

# FUNDAÇÃO HERBARIUM DE SAÚDE E PESQUISA

## ASSOCIAÇÃO ARGENTINA DE FITOMEDICINA

### CURSO DE EXTENSÃO EM FITOMEDICINA

#### PROJETO APLICATIVO PARA O CURSO EXTENSÃO EM FITOMEDICINA

Autor: Arnaldo de Souza

Orientador: Cristina Beerends

Coordenador do Curso: Jorge Alonso

Título: Ação da Suplementação de agente fitoterápico, *Crataegus oxyacantha* (*C. leviatã*, *C. monogyna*) nos níveis de Pressão Arterial de pacientes portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica Primária Crônica de caráter leve e moderado.

#### **I) Introdução:**

O fundamento da arte médica, dizia Hipócrates, é exercitar o domínio absoluto do método de indagação. O principal problema na aplicação desse princípio básico é que, qualquer que seja o método (seja para diagnóstico, seja para terapia), deveria ser adequado ao objeto que se pesquisa e com o qual se quer de uma forma ou de outra, interferir. Se quisermos pesquisar os ribossomos, será necessário um microscópio eletrônico; se quisermos pesquisar os batimentos cardíacos, utilizaremos um estetoscópio ou um eletrocardiograma; se quisermos diagnosticar a existência de

diabetes, provavelmente examinaremos a urina ou, de alguma forma, recorreremos ao laboratório, e assim por diante.

Em síntese: o método de pesquisa deve buscar sempre ser adequado ao que se quer pesquisar. Só assim temos a possibilidade de chegar a uma precisão no diagnóstico e uma terapêutica eficaz. Tudo isso persegue uma determinada lógica e na realidade é o que se faz na medicina moderna (de forma compatível com os recursos disponíveis); para cada problema, uma abordagem a mais adequada possível, tanto em termos tecnológicos, de diagnóstico, como terapêuticos. Porém, existe um aspecto fundamental que não podemos deixar de lado neste contexto: como tem sido ao longo do tempo amplamente demonstrado, as doenças reais, na maioria dos casos, são fenômenos dinâmicos e complexos, e, como consequência, o progresso da medicina está intimamente ligado ‘a pesquisa contínua de teorias e metodologias adequadas a esse tipo de complexidade. Nessa questão existem sempre muitos caminhos a serem percorridos ainda, tanto no plano teórico como nas aplicações cotidianas, sejam ‘a beira do leito, ou nos ambulatórios, com os pacientes.

A cura eficaz e duradoura das doenças crônicas, ou pelo menos a interrupção da evolução negativa e o controle clínico das mesmas, continua sendo o grande desafio da medicina, já que a cura verdadeira dispensaria o uso de medicação pelo paciente durante toda a vida (como no caso da hipertensão arterial, dos distúrbios psiquiátricos, etc.). Os maiores objetivos da medicina deveriam ser: ajudar as pessoas a cuidar da saúde e impedir o aparecimento das enfermidades, assim como, diagnosticarem e curá-las o mais precocemente possível. A fitoterapia, a nosso ver, surge como um modelo médico terapêutico referencial de ajuda e sinergia, tendo em vista as observações clínicas e os avanços experimentais, permitindo-nos obter bons resultados clínico-terapêuticos, com redução de drogas sintéticas e mudança de paradigmas existenciais numa perspectiva mais ampla e equânime. O conceito de fitoterapia e a reflexão sobre a eficácia das plantas medicinais, a teoria dos radicais livres, a nutrição celular, o comportamento proteômico e molecular no ser humano em sua mais ínfima intimidade, possui como consequência lógica uma abordagem dinâmica mais ampla do conceito e prática do que seja prevenção e terapia.

Neste trabalho, não pretendemos fornecer conclusões definitivas ou ensinamentos práticos sobre diferenciados métodos terapêuticos e sim buscar obter informações básicas sobre a utilidade que algumas abordagens bioquímicas com fitoterápicos podem possuir e se traduzir em opção terapêutica, coadjuvante e sinérgica, eficaz e fisiológica, portanto coerente com os princípios aqui expostos, para uma cada vez maior mudança no olhar médico sobre o terreno biológico em que se constitui o ser humano e suas inter-relações com as doenças, seus métodos de tratamento e suas alternativas preventivas.

Compilando evidências experimentais, encontramos elementos indicativos que nos levam a crer em um papel importante das espécies reativas de oxigênio na fisiopatologia e no desenvolvimento da hipertensão arterial. Parece que isso se deve, em grande parte, ao excesso de Oxigênio singlet, em função do stress oxidativo, e do decréscimo da biodisponibilidade do óxido nítrico na vasculatura, nos rins, e para a mediação das espécies reativas de oxigênio no remodelamento cardiovascular.

Em pacientes hipertensos, existem marcadores bioquímicos de elevação do stress oxidativo sistêmico. O tratamento com agentes fitoterápicos que contenham ação antioxidante, vasodilatadora, espasmo lítica vascular e sedativa com inibição do tônus simpático, como o *Crataegus oxyacantha*, pode incrementar a função renal e vascular, regredir a remodelação cardiovascular e reduzir os níveis de pressão arterial.

Sendo assim, visamos nesse projeto aplicativo observar a evolução clínica de pacientes sabidamente hipertensos, de grau leve a moderado, em curso de tratamento clássico, com a suplementação de *Crataegus oxyacantha*, e sua comparação evolutiva com pacientes com mesmo perfil clínico, mas que seguiram apenas com o tratamento farmacológico clássico.

Realizando uma revisão da literatura, encontramos um panorama bastante diverso em relação aos resultados obtidos. Em alguns casos, respostas positivas e promissoras, em outros nem tanto. Porém, em todo material pesquisado, em que pese à divergência de resultados, existe consenso sobre a presença de ação direta no aparelho cardiovascular do princípio ativo do *Crataegus* bem como sua indicação em formulações padronizadas, especialmente na Europa, onde a prática fitoterápica já evidencia um

maior caminho percorrido e mais expressivo adesão, tanto da população em geral, como demanda de busca, como da comunidade médica, como produtora cultural da oferta terapêutica, visando atuar sobre as mais diversas afecções cardiovasculares, inclusive a hipertensão arterial, tema central de nosso estudo.

Utilizamos como base de dados para a pesquisa de revisão bibliográfica, a BI Reme e o capítulo de hipertensão da American Heart Association. Tal revisão embora não muito grande, revelou um número significativo de trabalhos e uma grande diversidade no universo, discussão teórica e resultados obtidos, o que nos permitirá realizar uma reflexão teórica consistente para respaldar nossas observações, seja no plano conceitual do marco teórico referencial, seja no plano da aplicabilidade clínica dos conceitos oriundos dessa observação.

## **(II) Justificativa:**

Buscar esclarecer o papel de um agente fitoterápico, *Crataegus oxyacantha* na prática clínica do tratamento de pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica, tendo em vista a comprovada observação da presença de ações farmacológicas terapêuticas efetivas que se coadunam com os efeitos desejados para obtermos o controle dos níveis de pressão arterial, em pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica de caráter primário, portanto de origem multifatorial.

## **(III) Objetivos Gerais**

Avaliar o efeito da suplementação de *Crataegus oxyacantha* nos pacientes portadores de hipertensão arterial sistêmica crônica, de caráter leve e moderado já em curso de tratamento farmacológico clássico.

## **IV) Objetivos específicos:**

Avaliar a possibilidade da contribuição no tratamento de pacientes hipertensos, já em curso de tratamento farmacológico clássico, da suplementação de agente fitoterápico específico, *Crataegus oxyacantha* visando melhora no controle

clínico da enfermidade e possível maior proteção na evolução de lesões em órgãos alvo clássicos de tal patologia.

#### **V) Material e métodos:**

Foram selecionados 30 pacientes, 15 homens e 15 mulheres, com idade entre 38 e 67 anos, todos portadores de hipertensão arterial sistêmica primária crônica, de caráter leve e moderado, oriundo do acompanhamento ambulatorial em nosso consultório médico, acompanhados e avaliados no período entre fevereiro e outubro de 2007.

Os pacientes estavam em uso de diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, inibidores de enzima conversora de renina em angiotensina, inibidores do receptor de angiotensina dois (ATII) e antagonista do cálcio.

Dos trinta pacientes, separamos de forma aleatória, dois grupos de quinze, e o primeiro grupo passou a receber a suplementação de *Crataegus oxyacantha* (Extrato seco padronizado) a 150mg 2x ao dia, perfazendo um total de 300mg ao dia, enquanto o outro grupo, de quinze pacientes, manteve o tratamento farmacológico que estava em uso.

Foram realizados exames de monitoração ambulatorial de pressão arterial (MAPA) de 24 horas em todos os 30 pacientes, no início da observação e após noventa dias do início da suplementação.

Foram comparados os resultados obtidos no MAPA realizado no momento inicial e após noventa dias, portanto com os pacientes em uso de *C. oxyacantha*, entre os próprios pacientes que compuseram cada um dos dois grupos observados, utilizando nos parâmetros de comparação, a média obtida nos parâmetros analisados em cada grupo e sua comparação com os resultados evidenciados no início da monitoração e noventa dias após o início do ensaio.

Foram enfim apresentados os resultados com as observações práticas do estudo e suas possíveis reflexões teóricas.

Todos os pacientes foram esclarecidos sobre suas participações no presente estudo, bem como assinaram o termo de consentimento informado para a sua realização.

#### **(VI) Alguns tópicos teóricos:**

A hipertensão arterial é uma condição na qual existe um aumento da resistência arterial periférica, com diminuição do diâmetro dos vasos e para a qual o coração tem que trabalhar com uma pressão maior no sentido de vencer essa barreira e produzir a adequada perfusão tecidual de sangue para todo o organismo.

Em termos físicos, a pressão arterial é conferida pelo produto entre débito cardíaco e resistência arterial periférica, sendo o débito cardíaco resultado da multiplicação entre o volume sistólico e a frequência cardíaca, enquanto a resistência arterial periférica, modulada pelo tônus vasomotor e pela capacidade de relaxamento endotelial, que por sua vez depende da produção de óxido nítrico, fator de relaxamento endotelial, e da integridade endotelial, dentre outras variáveis de importância coadjuvante. Sendo assim, alterações que possam modificar o débito cardíaco, seja na frequência, seja no volume sistólico, também podem levar a elevação dos níveis pressóricos, o que confere caráter multifatorial a essa doença em sua forma primária, que representa 95% dos casos existentes dessa patologia. Os outros 5% são representados pela forma secundária da doença, na qual se identifica um agente causal específico, em geral pela presença de doenças renais, estenoses arteriais disfunções tireoidianas, alterações do músculo cardíaco, tumores como o feocromocitoma e outras de menor e residual incidência.

A OMS refere que a doença cardiovascular é a primeira causa relacionada de morte na sociedade ocidental. A hipertensão arterial é uma das três principais doenças responsáveis por essa ocorrência. Espera-se que o controle das cifras da pressão arterial possa ser responsável pela redução de 30 a 50 % da taxa de doença cardiovascular. Assim todos os conhecimentos gerados para melhor identificar os seus portadores, que intensifiquem o resultado do tratamento e estimulem a adesão à terapia proposta, irão resultar em menor número de pacientes que tenderão a evoluir para as complicações referentes a coração, rins, encéfalo, e vasos.

Sendo um importante fator de risco para complicações cardiovasculares, tais como a doença arterial coronariana e o acidente vascular cerebral, as relações de risco da pressão arterial sistólica e diastólica são consideradas contínuas, graduais, fortes e independentes de outros fatores de risco. Entretanto as medidas da Pressão Arterial Sistólica e da Pressão Arterial Diastólica estão associadas ao componente fixo do perfil da curva de pressão arterial. O componente pulsátil da curva depende da rigidez arterial dos grandes vasos arteriais e das reflexões da onda.

Recentemente diversos estudos epidemiológicos relataram que a pressão de pulso, a diferença entre a Pressão Arterial Sistólica e a Pressão Arterial Diastólica constituem preditores úteis de doença arterial coronariana ou doença cardiovascular total, sobretudo em pessoas de meia idade ou idosa. A pressão de pulso é consequência do caráter episódico da contração cardíaca, bem como da estrutura e da função da circulação arterial, ou seja, da integridade anatômico-funcional do endotélio. Assim, embora o débito cardíaco e a resistência arterial periférica total descrevam apropriadamente a Pressão Arterial Média, as origens da Pressão de Pulso são mais complexas. Ela depende da ejeção ventricular e das propriedades do endotélio, que por sua vez são decisivamente influenciados pelo stress oxidativo e variações na produção e concentração da enzima óxido nítrico sintase, alterando-se assim a distensibilidade e a transmissão do sistema arterial.

Em nosso estudo, dentro do MAPA, escolhemos como parâmetros de comparação para nosso estudo aqueles definidos pelas diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia como sendo os de melhor reprodutibilidade do método; assim os níveis médios tensionais, as cargas pressóricas e o descenso fisiológico do sono, foram os escolhidos para balizar a análise comparativa de nosso projeto aplicativo. Falaremos um pouco deles a seguir.

Dentre os parâmetros obtidos pelo MAPA, os níveis médios de pressão arterial são os melhores dados a serem analisados, por apresentarem maiores índices de correlação com diagnóstico, lesão em órgãos alvo e prognóstico cardiovascular, tendo sido o único parâmetro relacionado à mortalidade. A análise dos períodos de 24

horas, vigília e sono são considerados essenciais para avaliação das médias de pressão (Grau de recomendação IIA-Nível de evidência B).

A semelhança da medida ocasional da pressão arterial, os critérios de normalidade dos valores de pressão no MAPA são arbitrários. É importante também salientar que ainda não existem estudos longitudinais com o uso do MAPA na população brasileira, e que neste método as médias sistólicas e diastólicas obtidas durante a vigília são em geral menores do que as obtidas pelas medidas casuais.

Embora tenha definição proposta desde 1998 como sendo a porcentagem de medidas acima dos valores de referência, este critério suporta várias críticas. Dentre elas, uma das mais consistentes está relacionada ao fato de que o mesmo valor de cargas pressóricas pode significar diferentes comportamentos estimados pelas médias de pressão.

Mesmo havendo documentação sobre a relação direta entre valores de cargas, especialmente quando acima de 50%, e lesões em órgãos-alvo, há a tendência, nas mais recentes diretrizes, de não se considerarem na interpretação clínica, como fator preponderante, os valores de carga pressórica, embora sejam muito úteis como elementos coadjuvantes, e mais ainda em termos comparativos entre dois exames do mesmo paciente.

Quanto às áreas sobre curvas, embora haja sugestões de utilidade no cálculo das mesmas no comportamento da pressão, ainda há necessidade de estudos comprovando a sua aplicação.

Usualmente, encontra-se descenso da pressão sistólica e diastólica durante o sono quando comparado ao período de vigília. Foi observado em hipertensos que descenso inferior a 10% relaciona-se a um pior prognóstico cardiovascular. Em indivíduos normotensos, a ausência de descenso da pressão arterial durante o sono também tem significado clínico confirmado.

## **VII) Discussão e Resultados**

A análise dos resultados obtidos revelou melhora em todos os parâmetros considerados no MAPA na comparação entre os pacientes no grupo que

recebeu *Crataegus oxyacantha*, com resultados médios diferenciais expressivos e significativos no que tange aos níveis médios de pressão arterial, as cargas pressóricas e ao descenso fisiológico do sono, o que não ocorreu no grupo controle, onde as variações ou foram mínimas ou não ocorreram em todas as variáveis analisadas pelo MAPA.

As Tabelas abaixo ilustram os resultados obtidos na aferição do MAPA nos dois grupos submetidos ao estudo, com os respectivos cálculos das diferenças obtidas nas variáveis escolhidas para a comparação dos resultados obtidos em nosso ensaio clínico observacional com as quais procedemos à análise conclusiva de nosso estudo. Sendo assim enquanto no grupo controle a diferença da média dos níveis de pressão sistólica (Dif.PSM) obtida foi de 3,3mmhg, no grupo tratado com a suplementação esta diferença foi de 21,2 mmhg. Já a diferença dos níveis de pressão diastólica (Dif.PDM), em média foi de 0,4mmhg no grupo controle, enquanto no grupo tratado com a suplementação esta diferença foi de 7,66mmhg. Quanto ao comportamento da carga pressórica sistólica (Dif.CPS) no período de vigília, no grupo controle obtivemos uma diferença média de 4,06 pontos percentuais, enquanto no grupo tratado tal diferença foi de 13,43 pontos percentuais. Já quanto à carga pressórica diastólica (Dif.CPD), ainda em vigília, a diferença encontrada no grupo controle foi de 0,60 pontos percentuais, enquanto no grupo tratado com a suplementação tal diferença foi de 12,54 pontos percentuais. Por fim quanto à queda fisiológica do sono (QFS), a diferença encontrada no grupo controle foi de 1,002 pontos percentuais, enquanto no grupo tratado com *C. oxyacantha* a queda elevou-se em 7,299 pontos percentuais.

#### I) Níveis de PA ao início e aos 90 dias de tratamento

## GRUPO CONTROLE

Nome	Sexo	Idade (anos)	Níveis médios de PA (mmhg)			
			Inicial		90 dias	
			Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica
MRT	M	44	139	75	135	80
TES	F	60	157	101	150	90
SMAS	M	49	131	78	125	82
LBM	M	43	115	80	120	78
JWS	M	52	120	88	122	79
RSF	M	54	156	80	140	87
WHOP	F	48	121	79	118	79
NSAF	F	70	125	68	122	87
MAS	F	69	155	78	146	84
PPR	M	61	140	84	132	78
SOM	M	54	136	85	135	80
NFS	F	57	131	74	140	83
CBSN	F	44	144	87	135	80
JTA	M	71	150	89	142	87
TMD	F	58	130	78	135	76
Média			136,67	81,6	133,13	82

## GRUPO AVALIADO

Nome	Sexo	Idade (Anos)	Níveis médios de PA (mmhg)			
			Inicial		90 dias	
			Sistólica	Diastólica	Sistólica	Diastólica
NSP	F	60	150	98	125	78
AAT	M	44	145	94	120	82
SCM	F	43	160	89	130	84
CLS	F	49	145	86	126	82
AMCS	M	57	156	87	134	87
IRA	F	46	145	84	125	82
AFS	M	74	150	85	124	78
ALS	F	78	140	92	125	82
FBS	F	76	152	80	128	70
EZ	F	67	145	84	134	82
MMS	M	56	142	86	128	80
WRD	M	67	155	90	135	86
LF	F	68	140	90	124	80
ALS	M	51	145	89	122	76
MAP	F	66	154	82	125	72
MÉDIA			148,3	87,733	127	80,0667

II) Níveis de carga pressórica e descenso fisiológico do sono ao início e aos 90 dias de tratamento

**GRUPO CONTROLE**

Nome	Sexo	Idade (anos)	Carga Pressórica Sistólica %		Carga Pressórica. Diastólica%		Descenso fisiológico do sono %	
			Inicial	90 dias	Inicial	90 dias	Inicial	90 dias
MRT	M	44	37,5	34	15,6	12,8	10,55	8,26
TES	F	60	39,4	44	36,2	32,6	0	6,4
SMAS	M	49	6,8	8,9	2,3	2,98	3,34	2,18
LBM	M	43	0	3,4	6,7	8,78	2,06	3,78
JWS	M	52	2,6	1,6	43,6	39,7	8,94	8,48
RSF	M	54	95	80	13	16,5	9,27	10,35
WHOP	F	48	2,2	7,5	13	12,7	3,4	4,7
NSAF	F	70	6,7	6,3	6,7	7,9	0	2,9
MAS	F	69	83,3	56,2	4,8	7,4	0	3,9
PPR	M	61	64	48	31	31	4,8	7,2
SOM	M	54	17,9	15,4	6,4	2,9	5,5	6,4
NFS	F	57	12,5	10,9	0	4,2	8,2	8,2
CBSN	F	44	50	43	37,5	32,7	3,5	3,05
JTA	M	71	62	60	45	36,9	1,6	2,2
TMD	F	58	3,7	3,4	0	3,6	12,4	10,6
Média			32,24	28,17333333	17,45333333	16,844	4,904	5,906666667

**GRUPO AVALIADO**

Nome	Sexo	Idade (anos)	Carga Pressórica Sistólica %		Carga Pressórica. Diastólica%		Descenso fisiológico do sono %	
			Inicial	90 dias	Inicial	90 dias	Inicial	90 dias
MRT	M	44	37,5	34	15,6	12,8	10,55	8,26
TES	F	60	39,4	44	36,2	32,6	0	6,4
SMAS	M	49	6,8	8,9	2,3	2,98	3,34	2,18
LBM	M	43	0	3,4	6,7	8,78	2,06	3,78
JWS	M	52	2,6	1,6	43,6	39,7	8,94	8,48
RSF	M	54	95	80	13	16,5	9,27	10,35
WHOP	F	48	2,2	7,5	13	12,7	3,4	4,7
NSAF	F	70	6,7	6,3	6,7	7,9	0	2,9
MAS	F	69	83,3	56,2	4,8	7,4	0	3,9
PPR	M	61	64	48	31	31	4,8	7,2
SOM	M	54	17,9	15,4	6,4	2,9	5,5	6,4
NFS	F	57	12,5	10,9	0	4,2	8,2	8,2
CBSN	F	44	50	43	37,5	32,7	3,5	3,05
JTA	M	71	62	60	45	36,9	1,6	2,2
TMD	F	58	3,7	3,4	0	3,6	12,4	10,6
Média			32,24	28,17333333	17,45333333	16,844	4,904	5,906666667

## **(VIII) Conclusão**

Tendo por base os resultados obtidos, em que pese o caráter mínimo da amostra e as limitações inerentes ao tamanho da mesma, pode-se afirmar com grande margem de certeza baseada no método científico, que a administração de Extrato seco de *Crataegus oxyacantha* na dose de 300mg diários, divididos em tomadas, teve papel de contribuição positiva para um melhor controle da hipertensão arterial, proteção dos órgãos alvos e possível redução das doses e posologia dos medicamentos classicamente utilizados que, pelo caráter crônico de sua aplicação, não estão livres de efeitos colaterais, de resto possivelmente evitáveis pela estratégia suplementar proposta, com contribuição enfim, definitivamente positiva para uma melhor qualidade de vida desses pacientes e uma mudança no curso natural evolutivo da doença em questão.

É certo também que outros estudos deverão ser realizados, com maior número de pacientes e análises estatísticas mais bem elaboradas para que tenhamos maior segurança na utilização do arsenal terapêutico previsto na fitoterapia em geral e com o *C. oxyacantha* em particular na hipertensão arterial e demais condições clínicas em que tenha sua indicação aventada.

## **Bibliografia**

- 1) Bellavite Paollo : Medicina biodinâmica: A força vital, suas patologias e suas terapias: tradução e coordenação da edição em português: Graciela Alicia Martinez Carrizo- Campinas, SP: Papyrus,2002.
- 2) Alonso J.R. Tratado de Fitofármacos y Nutraceuticos Rosário, Argentina : Corpus Libros , 2004 1360p.
- 3) Charles W. Fetrow , PharmD & Juan R. Avila, PharmD: Professional's Handbook of complementary & alternative Medicines Rio de Janeiro , Brasil : Ed Guanabara Koogan 2000 Tradução de Patrícia Josephine Voeux 743p.
- 4) Décio Mion Junior, Fernando Nobre, Wille Oigman: MAPA; Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial- São Paulo; Editora Atheneu, 1995.
- 5) Luiz Aparecido Bortolotto e Michel E. Safar, Instituto do Coração do Hospital das Clínicas- FMUSP – São Paulo e Diagnosis Center, Hotel-Dieu Hospital –

Paris, França/ Arquivos Brasileiros de Cardiologia Volume 86, nº 3, Março 2006 pp 166-9

- 6) Zhihong Yang, MD & Xiu-Fen Ming, MD, PhD, Vascular Biology Laboratory, Department of Medicine, Division of Physiology, University of Fribourg, Switzerland, Clinical Medicine & research Volume 4, nº 1: 53-65.
- 7) Carvalho , J.C.T : Fitoterápicos antiinflamatórios : aspectos químicos , farmacológicos e aplicações terapêuticas , Ribeirão Preto- SP Brasil Tecmedd 2004 480p.
- 8) Decio Mion Jr et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão e Sociedade Brasileira de Nefrologia, Mogi das Cruzes, SP., IV Diretriz para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia - SBC- 2005;85:01-18.
- 9) W. Stephen Waring, Judith Goudsmit, John Marwick, David J. Webb, and Simon R. J. Maxwell: Clinical Pharmacology Unit and research Center, The University of Edinburgh, Scotland, United Kingdom: Acute Caffeine Intake Influences Central More Than Peripheral Blood Pressure in Young Adults: American Journal of Hypertension 2003; 16:919-924
- 10) Joseph Loscalzo: Whitaker Cardiovascular Institute and Evans Department of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston MA 02118: Journal of Nutrition 134: 2798S-2800S, 2004
- 11) Dimitris Tousoulis ET. Al.: Cardiology Unit, Hippokration Hospital, Athens University Medical School, 69 S. Karagiorga 16675 Glifada, Athens, Greece: Atherosclerosis 170 ( 2003) 261-267
- 12) Mário B. Wagner: Departamento de Medicina social, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul: Aspectos básicos da descrição e sumarização de informações em medicina: Jornal de Pediatria, (Rio de Janeiro), 1998; 74(1): 71-76.
- 13) José Paulo Drumonnd e Eliéser Silva: Medicina Baseada em Evidências, novo Paradigma Assistencial e Pedagógico- Atheneu – SP-RJ-BH 1998; 00-158
- 14) Sevasty Gomes Donsouzis: Departamento de pós graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFRJ- Instituto Estadual de Cardiologia Aloísio de Castro: Hipertensão em pacientes diabéticos-Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica; Volume 2 nº 5 , setembro: 2004 ; 150-

- 15) Pietro Delva- Department of Biomedical and Surgical Sciences, University of Verona, Policlinico G.B. Rossi, Verona 37134, Italy-Molecular Aspects of Medicine 24(2003)
- 16) x CS, reactive oxygen species: roles in blood pressure and kidney function. Curr. Hypertension Rep. 2002;4:160-176
- 17) Wilcox . C. improves endothelial dysfunction in chronic smokers. Circulation 1996;94:6-9
- 18) Neunteufl T, Priglinger U, Eher S, et al. Effects of vitamin E on chronic and acute endothelial dysfunction in smokers. J Am Coll Cardiol 2000;35:277-83
- 19) Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidant and atherosclerotic heart disease. New Engl. J Med 1997;337:408-16
- 20) Yang Z, Luscher TF. Vascular endothelium In: Lanzer P, Topol EJ, eds. Pan vascular medicine. Berlin- Heidelberg- New York: Springer.2002; 190-204
- 21) Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. Circulation 2003;107:2864-
- 22) Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation 2004;109: 11127-11132
- 23) P. Ferroni, S. Basili, V. Paoletti, G. Davi: Endothelial dysfunction and oxidative damage in high blood pressure: Nutrition, Metabolism et Cardiovascular Diseases (2006) 16, 222-233
- 24) Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. JAMA 2003: 17:81-6
- 25) Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. J Hypertension. 2002; 20:1671-4
- 26) Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, Donald A, Ferrannini E, Halcox J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the working group on endothelins and endothelial factors of the European Society of Hypertension 2005;23:233-46
- 27) Gokce N. L-arginina and hypertension. J Nutr 2004;134:2807S-11S.

- 28) Siani A, Pagano E, Iacone R, Iacoviello L, Scopacasa F, Strazzullo P, Blood pressure and metabolic changes during dietary L-arginine supplementation in humans. *Am. J Hypertension* 2000; 13: 547-51.
- 29) Tsikas D, Boger RH, Sandmann J, Bode-Boger SM, Frolich JC, Endogenous nitric oxide synthase inhibitors are responsible for the L-arginine paradox. *FEBS Lett* 2000; 478:1-3
- 30) Landmesser U, Hornig B, Drexler H, Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:1127-33
- 31) Tobar , Frederico e Romano, Margot: Como fazer teses em saúde pública: conselhos e idéias para formular projetos e redigir teses e informes de pesquisas: Rio de Janeiro , Editora Fiocruz , 2001: 172p.