 75**
ASC TAG	1497 \pm 640	1751 \pm 827
AI TAG	431 \pm 248	509 \pm 331

Teste *t* de Student pareado: normo vs. hipo **P*<0,0001; ***P*<0,05.

& LDL-C estimada pela fórmula de Friedewald

Tabela 4B. Valores de lípidos plasmáticos área sob a curva (ASC) e área incremental (AI) de colesterol total e triacilglicerol dos pacientes responsivos a restrição de sódio após o consumo da dieta normossódica e hipossódica. Valores expressos como média \pm DP (n =14) .

	Dieta	
	Normo	Hipo
LDL-C (mg/dL) &	115 \pm 25	106 \pm 34
HDL-C (mg/dL)	49 \pm 16	48 \pm 21
CT jejum (mg/dL)	185 \pm 23	181 \pm 28
CT pós-prandial (mg/dL)	176 \pm 17	176 \pm 24
ASC CT	1815 \pm 213	1760 \pm 250
AI CT	93 \pm 52	88 \pm 83
TAG jejum (mg/dL)	106 \pm 41	132 \pm 62
TAG pós-prandial (mg/dL)	152 \pm 64	167 \pm 58
ASC TAG	1385 \pm 504	1796 \pm 929**
AI TAG	380 \pm 223	526 \pm 380

Teste *t* de *Student* pareado normossódica vs. hipossódica ** $P < 0,05$.

& LDL-C estimada pela fórmula de Friedewald

Tabela 5. Análise de regressão univariada de Pearson entre a variação (Δ) de sódio urinário (U_{Na}) e variação de triacilglicerol (TAG), área sob a curva de TAG (ASC TAG) e área incremental de TAG (AI TAG) dos pacientes após o consumo da dieta normossódica e hipossódica (n=20).

	Δ TAG jejum	Δ TAG pós-prandial	Δ ASC TAG	Δ AI TAG
<i>r</i>	0,47	0,09	0,41	0,29
<i>P</i>	0,037	0,70	0,07	0,21

Tabela 6A. Composição da VLDL obtida por ultracentrifugação de todos os pacientes após o consumo da dieta normossódica (Normo) e hipossódica (Hipo), no período de jejum e pós-prandial (4h). Valores expressos como média \pm DP (n =16) .

	Jejum		Pós-Prandial	
	Normo	Hipo	Normo	Hipo
CT (mg/dL)	8,1 \pm 6,2	12,0 \pm 7,5**	12,0 \pm 6,2	15,1 \pm 6,8
CE (mg/dL)	1,7 \pm 3,2	2,7 \pm 4,8	2,0 \pm 2,2	3,6 \pm 4,7
TAG (mg/dL)	37,8 \pm 36,0	56,6 \pm 42,0**	68,6 \pm 45,6	93,2 \pm 46,4**
FL (mg/dL)	18,2 \pm 12,2	24,5 \pm 15,5	32 \pm 14	42,3 \pm 15,2**
apoB (mg/dL)	3,4 \pm 1,3	4,2 \pm 1,6	5 \pm 2,3 ^a	4,7 \pm 1,5 ^a
Razão CT/apoB	2,2 \pm 1,0	3,0 \pm 1,8**	2,6 \pm 0,9 ^a	3,4 \pm 1,5***
Razão TAG/apoB	10 \pm 7,5	13,8 \pm 10,7**	14,6 \pm 8,0 ^a	19,7 \pm 10,8***
Razão lípides [#] /apoB	17,5 \pm 10,4	22,6 \pm 13,7**	24,7 \pm 10,2 ^a	31,6 \pm 12,4***

[#] lípides = soma de TAG, CT e FL da partícula.

Teste *t* de Student pareado: normo vs. hipo ***P*<0,05.

^a n=14

Tabela 6B. Composição da VLDL obtida por ultracentrifugação dos pacientes responsivos a restrição de sódio após o consumo da dieta normossódica (Normo) e hipossódica (Hipo), no período de jejum e pós-prandial (4h). Valores expressos como média \pm DP (n =12) .

	Jejum		Pós-Prandial	
	Normo	Hipo	Normo	Hipo
CT (mg/dL)	7,0 \pm 4,1	12,3 \pm 8,0**	10,4 \pm 5	15 \pm 7,3**
CE (mg/dL)	0,7 \pm 1,0	2,9 \pm 5,0	1,3 \pm 1,4	3,3 \pm 4,5
TAG (mg/dL)	32,3 \pm 24,4	50,5 \pm 45,8**	70,0 \pm 40,5	91,0 \pm 47,3**
FL (mg/dL)	15,2 \pm 7,5	26,5 \pm 16,6**	32,3 \pm 11,7	43,5 \pm 15,5**
apoB (mg/dL)	3,4 \pm 1,2	4,4 \pm 1,6**	4,3 \pm 1,6 ^a	4,8 \pm 1,7 ^a
razão CT/apoB	2,0 \pm 0,6	2,7 \pm 1,4*	2,6 \pm 0,6 ^a	3,3 \pm 1,4 ^a
razão TAG/apoB	8,7 \pm 3,5	12,1 \pm 6,3*	15,3 \pm 6,2 ^a	17,3 \pm 6 ^a
razão lípides [#] /apoB	15,3 \pm 4,8	21,0 \pm 9,6*	25,8 \pm 7,7 ^a	29,1 \pm 8,1 ^a

[#] lípides = soma de TAG, CT e FL da partícula.

Teste *t* de Student pareado: normo vs. hipo **p*<0,001 ***P*< 0,05.

^a n=10

Tabela 7A. Composição da IDL obtida por ultracentrifugação de todos os pacientes após o consumo da dieta normossódica (Normo) e hipossódica (Hipo), no período de jejum e pós-prandial (4h). Valores expressos como média \pm DP (n =16) .

	Jejum		Pós-Prandial	
	Normo	Hipo	Normo	Hipo
CT (mg/dL)	8,0 \pm 4,1	9,2 \pm 9,5	5,7 \pm 2,8	7,0 \pm 3,4
CE (mg/dL)	3,3 \pm 2,5	5,4 \pm 9,6	2,7 \pm 1,3	3,8 \pm 3,0**
TAG (mg/dL)	12,0 \pm 10,6 ^a	12,6 \pm 7,7 ^a	9,3 \pm 7,6 ^a	11,0 \pm 7,8 ^a
FL (mg/dL)	12,6 \pm 5,7	12,0 \pm 5,6	8,6 \pm 3,0 ^a	12,0 \pm 6,0 ^a
ApoB (mg/dL)	5,2 \pm 1,5 ^b	5,6 \pm 1,7 ^b	4,5 \pm 0,7	5,2 \pm 1,5
razão C/apoB	1,7 \pm 0,7 ^b	2,0 \pm 2,9 ^b	1,4 \pm 0,6 ^c	1,6 \pm 0,9 ^c
razão TAG/apoB	2,3 \pm 1,6 ^c	2,7 \pm 2,2 ^c	2,3 \pm 2,1 ^c	2,5 \pm 2,0 ^c
razão lípides [#] /apoB	6,6 \pm 2,2 ^c	7,0 \pm 5,2 ^c	5,3 \pm 2,6 ^d	6,6 \pm 3,6 ^d

[#] lípides = soma de TAG, CT e FL da partícula.

Teste *t* de Student pareado: normo vs. hipo ***P* < 0,05.

^a n=15; ^b n=14; ^c n=13; ^d n=12

Tabela 7B. Composição da IDL obtida por ultracentrifugação dos pacientes responsivos a restrição de sódio após o consumo da dieta normossódica (Normo) e hipossódica (Hipo), no período de jejum e pós-prandial (4h). Valores expressos como média \pm DP (n =12)

	Jejum		Pós-Prandial	
	Normo	Hipo	Normo	Hipo
CT (mg/dL)	7,8 \pm 3,0	7,5 \pm 3,5	5,5 \pm 2,2	7,4 \pm 2,9**
CE (mg/dL)	3,1 \pm 1,5	3,3 \pm 1,3	2,6 \pm 0,9	3,7 \pm 1,6**
TAG (mg/dL)	12,4 \pm 12 ^b	11,8 \pm 6,4 ^b	7,8 \pm 5,0 ^b	10,6 \pm 8,3 ^b
FL (mg/dL)	13,4 \pm 4,5	12,4 \pm 6,0	9,2 \pm 2,8	13,0 \pm 6,4
apoB (mg/dL)	5,3 \pm 1,6 ^b	5,8 \pm 1,8 ^b	4,5 \pm 0,7 ^a	5,8 \pm 1,3 ^a
razão CT/apoB	1,5 \pm 0,6 ^b	1,3 \pm 0,3 ^b	1,3 \pm 0,5 ^a	1,4 \pm 0,3 ^a
razão TAG/apoB	2,2 \pm 1,7 ^a	2,2 \pm 1,3 ^a	1,7 \pm 0,9 ^a	2,0 \pm 1,6 ^a
razão lípides [#] /apoB	6,4 \pm 2,4 ^a	5,7 \pm 2,3 ^a	5,0 \pm 1,2 ^a	5,9 \pm 3,0 ^a

[#] lípides = soma de TAG, CT e FL da partícula.

Teste *t* de Student pareado: normo vs. hipo ***P* < 0,05

^a n=10; ^b n=11

Tabela 8A. Composição da LDL obtida por ultracentrifugação de todos os pacientes após o consumo da dieta normossódica (Normo) e hipossódica (Hipo), no período de jejum e pós-prandial (4h). Valores expressos como média \pm DP (n =16).

	Jejum		Pós-Prandial	
	Normo	Hipo	Normo	Hipo
CT (mg/dL)	111 \pm 37	99 \pm 37 **	97 \pm 34	99 \pm 43
CE (mg/dL)	61 \pm 32	44 \pm 38	46 \pm 28	47 \pm 44
TAG (mg/dL)	24 \pm 8	23 \pm 8	35 \pm 47	23 \pm 9
FL (mg/dL)	79 \pm 21	71 \pm 16	76 \pm 30	75 \pm 17
apoB (mg/dL)	58 \pm 12	51 \pm 11	51 \pm 16	52 \pm 12
razão CT/apoB	1,9 \pm 0,4	2,0 \pm 0,7	2,0 \pm 0,3	2,0 \pm 0,4
razão TAG/apoB	0,4 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2	2,4 \pm 8,1	0,5 \pm 0,2
razão lípides/apoB	3,7 \pm 0,6	3,8 \pm 0,9	7,2 \pm 12,5	3,8 \pm 0,6

* lípides = soma de TAG, CT e FL da partícula.

Teste *t* de *Student* pareado: normo vs. hipo ***P* < 0,05.

Tabela 8B. Composição da LDL obtida por ultracentrifugação dos pacientes responsivos a restrição de sódio após o consumo da dieta normossódica e hipossódica, no período de jejum e pós-prandial (4h). Valores expressos como média \pm DP (n =12).

	Jejum		Pós-Prandial	
	Normo	Hipo	Normo	Hipo
CT (mg/dL)	108 \pm 26	92 \pm 21**	97 \pm 17	89 \pm 23
CE (mg/dL)	59 \pm 21	40 \pm 19	43 \pm 15	40 \pm 24
TAG (mg/dL)	24 \pm 8	23 \pm 9	23 \pm 10	23 \pm 9
FL (mg/dL)	82 \pm 20	72 \pm 16	72 \pm 21	78 \pm 18
apoB (mg/dL)	58 \pm 11	51 \pm 13	51 \pm 9	51 \pm 12
razão CT/apoB	2,0 \pm 0,4	2,0 \pm 0,5	1,9 \pm 0,2	1,7 \pm 0,2
razão TAG/apoB	0,4 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2	0,5 \pm 0,2
razão lípides [#] /apoB	3,7 \pm 0,7	3,7 \pm 0,9	3,8 \pm 0,5	3,7 \pm 0,6

* lípides = soma de TAG, CT e FL da partícula.

Teste *t* de *Student* pareado: normo vs. hipo ***P* < 0,05.

DISCUSSÃO

6.DISSCUSSÃO

O benefício da dieta com restrição de sódio na redução dos níveis pressóricos, na prevenção de HAS e de suas complicações, já foi bem estabelecido. No entanto, a literatura não é conclusiva a respeito dos efeitos desta restrição no metabolismo de lípidos

A avaliação da redução do sódio na lipemia foi objeto deste estudo no jejum e principalmente no pós-prandial, pois os indivíduos passam alimentados grande parte do ciclo cardíaco (COHN et al, 1988). A maioria dos estudos analisa o perfil lipídico no jejum, situação em que a triacilgliceridemia é mais reduzida. Porém, é no período pós-prandial que são formadas as lipoproteínas ricas em TAG e que dão origem a seus remanescentes, potencialmente aterogênicos (NAKAJIMA et al, 1993), caracterizando maior risco para doença arterial coronariana. (DALLONGEVILLE & FRUCHART, 1998)

Com base nestes dados, foi proposto verificar o efeito da restrição moderada de sódio da dieta sobre as concentrações plasmáticas de TAG e CT e a composição de partículas que contém apoB, ou seja, VLDL, IDL e LDL, no jejum e após 4 horas da ingestão da sobrecarga oral de gordura em indivíduos com hipertensão arterial leve ou moderada, ou seja, indivíduos para os quais a restrição de sódio poderia ser utilizada.

O grupo total (20 hipertensos) foi estratificado para que as alterações do grupo beneficiado pela restrição de sódio fossem verificadas, pois a restrição de sódio induz uma resposta heterogênea sobre a PA, sendo alguns indivíduos não responsivos ao sal (resistentes) ou ainda contra-reguladores (tem elevação da PA na redução deste mineral) (GALLETI et al, 1997; LAW et al, 1991; LUFT & WEINBERGER, 1997).

A aderência dos participantes foi verificada pela medida de sódio urinário de 24h. Para que estes valores fossem confiáveis, tomou-se o cuidado de coletar 2 amostras de urina de 24h no período hipossódico para dosagens de sódio, potássio e creatinina.

A média da diferença de sódio urinário entre os períodos foi de 110 mmol/dia, o que provocou a redução desejável dos valores tanto da PAS quanto da PAD, ambas médias de 24h, de 10 mmHg e 5 mmHg,

respectivamente. Tal resposta foi muito próxima às encontradas em estudo com grupos populacionais submetidos à mesma restrição de sódio e para uma faixa etária próxima (LAW et al 1991). Reduções dessa magnitude têm sido associadas a uma redução em 35-40% dos episódios de AVC em 5 anos e em 9-25% o risco de doença coronariana, se mantida por longo prazo (CAPPuccio & MACGREGOR, 1991; HE et al, 1999).

A alteração na pressão arterial tem sido associada a outros componentes da dieta. A suplementação de potássio, segundo CAPPuccio & MACGREGOR (1991), levaria a uma queda de até 8 mmHg na PAS e 5 mmHg na PAD. A redução das PAS e PAD encontrada não pode ser atribuída também aos valores de potássio, vez que este não variou entre as duas fases de dieta.

Os participantes não tiveram alteração da média de IMC, embora uma redução de aproximadamente 400 g no peso tenha sido significativa. Este dado é coerente com a literatura, que mostrou diminuição de 400 a 1,700 g de peso decorrente da dieta hipossódica, tanto em normo (GREY et al, 1996) quanto em hipertensos (GRAUDAL et al, 1998; HE et al, 2001).

A perda de peso dos participantes do estudo poderia ser decorrente da contração do volume plasmático durante a restrição de sódio (GRAUDAL et al; RUPPERT et al, 1991), contudo esta possibilidade foi descartada por não termos encontrado alterações nos valores de hematócrito. Outra explicação possível seria a menor palatabilidade da dieta com restrição de sódio, o que levaria os participantes a diminuir o consumo da alimentação fornecida. Entretanto, os valores de sódio urinário durante a dieta hipossódica corresponderam à quantidade fornecida nas refeições.

A redução de peso é uma das medidas indicadas para a redução da PA. Admite-se que a redução de 1kg de peso levaria a uma redução de cerca de 1,6 mmHg para a PAS e 1,3 mmHg para a PAD (ALMEIDA, 1996; STAESSEN et al, 1989). Isto significa que a maior redução da PA encontrada não pode ser atribuída unicamente à variação do peso, considerando-se que a resposta pressórica à redução de peso é bastante heterogênea, podendo haver indivíduos resistentes à alteração pressórica por perda de peso (LANGFORD, 1983).

Com relação à concentração de lípidos plasmáticos, os resultados não foram concordantes com a maior parte da literatura, a qual relata aumento das concentrações plasmáticas de LDL-C e CT, e redução de HDL-C em normotensos (RUPPERT et al, 1991) e hipertensos (GRAUDAL et al, 1998), durante a restrição de sódio. Por outro lado, os 20 pacientes (grupo total) apresentaram aumento de 20% de TAG plasmático na dieta hipossódica em relação a normossódica para o jejum e o pós-prandial. O aumento de TAG no plasma também foi descrito em normotensos submetidos à restrição severa de sódio (ingestão de 20 mmol/dia) (RUPPERT et al, 1991).

Somente o aumento das concentrações de TAG no jejum correlacionou-se positivamente com a diminuição da ingestão de sódio pelos pacientes. O que indica que quanto maior a restrição de sódio da dieta, ou seja, maior a diferença entre o consumo inicial e o final, mais elevadas serão as concentrações de TAG no jejum. O mesmo não foi encontrado para as concentrações de TAG no pós-prandial.

O aumento das concentrações plasmáticas de TAG corresponde ao incremento de seu conteúdo nas partículas de VLDL, no jejum e no pós-prandial no grupo total e no grupo estratificado. Os dados deste estudo sugerem que estas LP tiveram aumento do seu tamanho, pelo enriquecimento por CT, TAG e FL, como mostra os valores maiores da razão entre os componentes da partícula e sua apolipoproteína estrutural (apoB), que se expressa com uma única molécula por partícula. Também é possível dizer que tais partículas (VLDL) além de tornarem-se mais volumosas, ainda tiveram aumento de seu número no plasma o que é comprovado pela maior concentração de apoB no jejum para os pacientes responsivos e uma tendência para todos os casos analisados ($P = 0,05$).

O conteúdo de TAG não variou nas demais partículas. A IDL, por sua vez, teve incremento do conteúdo de CE, após a sobrecarga de gordura para os dois grupos, o que pode sugerir aumento da densidade da partícula, embora a densidade da mesma não tenha sido medida, e aumento de CT e apoB para o grupo responsivo. Estes resultados podem decorrer da hidrólise de VLDL maiores a seus remanescentes (IDL), que são mais susceptíveis à ação da CETP na captação de CE das HDL (somente após sobrecarga de gordura).

Entretanto, esta maior contribuição de CE pela HDL não foi submetida à teste por não termos isolado as mesmas na ultracentrifugação.

O número de partículas de IDL, em consequência ao achado para as VLDL, foi maior para o grupo de responsivos, no pós-prandial.

Somente a concentração de CT nas partículas de LDL foi diferente (menor) na dieta hipossódica, nas amostras de jejum. O CT, assim como os demais componentes da partícula mantiveram-se como os mesmos valores no pós-prandial. Porém, houve tendência ($P=0,052$), desta vez à diminuição, das concentrações de apoB no jejum, sugerindo uma redução no número de LDL neste período para o grupo total.

As partículas maiores de VLDL permanecem por grande período na circulação, o que permite o aumento da ação CETP mediando a troca de lípidos do interior da partícula entre as VLDL e as LDL, formando assim LDL pequenas e densas. As LDL ricas em TAG sofrem maior hidrólise de TAG e FL pela ação da LH, tendo o seu tamanho reduzido (devido à redução de TAG e FL) e a sua densidade aumentada (devido ao enriquecimento da partícula com CE) (TASKINEN, 2003). Entretanto, este processo, caracterizado como aterogênico não foi evidenciado para as LDL pois estas não apresentaram redução da razão de seu conteúdo lipídico e sua apolipoproteína estrutural.

O mecanismo pelo qual ocorreu o aumento as concentrações de TAG no plasma e na VLDL e as alterações na composição das LP não é claro, pois não foi evidenciada a hemoconcentração dos pacientes e a redução do peso dos mesmos provocaria redução dos valores plasmáticos de TAG e não aumento. Trabalho com ratos Wistar, submetidos à restrição severa de sódio, mostrou bloqueio, ou seja, redução da taxa de remoção de VLDL como sendo responsável pelo aumento do TAG do CT no plasma (CATANOZI et al, 2001), fato que poderia explicar o encontrado em humanos

A restrição de sódio ativa o SRAA, incrementando a atividade da renina que leva a maior produção de angiotensina II e, consecutivamente, maior secreção de aldosterona. O aumento das concentrações de angiotensina II provoca maior liberação de norepinefrina, reflexo da maior atividade do sistema nervoso simpático, e de epinefrina pela medula adrenal (GRAUDAL et al, 1998; RUPPERT et al, 1991). Este perfil metabólico contribui para um quadro de

resistência à insulina (OGIHARA et al, 2002) que juntamente com o aumento da lipólise desencadeada pelas catecolaminas no tecido adiposo (LEMBO et al, 1994), leva ao aumento das concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres que induzirá a inibição da atividade da LLP e portanto diminuição na hidrólise do TAG das LP (KARPE, 1999). No fígado, mais ácidos graxos livres serão incorporados ao TAG que será transportado no plasma pela VLDL, cuja secreção será mais estimulada devido à resistência à insulina (REAVEN, 1991).

As dosagens de insulina, catecolaminas plasmáticas e ácidos graxos livres (que são originados na lipólise) não foram realizadas. Desta forma não é possível afirmar que este processo tenha ocorrido neste estudo. Se os pacientes tornaram-se resistentes à insulina, isto não foi evidenciado pela mera medida da glicose plasmática.

Embora a restrição de sódio seja eficiente na redução da PA (cerca de 8%), mostramos que sua utilização em médio prazo associou-se ao aumento de TAG plasmático, de sua concentração nas lipoproteínas e, possivelmente do tamanho da VLDL e à formação de partículas remanescentes (IDL) mais ricas em colesterol, além dos demais lípides na fase alimentar. Essas alterações caracterizam-se por serem pró-aterogênicas e portanto, predispor indivíduos hipertensos ao maior risco para doença cardiovascular.

A relação existente entre a restrição de sódio e a alteração do perfil lipídico em hipertensos, refletida pela elevação da TAG que ocorre no jejum, adicionando o dado de que tal alteração se mantém no estado alimentado é confirmada por este trabalho. Em decorrência destes dados, sugere-se que o uso desta dieta na redução da PA confere um menor benefício na prevenção da morbidade e mortalidade cardiovascular.

CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

A restrição moderada de sódio da dieta, embora reduza a PA, desta forma prevenindo o surgimento da HAS e de suas complicações, aumenta a concentração plasmática de TAG tanto no jejum quanto no pós-prandial e provoca alterações na composição das partículas que contêm apoB, tornando-as mais aterogênicas. Estes resultados sugerem que o efeito terapêutico da restrição de sódio pode ser atenuado pelos efeitos adversos no metabolismo de lípides.

***REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACTON, S., RIGOTTI, A., LANDSCHULZ, K.T., XU, S., HOBBS, H.H., KRIEGER, M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a High Density Lipoprotein receptor. **Science**, Washinton,DC, v.271, p.518-520, 1996.

ALDERMAN, M.H., COHEN, H., MADHAVAN, S. Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). **Lancet**, London, v.351, p.781-785, 1998.

ALDERMAN, M.H., MANDHAVAN, S., COHEN, H., SEALEY, J.E., LARAGH, J.H. Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. **Hypertension**, Dallas, v.25, p.1144-1152, 1995.

ALMEIDA, F.A. Hipertensão arterial essencial. In: RIELLA M.C. **Princípios de Nefrologia e distúrbios hidroelétrólíticos**. 3ªed, 1996.Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. p. 503-522.

APPEL, L.J., ESPELAND, M.A., EASTER, L., WILSON, A.C., FOLMAR, S., LACY, C.R. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). **Arch. Intern. Med.**, Chicago, v.161, p.685-693, 2001.

APPEL, L.J., MOORE, T.J., OBARZANEK, E., VOLLMER, W.M., SVETKEY, L. P., SCKS, F.M., BRAY, G.A., VOGT, T.M., CUTLER, J.A., WINDHAUSER, M. M., LIN, P-H, KARANJA, N. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v.336, p.1117-1124, 1997.

BIGAZZI, R., BIANCHI, S., BALDARI, G., CAMPESE, V.M. Clustering of cardiovascular risk factors in salt-sensitive patients with essential hypertension: role of insulin. **Am. J. Hypertens.**, New York, v. 9, p.24-32, 1996.

BROWN, M.S., GOLDSTEIN, J.L. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor. **Cell.**, Cambridge-Massachusetts, v.89, p.331-340, 1986 a.

BROWN, M.S., GOLDSTEIN, J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. **Science**, Washinton,DC, v.232, p.34-47, 1986 b.

BURT, V.L., WHELTON, P., ROCCELLA, E.J., BROWN, C., CUTLER, J.A., HIGGINS, M., HORAN, M.J., LABARTHE, D. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **Hypertension**, Dallas, v.25, p.305-313, 1995.

CAIN, A.E., KHALIL, R.A. Pathophysiology of essential hypertension: role of the pump, the vessel, and the kidney. **Semin. Nephrol.**, Philadelphia, v.22, p.3-16, 2002.

CAPPUCCIO, F.P., MaCGREGOR, G. A. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. **J. Hypertens.**, London, v. 9, p.465-473, 1991.

CAPPUCCIO, F.P., MARKANDU, N.D., CARNEY, C., GIUSEPPE, A. S., MaCGREGOR, G. A. Double-blind randomized trial of modest salt restriction in older people. **Lancet**, London, v.350, p.850-854, 1997.

CATANOZI, S., ROCHA, J.C., NAKANDAKARE, E.R., PASSARELLI, M., MESQUITA, C.H., SILVA, A.A., HARADA, L.M., QUINTÃO, E.C., HEIMANN, J.C. The rise of the plasma lipid concentration elicited by dietary sodium chloride restriction in Wistar rats is due to an impairment of the plasma triacylglycerol removal rate. **Atherosclerosis**, Shannon, v.158, p.81-86, 2001.

CHOBANIAN, A.V., BAKRIS, G.L., BLACK, H.R., CUSHMAN, W.C., GREEN, L.A., IZZO Jr., J.L., JONES, D.W., MATERSON. B.J., OPARIL, S., WRIGHT

Jr., J.T., ROCCELLA, E.J. and NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM COORDINATING COMMITTEE. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. **JAMA**, Chicago, v. 289, p.2560-2572, 2003.

CHRYSANT, G.S. High salt intake and cardiovascular disease: Is there a connection? **Nutrition**, Shannon, v.16, p.662-664, 2000.

COHN, J.S., MCNAMARA, J.R., COHN, S.D., ORDOVAS, J.M., SCHAEFER, E. J. Postprandial plasma lipoprotein changes in human subjects of different ages. **J. Lipid. Res.**, Bethesda, v.29, p.469-479, 1988.

COHN, J.S., MCNAMARA, J.R., JOHNSON, E.J., MILLAR, J.S., COHN, S.D., MILNE R.W., MARCEL Y.L., RUSSELL R.M., SCHAEFER E. J. Contribution of apoB-48 and apoB-100 triglyceride-rich lipoproteins (TRL) to postprandial increases in the plasma concentration of TRL triglycerides and retinyl esters. **J. Lipid. Res.**, Bethesda, v.34, p.2033-2040, 1993.

III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial, **Sociedade Brasileira de Hipertensão**, São Paulo, 1998

CUTLER, J.A., FOLLMANN, D., ELLIOTT, P., SUH, I. An overview of randomized trials of sodium reduction and blood pressure. **Hypertension**, Dallas, v.17, p.127s-133s, 1991.

CUTLER, J.A., FOLLMANN, D., ALLEDER, P.S. Randomized trials of sodium reduction: an overview. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v.65, p.643s-651s, 1997.

DAHL, L.K. Salt intake and salt need. **NEJM**, Boston, v.258, p.1152-1157, 1958.

DALLONGEVILLE, J., FRUCHART, J.C. Postprandial dyslipidemia: a risk factor for coronary heart disease. **An. Nutr. Metab.**, Basel, v.42, p.1-11, 1998.

DURRINGTON, P.N. Triglycerides are more important than epidemiology has suggested. **Atherosclerosis**, Shannon, v.141, p.S57-S62, 1998.

EGAN, B.M, LACKLAND, D.T. Biochemical and metabolic effects of very-low-salt diets. **Am. J. Med. Sci.**, Thorofare, v. 320, p.233-239, 2000.

EGAN, B M., STEPNIAKOWKI K.T. Adverse effects of short-term, very-low-salt diets in subjects with risk-factor clustering. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v.65, p.71s-77s, 1997.

FELDMAN, R.D., LONGAN, A.G., SCHMIDT, N.D. Dietary salt restriction increases vascular insulin resistance. **Clin. Pharmacol. Ther.**, Sant Louis, v.60, p.444-451, 1996

FIDGE, N.H., POULIS, P. Metabolic heterogeneity in the formation of low density lipoprotein in rat: Evidence for the independent production of a low density lipoprotein subfraction. **J. Lipid. Res.**, Bethesda, v.19, p.342-349, 1978.

FIELD, F.J., MATHUR, S.N. Intestinal lipoprotein synthesis and secretion. **Prog. Lipid Res.**, Oxford, v.34, p.185-198, 1995.

FIELD, F.J., KAM, N.T.P., MATHUR, S.N. Regulation of cholesterol metabolism in the intestine. **Gastroenterology**, New York, v.99, p.539-551, 1990.

FRIEDEWALD, W.T., LEVY, R.I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of

the preparative ultracentrifuge. **Clin. Chem.**, Winston-Salem, v.18, p.499-502, 1972.

GALEANO, N.F., MILNE, R., MARCEL, Y.L., WALSH, M.T., LEVY, E., YEN, T.D.N., GLEESON, A., ARAD, Y., WITTE, L., AL-HAIDERI, M., RUMSEY, S.C., DECKELBAUM, R.J. Apoprotein B structure and receptor recognition of triglyceride-rich low density lipoprotein (LDL) is modified in small LDL but not in triglyceride rich LDL of normal size. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, v.269, p.511-519, 1994.

GALLETI, F., STRAZZULLO, P., FERRARA, I., ANNUZZI, G., RIVELLESE, A. A., GATTO, S., MANCINI, M. NaCl sensitivity of essential hypertensive patients is related to insulin resistance. **J. Hypertens.**, London, v.15, p.1485-1491, 1997.

GARCIA R.C., OLIVEIRA H.C.F. Fisiologia das lipoproteínas In:QUINTÃO E. C. R. **Colesterol e Aterosclerose**, São Paulo. 1ª ed.,1992. Qualitymark, p.1-30.

GIANTURCO, S.H., BRADLEY, W.A. Pathophysiology of triglyceride-rich lipoproteins in atherothrombosis: cellular aspects. **Clin. Cardiol.**, Mahwah, v.22, p.II7-II14,1999.

GOLDBERG, I.J. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. **J. Lipid. Res.**, Bethesda, v.37, p.693-707, 1996.

GOLDBERG, I.J. Responses to eating: lipoprotein, lipolytic products and atherosclerosis. **Curr. Opin. Lipidol.**, London, v.11, p.235-241, 2000.

GOLDSTEIN, J.L., BROWN, M.S. Progress in understanding the LDL receptor and HMG-CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. **J. Lipid. Res.**, Bethesda, v.25, p.1450-1461, 1984

GRAUDAL, N.A., GALLOE, A.M., GARRED, P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. (meta-analysis). **JAMA**, Chicago, v.279, p.1383-1391, 1998

GREEN, P.H.R., GLICKMAN, R.M. Intestinal lipoprotein metabolism. **J. Lipid. Res.**, Bethesda, v.22, p.1153-1173, 1981.

GREY, A., BRAATVEDT, G., HOLDAWAY, I. Moderate dietary salt restriction does not alter insulin resistance or serum lipids in normal men. **Am. J. Hyperten.**, New York, v.9, p.317-322, 1996.

GROOT, P.H.E., VAN STIPHOUT W.A.H.J, KRAUSS, X. H., JANSEN, H., VAN TOL, A., VAN RAMSHORST, E., CHIN-ON, S., HOFMAN, A., CRESSWELL, S. R., HAVEKES, L. Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with or without coronary artery disease. **Arterioscler. Thromb.**, Dallas, v.11, p.653-662, 1991.

GUYTON, A.C., HALL, J.E. **Fisiologia Humana e Mecanismos das Doenças**. 6ªed, 1998. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. p.135-151.

HALL, J.E. Pathophysiology of obesity hypertension. **Curr. Hypertens. Rep.**, v.2, p.139 -147, 2000

HE, F.J., MARKANDU, N.D., MACGREGOR G.A. Importance of renin system for determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites. **Hypertens.**, Dallas, v.38, p.321-325, 2001.

HE, J., OGDEN, L.G., BAZZANO, L.A., VUPPUTURI, S., BAZZANO, L., LORIA, C., WHELTON, P.K. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. **JAMA**, Chicago, v.282, p.2027-2034, 1999.

HE, J., WHELTON, P.K. Commentary: Salt intake, hypertension and risk of cardiovascular disease: an important public health challenge. **Int. J. Epidemiology**, London, v.31, p.327-331, 2002.

JANSEN, H., VERHOEVEN, A.J.M., SIJBRANDS E.J.G. Hepatic lipase: a pro- or anti-atherogenic protein? **J. Lipid. Res.**, Bethesda, v.43, p.1352-1362, 2002.

JOHNSON, A. G., NGUYEN, T. V., DAVIS D. Blood pressure is linked to salt intake and modulated by the angiotensinogen gene in normotensive and hypertensive elderly subjects. **J. Hypertens**, London, v.19, p.1053-1060, 2001.

KARPE, F. Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. **J. Intern Med**, Oxford, v.246, p.341-355, 1999.

KRAUSS, R.M., ECKEL, R.H., HOWARD, B., APPEL, L.J., DANIELS, S.R., DECKELBAUM, R.J., ERDMAN, J.W., KRIS-ETHERTON, P., GOLDBERG, I.J., KOTCHEN, T.A., LICHTENSTEIN, A.H., MITCH, W.E., MULLIS, R., ROBINSON, K., WYLIE- ROSETT J., JEOR, S. ST., SUTTIE, J., TRIBBLE D.L., BAZZARRE, T.L. AHA Dietary Guidelines. Revision 2000: A Statement for healthcare professionals from the nutrition committee of the American heart association. **Circulation**, Dallas, v. 102, p. 2284-2299, 2000

LANGFORD, H.G. Nonpharmacological therapy of hypertension. Commentary on diet and blood pressure. **Hypertension**, Dallas, v.13, p. 198 - 1102, 1989.

LAVOIE, J.L., SIGMUND, C.D. Minireview: Overview of the renin-angiotensin system-an endocrine and paracrine system. **Endocrinology**, Bethesda, v.144, p.2179-2183, 2003.

LAW, M.R., FROST, C.D., WALD, N.J. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I - Analysis of observational data among populations. **BMJ**, London, v.302, p.811-815, 1991.

LEMBO, G., CAPALDO, B., RENDINA, V., IACCARINO, G., NAPOLI R., GUIDA R., TIMARCO B., SACCA L. Acute noradrenergic activation induces insulin resistance in human skeletal muscle. **Am. J. Physiol.**, Bethesda, v. 266, p.E242-E247, 1994

LENDER, S., PACHECO, C.A., HUET, B.A., RASKIN, P. Essential hypertension is associated with decreased insulin clearance and insulin resistance. **Hypertension**, Dallas, v.29, p.111-114, 1997.

LIMA, N.K.C., LIMA, F.B., SANTOS, E.A., OKAMOTO, M.M., MATSUSHITA, D. H., HELL, N. S., HEIMANN, J. C. Chronic salt overload increases blood pressure and improves glucose metabolism without changing insulin sensitivity. **Am. J. Hyperten.**, New York, v.10, p.720-727, 1997

LUFT, F.C., WEINBERGER, M. Heterogeneous responses to changes in dietary salt intake: the salt-sensitivity paradigm. **Am. J. Clin. Nutr.**, Bethesda, v.65, p.612s-617s, 1997.

MACGREGOR, G.A. Salt, hypertension and cardiovascular disease. Blood Pressure: Importance of Kidney and the need to reduce salt intake. **Am. J. Kidney Dis.**, New York, v.1, p.S34- S38, 2001.

MACMAHON, S., PETO, R., CUTLER, J., COLLINS, R., SORLIE, P., NEATON, J., ABBOTT, R., GODWIN, J., DYER, A., STAMLER, J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. **Lancet**, London, v.335, p.765-774, 1990.

MASUGI, F., OGIHARA, T., HASHIZUME, K., HASEGAWA, T., SAKAGUCHI, X., KUMAHARA Y. Changes in plasma lipids and uric acid with sodium loading and sodium depletion in patients with hypertension. **J. Hum. Hypertens.**, Basingstoke, v.1, p.293-298, 1988.

MELAND, E., LAERUM, E., AAKVAAG, A., ULVIK, R.J., HOSTMARK, A.T. Salt restriction: effects on lipids and insulin production in hypertensive patients. **Scand J Clin Lab Invest**, Oslo, v.57, p.501-506, 1997.

MELANDER, O., GROOP, L., HULTHÉN, L. Effect of salt on insulin sensitivity differs according to gender and degree of salt sensitivity. **Hypertension**, Dallas, v.35, p.827-831, 2000.

MICHELINE, L.C. Regulação da pressão arterial: mecanismos neuro-humorais. IN:Margarida de Mello Aires. **Fisiologia**. 2ª ed., 1999. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. p.474-488.

MICHELINE, L.C., FRANCHINI, K.G. Regulação a longo prazo da pressão arterial. IN:Margarida de Mello Aires. **Fisiologia**. 2ª ed., 1999. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. p.489-495.

MIESENBOCK, G., PATSCH, J.R. Postprandial hyperlipidemia: the search for the atherogenic lipoprotein. **Curr. Opin. Lipidol.**, London, v.3, p.196-201, 1992.

MILAN, A., MULATERO, P., RABBIA, F., VEGLIO, F. Salt intake and hypertension therapy. **J. Nephrol.**, Milano, v.15, p 1-6, 2002.

NAKAJIMA, K., SAITO, T., TAMURA, A., SUZULI, M., NAKANO, T., ADACHI, M., TANAKA, A., TADA, N., NAKAMURA, H., CAMPOS, E., HAVEL, R.J. Cholesterol in remnant-like lipoproteins in human serum using monoclonal anti apo B-100 and anti apo A-1 immunoaffinity mixed gels. **Clin. Chim. Acta**, Amsterdam, v.223, p.53-71,1993

OGIHARA, T., ASANO, T., ANDO, K., CHIBA, Y., SAKODA, H., ANAI, M., SHOJIMA, N., ONO, H., ONISHI, Y., FUJISHIRO, M., KATAGIRI, H., FUKUSHIMA, Y., KIKUCHI, M., NOGUCHI, N., ABURATANI, H., KOMURO, I., FUJITA, T. Angiotensin II-Induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling. **Hypertension**, Dallas, v.40, p.872-879, 2002.

PARKER, M., PUDDEY, I.B., BEILIN, L.J., VANDONGEN, R. Two-way factorial study of alcohol and salt restriction in treated hypertensive men. **Hypertension**, Dallas, v.16, p.398-406, 1990.

PATSCH, J. R., MIESENBOCK, G., HOPFERWIESER, T., MUHLBERGER, V., KNAPP, E., DUNN, J.K., GOTTO, Jr A.M., PATSCH, W. Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in postprandial state. **Arterioscler. Thromb**, Dallas, v.12, p.1336-1345, 1992.

PEARSON, T A., BLAIR, S. N., DANIELS, S.R., ECKEL, R.H., FAIR, J.M. FORTAMANN, S.P., FRANKLIN, B.A., GOLSTEIN, L.B., GREENLAND, P., GRUNDY, S.M., HONG, Y., MILLER, N.H., LAUER, R.M. OCKENE, I. S., SACCO, R.L., SLLIS, J.F. SMITH S.C., STONE N.J., TAUBERT K.A. AHA Guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. **Circulation**, Dallas, v. 106, p. 388-391, 2002.

PERRET B., MABILIE L., MARTINEZ L., TERCÉ F., BARBARAS R., COLLET X. Hepatic lipase; structure/function relationship, synthesis, and regulation. **J. Lipid. Res.**, Bethesda, v.43, p.1163-1169, 2002

REAVEN G.M. Insulin Resistance, hyperinsulinemia, and hypertriglyceridemia in the etiology and clinical course of hypertension. **Am J Med**, New York, v.90, p.7s-12s, 1991.

ROBERTSON J.I.S. Dietary salt and hypertension: a scientific issue or a matter of faith? **J. Eval. Clin. Pract.**, Oxford, v.9, p.1-22, 2003.

ROS E. Intestinal absorption of triglyceride and cholesterol. Dietary and pharmacological inhibition to reduce cardiovascular risk. **Atherosclerosis**, Shannon, v. 151, p.357-379, 2000.

RUPPER M., DIEHL J., KOLLOCH R., OVERLACK A., KRAFT K., GÖBEL B., HITTEL N., STUMPE K. O. Short-term dietary sodium restriction increases serum lipids and insulin in salt-sensitive and salt-resistant normotensive adults. **Klin. Wochenschr.**, Berlin, v.69, p.51s-57s, 1991.

RUPPER M., OVERLACK A., KOLLOCH R., KRAFT K., GÖBEL B., STUMPE K. O. Neurohormonal and metabolic effects of severe and moderate salt restriction in non-obese normotensive adults. **J. Hypertens.**, London, v.11, p.743-749, 1993.

SCHMITZ G., LANGMANN T. Structure, function and regulation of the ABC1 gene product. **Curr. Opin. Lipidol.**, London, v.12, p.129-140, 2001.

SCIARRONE S.E.G., BEILIN L.J., ROUSE I.L., ROGERS P. A factorial study of salt restriction and a low-fat/high-fiber diet in hypertensive subjects. **J. Hypertens.**, London, v.10: p.287-298, 1992.

SHARMA A.M., ARNTZ H.-R., KRIBBEN A., SHATTERFROH S., DISTLER A. Dietary sodium restriction: adverse effect on plasma lipids. **Klin. Wochenschr.**, Berlin, v.68, p.664-668, 1990.

SHARMA A.M., SCHATTENFROH S., KRIBBEN A., DISTLER A. Reliability of salt-sensitivity testing in normotensive subjects. **Klin Wochenschr**, Berlin, v.67, p.632-634, 1989.

SHARRETT A.R., HEISS G., CHAMBLESS L.E., BOERWINKLE E., COADY S.A., FOLSOM A.R., PATSCH W. Metabolic and lifestyle determinants of postprandial lipemia differ from those fasting triglycerides. The

atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, Dallas, v.21, p.275-281, 2001.

de la SIERRA A., del Mar LLUCH M., COCA A., AGUILERA M.T., GINER V., BRACULAT E., URBANO-MÁRQUEZ A. Fluid, ionic and hormonal changes induced by high salt intake in salt-sensitive and salt-resistant hypertensive. **Clin Science**, Oxford, v.91, p.155-161, 1996.

STAESSEN J., FAGARD R., LIJNEN P., AMERY A. Body weight, sodium intake and blood pressure. **J Hypertens**, London, v.7, p.19-23, 1989.

STRANDBERG T.E., SALOMAA V.V., VANHANEN H.T., PIKÄLÄ K. Blood pressure and mortality during an up to 32-year follow-up. **J Hypertens**, London, v.19, p.35-39, 2001.

SVETKEY L.P., MOORE T.J., SIMONS-MORTON D.G., APPEL L.J., BRAY G.A., SACKS F.M., ARD J.D., MORTENSEN R.M., MITCHELL S.R., CONLIN P.R., KESARI M. Angiotensinogen genotype and blood pressure response in the dietary approaches to stop hypertension (DASH) study. **J Hypertension**, London, v.19, p.1949-1956, 2001.

SWALES J. Population advice on salt restriction: the social issues. **Am J Hypertens**, New York, v.13, p.2-7, 2000.

TALL A.R. Plasma lipid transfer proteins. **Annu. Rev. Biochem.**, Palo Alto, v.64, p. 235-257, 1995.

TASKINEN M-R. LDL-cholesterol, HDL-cholesterol or TG - Which is the culprit. **Diabetes Res. Clin. Pract.**, Shannon, v.61, p.519-526, 2003.

THUREN T. Hepatic lipase and metabolism. **Curr. Opin. Lipidol.**, London, v.11, p.277-283, 2000.

TOUMILEHTO J., JOUSILAHTI P.J., MOLTCHANOV V., TANSKANEN A., PIETIEN P., NISSINEN A. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. **Lancet**, London, v.357, p.848-851, 2001.

TRUMBO P., SCHILICKER S., YATES A.A., POOS M. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. **J. Am. Diet. Assoc.**, Chicago, v.102, p.1621-1630, 2002.

TU A-Y., NISHIDA H.I., NISHIDA T. High density lipoprotein conversion mediated by human plasma phospholipid transfer protein. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, v.268, p.23098-23105, 1993.

WARDENER H.E., MaCGREGOR G.A. Harmful effects of dietary salt in addition to hypertension. **J Hum Hypertension**, Basingstoke, v.16, p.213-223, 2002.

WARNICK G.H., BENDERSON J., ALBERS J.J. Dextran sulfate-Mg²⁺ precipitation procedure for quantitation of high-density-lipoprotein cholesterol. **Clin. Chem.**, Wiston-Salem, v.28, p1379-1388, 1982.

WEINBERGER M.H., MILLER J.Z., FUFT F.C., GRIM C.E., FINEBERG N. S. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. **Hypertension**, Dallas, v.8, p.II-127-II 134, 1986.

WETTERAU J.R., AGGERBECK L.P., BOUMA M.-E., EISENBERG C., MUNCK A., HERMIER M., SCHMITZ J., GAY G., RADER D. J., GREGG R.E. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. **Science**, Washinton,DC, v.258, p.999-1001, 1992.

WHELTON P.K., APPEL L.J., ESPELAND M.A., APPLGATE W.B., ETTINGER W.H. Jr, KOSTIS, J.B., KUMANYIKA S., LACY C.R. JOHNSON K., FOLMAR S., CUTLER J.A. Sodium reduction and weight loss in the

treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. **JAMA**, Chicago, v.279, p.839-846, 1998.

YAO, Z., McLEOD, R.S. Synthesis and secretion of hepatic apolipoprotein B-containing lipoproteins. **Biochim. Biophys. Acta**, Amsterdam, v.1212, p. 152-166, 1994.

ANEXOS

ANEXO I

Dados clínicos dos pacientes na admissão para o protocolo

Pacientes	Sexo	Idade (anos)	Peso (kg)	Estatura (m)	IMC (kg/m ²)
HAS	M	59	89,2	1,75	29,4
WEO	M	62	67,6	1,66	24,5
NMCP	F	57	68,5	1,53	29,3
AMS	F	57	66,2	1,52	28,6
FCV	F	41	80,5	1,67	28,8
BAS	F	57	62,2	1,52	26,9
RTS	F	67	59,9	1,50	26,7
LPS	F	41	74,0	1,62	28,2
GMCS	F	65	56,5	1,47	26,5
ATF	M	52	82,8	1,71	28,5
MVSS	F	50	62,2	1,49	28,0
MRCG	F	44	54,4	1,49	24,5
MLMA	F	62	65,2	1,49	29,6
AH	F	64	53,8	1,45	25,7
FMJ	F	51	54,7	1,52	24,0
JMS	F	60	62,4	1,54	24,8
NJP	F	64	60,5	1,53	25,8
NCFM	F	50	49	1,56	20,4
ANG	F	44	63,1	1,62	24,1
OAM	M	53	75,2	1,65	27,9

ANEXO II

Termo de Consentimento

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE

.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M F
DATA NASCIMENTO: / /
ENDEREÇO..... Nº..... APTO:
BAIRRO: CIDADE :
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :..... SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.: / /
ENDEREÇO: Nº ... APTO:.....
BAIRRO:..... CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

"Influência da Dieta Carente em Sal Sobre os Fatores de Risco para Aterosclerose Medidos em Jejum e na Fase Alimentar".

2. PESQUISADOR: Prof. Dr. Eder Carlos Rocha Quintão

CARGO/FUNÇÃO: Professor Titular INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 8716

UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Endocrinologia e Metabologia - D. C. M. - I

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 08 semanas

III –REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNADO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo;

1. Solicitamos a sua participação neste estudo, que tem como objetivo, avaliar se a dieta com pouco sal em pacientes com pressão alta, é capaz de mudar o comportamento das gorduras no plasma, tanto em jejum quanto após alimentação em pacientes com pressão alta leve/moderada, além da influência desta dieta com pouco sal em pacientes com pressão alta sobre outros fatores do organismo como insulina, renina, angiotensina II, noradrenalina (hormônios).

2. Serão necessárias 7 consultas médicas, nas quais serão realizados o histórico médico, exame físico, medida de altura e do peso corporal, da frequência cardíaca e da pressão arterial. Será coletado sangue em jejum para dosagem laboratorial na consulta inicial. Após 4 semanas, o paciente será submetido à monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), em que um aparelho automático realizará medidas da pressão arterial num intervalo de 15 minutos durante o dia e de 20 minutos durante a noite, com duração total de 24h. Após a realização da MAPA, ao confirmar-se que o paciente em pressão alta leve/moderada, o paciente receberá dietas uma vez por semana, para proverem 3 refeições diárias durante 2 semanas com pouco sal, com o objetivo de reduzir a pressão arterial. Ao final de cada período de dieta será repetida a MAPA e o paciente colherá uma amostra de diurese de 24 horas para dosagem laboratorial. No último dia de cada período de 2 semanas, será coletado exame de sangue em jejum após uma hora de repouso e após ingerir 60 g de creme de leite/m² de superfície corpórea. O paciente permanecerá em repouso e será coletado sangue a cada 2 horas, durante o período de 8 horas. Durante todo o período do estudo serão fornecidos comprimidos de placebo, ou seja, comprimidos sem medicamento ativo, para que não haja influência da medicação nos resultados laboratoriais e/ou nível pressórico.

3. Os riscos esperados são mínimos, uma vez que o paciente pertence ao grupo de pacientes com pressão alta leve/moderada, mas o paciente poderá sentir algum desconforto durante a medida da pressão arterial, dor, vermelhidão ou inchaço no membro em que será realizada a monitorização ambulatorial da pressão arterial. As coletas de sangue poderão ocasionar dor e hematoma local. Durante todo o período do estudo será utilizado placebo, comprimidos sem medicamento ativo, portanto, haverá o risco de elevação da pressão arterial acima dos limites desejáveis, uma vez que o paciente pertence ao grupo de hipertensos leves/moderados o risco é mínimo. Caso isto ocorra, ele será retirado do estudo e receberá a prescrição da medicação adequada. Caso o paciente sinta qualquer desconforto ou tenha qualquer dúvida, ele poderá procurar os médicos responsáveis pela pesquisa.

4. O paciente terá o benefício do maior conhecimento sobre seus próprios níveis de pressão arterial e dos níveis de gorduras em seu sangue, além de todos os procedimentos serem gratuitos.

5. Se o paciente não participar deste estudo, ou se seu médico não o considera adequado para participar o paciente receberá a prescrição de outro tratamento para controlar a pressão arterial a critério médico.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA;

1. acesso a qualquer tempo, as informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados a pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

1. Dr. Eder Quintão: Lab. de Lípidos - Av. Dr. Arnaldo 455 s/3317 Fone: 3062 1255
2. Dr Décio Mion Jr: Unidade de Hipertensão Arterial, Disciplina de Nefrologia - HC-FMUSP. Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, n255, 7º andar, s/3317 Fone: 3066 7263

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII. CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIMENTO

Declaro que, após ter sido convenientemente esclarecido pelo pesquisador, e ter entendimento o que me foi explicado consinto em participar do presente; Protocolo de Pesquisa

São Paulo, ____ de _____ de _____

assinatura do sujeito ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ATUALIZAÇÃO DOS DADOS DO PROTOCOLO

III - Registro das explicações do pesquisador ao paciente ou seu representante legal sobre a pesquisa, consignando:

Item 2. Serão necessárias 7 consultas médicas, nas quais serão realizados o histórico médico, exame físico, medida de altura e do peso corporal, da frequência cardíaca e da pressão arterial. Será coletado sangue em jejum para dosagem laboratorial na consulta inicial. Após 4 semanas, o paciente será submetido à monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), em que um aparelho automático realizará medidas da pressão arterial num intervalo de 15 minutos durante o dia e de 20 minutos durante a noite, com duração total de 24h. Após a realização da MAPA, ao confirmar-se que o paciente em pressão alta leve/moderada, o paciente receberá dietas uma vez por semana, para proverem 2 refeições diárias durante 1 semana com quantidade normal de sal e 3 semanas com pouco sal, com o objetivo de reduzir a pressão arterial. Ao final de cada período de dieta será repetida a MAPA e o paciente colherá uma amostra de diurese de 24 horas para dosagem laboratorial. No último dia de cada período, será coletado exame de sangue em jejum após 30 minutos de repouso e após ingerir 40 g de gordura na forma de leite para fins específicos /m² de superfície corpórea. O paciente permanecerá em repouso e será coletado sangue a cada 2 horas, durante o período de 10 horas. Durante todo o período do estudo serão fornecidos comprimidos de placebo, ou seja, comprimidos sem medicamento ativo, para que não haja influência da medicação nos resultados laboratoriais e/ou nível pressórico.

ANEXOIII

Exemplo da alimentação de um dia

Alimento	quantidade (g)	proteína (g)	lipídio (g)	carboidrato (g)
leite integral	200,0	6,2	6,0	9,8
pão	50,0	4,7	1,0	28,6
geléia	20,0	0,12	0,02	14,0
margarina	20,0	0,12	16,2	0,08
açúcar	5,0	0	0	5,0
banana	100,0	2,2	0,2	26,6
arroz	200,0	4,0	0,2	48,4
feijão	140,0	10,9	0,8	29,6
almôndega	100,0	26,0	7,6	1,9
repolho gratinado	120,0	1,2	0	6,0
tomate	50,0	9,5	0,15	2,3
laranja	200,0	0,16	0,4	21,0
arroz	200,0	4,0	0,2	48,4
feijão	140,0	10,9	0,8	29,6
bife rolê	120,0	19,2	3,6	3,6
purê de batata	120,0	2,26	5,08	20,0
alface	10,0	2,0	0,1	2,3
maçã	100,0	0,2	0,36	15,2
óleo soja	25,0	0	25,0	0
Total do dia	1920	103,6	67,7	312,3
Kcal	2273	414,4	609,3	1249
Porcentagem por Caloria		18%	27%	55%

Fonte: Programa de Apoio à Nutrição (CIS-EPM, versão 2.5)
IBGE. Tabela de Composição de Alimentos. 4ª. Ed. IBGE, 1996.

ANEXO IV

Composição da dieta comercial utilizada no TSOG – Pulmocare

Distribuição Calórica: Proteína 16,7%, gordura 55,2%, carboidrato 28,1%

Densidade Calórica: 1,5 Kcal/mL

Nutrientes por 100 mL: proteína 6,26g, gordura 9,34g, carboidrato 10,2g, água 77,8g, taurina 15,2mg, L-carnitina 15,2mg.

Ingredientes: água, caseinato de sódio, óleo de canola, sacarose, maltodextrina, óleo de coco fracionado (triglicérides de cadeia média), óleo de milho, caseinato de cálcio, óleo de girassol altamente oléico ou óleo de açafrão altamente oléico, cloreto de magnésio, fosfato de cálcio tribásico, citrato de potássio, citrato de sódio, fosfato de potássio dibásico, cloreto de colina, ácido ascórbico, taurina, L-carnitina, óleo de coco, cloreto de sódio, sulfato de zinco, acetado de d- α -tocoferol, sulfato ferroso, niacinamida, d-pantotenato de cálcio, glicose, ácido cítrico, sulfato de manganês, sulfato cúprico, cloridrato de tiamina, cloridrato de piridoxina, riboflavina, beta-caroteno, palmitato de vitamina A, ácido fólico, biotina, cloreto de cromo, molibdato de sódio, iodeto de potássio, selenito de sódio, filoquinona, cianocobalamina e vitamina D₂.

LIV.	<u>Deceus do Anten</u>
N. E.	<u>—</u>
DATA	<u>19/04/04</u>
PREÇO	<u>—</u>
TOMBAMENTO	<u>22104104</u>

f: 17827

BIBLIOTECA
Faculdade de Ciências Farmacêu
Universidade de São Paulo

Data:	<u>19/04/04</u>
Lilacs:	<u>—</u>
Dedalus:	<u>1373298</u>
MFN:	<u>26429</u>
Terminal:	<u>OK</u>