

ARTIGO ORIGINAL

Hipertensão arterial sistêmica e perfil metabólico: revisão sistemática

Systemic arterial hypertension and metabolic profile: a systematic review

Gabriela B Souza^a, Marina Buchpiguel^a, Antonietta B Rossetto^a, Wanderley M Bernardo^b, Luiz A Bortolotto^c, Luca S Tristão^d, Guilherme Tavares^d, Edson G Lo Turco^e, Irineu F D S Massaia^a, José M Aldrighi^{f,g}



^aFaculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brasil;

^bDepartamento de Cirurgia Geral, Faculdade de Medicina de São Paulo, São Paulo, Brasil;

^cUnidade de Hipertensão, Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina de São Paulo, São Paulo, Brasil;

^dDepartamento de Medicina Baseada em Evidências, Centro Universitário Lusíada, Santos, Brasil;

^eDepartamento de Cirurgia Urológica, Seção de Reprodução Humana, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil;

^fUniversidade de Saúde Pública de São Paulo, São Paulo, Brasil;

^gDepartamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Autor correspondente
gabibsouza@hotmail.com

Manuscrito recebido: maio 2023
Manuscrito aceito: dezembro 2023
Versão online: abril 2024

ORCID authors:
Gabriela B Souza 0000-0002-0167-9479;
Marina Buchpiguel 0000-0002-9521-7549;
Antonietta B Rossetto 0009-0001-6804-3184;
Wanderley M Bernardo 0000-0002-8597-5207;
Luiz A Bortolotto 0000-0002-4865-6442;
Luca S Tristão 0000-0002-7197-0915;
Guilherme Tavares 0000-0001-6208-3743;
Edson G Lo Turco 0000-0002-3509-847X;
Irineu F D S Massaia 0000-0001-5584-9245;
José M Aldrighi 0000-0002-9521-7549;

Resumo

Introdução: a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma causa significativa de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Apesar da dificuldade de diagnóstico da HAS em estágios iniciais, a rápida detecção e manejo da HAS são essenciais na prevenção do desenvolvimento de lesões em órgãos-alvo. Tecnologias mais recentes, como a metabólica, têm se revelado alternativas promissoras para o diagnóstico de HAS.

Objetivos: o objetivo deste estudo é avaliar, por meio de uma revisão sistemática, o perfil metabólico de pacientes com e sem HAS.

Método: esta revisão seguiu as diretrizes PRISMA. Foram analisados artigos, selecionados nas bases de dados EMBASE e MEDLINE, que comparavam metabólitos entre um grupo de pacientes hipertensos e um grupo não hipertenso.

Resultados: as diferenças dos metabólitos que alcançaram significância estatística foram: a maior prevalência de lipídios e ácido lático no grupo hipertenso, bem como a redução de metionina neste mesmo grupo.

Conclusão: novas pesquisas devem ser realizadas para estabelecer qual a implicação clínica desta alteração metabólica, relacionando-a uma potencial lesão de órgão-alvo como a aterosclerose, a insuficiência renal, a retinopatia ou a hipertrofia ventricular.

Palavras-chave: hipertensão arterial sistêmica, metabólica, revisão, revisão sistemática.

Suggested citation: Souza GB, Buchpiguel M, Rossetto AB, Bernardo WM, Bortolotto LA, Tristão LS, Tavares G, Lo Turco EG, Massaia IFDS, Aldrighi JM. Systemic arterial hypertension and metabolic profile: a systematic review. *J Hum Growth Dev.* 2024; 34(1):132-140. DOI: <http://doi.org/10.36311/jhgd.v34.15780>

Síntese dos autores

Por que este estudo foi feito?

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença de alta prevalência, cujo diagnóstico precoce pode prevenir lesões à órgãos alvo e diminuir a morbidade da doença. Por isso, novas técnicas diagnósticas têm sido desenvolvidas, entre elas, o perfil metabólico. Assim, este estudo tem como objetivo revisar sistematicamente estudos que comparam os metabólitos entre um grupo de pacientes hipertensivos e um grupo de pacientes sem hipertensão, tentando entender o impacto do estudo da metabólica na prevenção desta doença.

O que os pesquisadores fizeram e encontraram?

Os autores realizaram uma revisão sistemática de artigos que comparam a diferença de metabólitos em um grupo de pacientes hipertensos e um grupo de pacientes não hipertensos, a seleção dos estudos foi realizada pelos bancos de dados EMBASE e MEDLINE. Esta revisão sistemática seguiu as diretrizes do PRISMA e para sua efetivação utilizou-se a estratégia de perguntas estruturadas, de acordo com as seguintes iniciais: P – paciente; I – intervenção; C – controle; O – out come/desfecho. Os resultados encontrados demonstraram uma sustentada diferença dos metabólitos entre o grupo de hipertensos e o grupo de não hipertensos, principalmente em relação aos lipídeos, aos aminoácidos e ao ácido láctico.

O que essas descobertas significam?

Os metabólitos alterados no grupo de hipertensos corroboram com o maior risco cardiovascular encontrado em pacientes com HAS. Apesar disso, o perfil metabólico ainda possui limitações no entendimento do prognóstico da doença já que não existe uma associação dos diversos metabólitos à ocorrência de determinada lesão alvo como retinopatia, hipertrofia ventricular, aterosclerose e insuficiência renal.

Highlights

O presente artigo, por meio de uma revisão sistemática, evidencia diferenças significativas no perfil metabólico entre um grupo de pacientes com HAS e um grupo de pacientes hígidos. Desta forma, o presente estudo parece corroborar o uso da metabólica como um potencial instrumento diagnóstico para a HAS, podendo significar, em breve, um rastreio precoce para possíveis lesões alvo desta doença.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença de relevância em Saúde Pública, com expressiva prevalência, pois acomete cerca de 30% da população adulta mundial. Apesar de todos os avanços no seu tratamento, constata-se ainda em alguns países, como o Brasil, que menos de 20% têm a doença controlada¹ e, mais de 22% da população de capitais brasileiras já é portadora de HAS².

A hipertensão não tratada é um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares³, considerada a principal causa de mortalidade no mundo⁴. Dessa forma, é de grande importância o rastreamento da HAS, especialmente por meio de métodos simples e de baixo custo para que se possa identificar precocemente o agravo.

Diretrizes brasileiras e internacionais consideram como portadores de hipertensão arterial, todo indivíduo com valores maiores ou iguais a 140/90 mm de Hg, em pelo menos três momentos diferentes, sempre mensurados por um profissional de saúde, em ambiente apropriado⁵⁻⁷.

Entretanto, há situações no cotidiano clínico que se torna difícil a caracterização do diagnóstico de hipertensão arterial, sendo por isso necessário a realização de um exame mais apurado para defini-la. Nesses casos, indica-se um exame denominado monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), que permite a mensuração da pressão arterial (PA) durante 24 horas, incluindo as atividades habituais e sono, por meio de um monitor leve e pequeno colocado na cintura do indivíduo. O MAPA é considerado um importante instrumento para excluir a hipertensão denominada do “avental-branco” (pressão mais elevada no consultório e normal na MAPA), bem como a hipertensão “mascarada” (pressão normal no consultório e mais elevada na MAPA^{8,9}).

Poucos sintomas são atribuídos diretamente a quadros de elevação da PA, especialmente em estágios precoces da doença¹⁰; dificultando a identificação da HAS, retardando a intervenção terapêutica e, aumentando o risco

de comorbidades cardiovasculares⁸. De fato, tratamento da HAS, instituído em estágios mais precoces, como no intervalo de valores entre 120/80 e 140/90 mm Hg, considerados por algumas diretrizes como pré-hipertensão, pode prevenir o desenvolvimento de graves lesões de órgãos alvo e, até mesmo, reduzir o risco de demência¹¹.

Portanto, a identificação da HAS em seus estágios mais precoces - quando os valores ainda não são mais elevados - assume particular importância e representa significativo desafio para a comunidade médica. E, nesse sentido, estudos com metabólica tem se mostrado promissores, pois podem, não só antecipar o diagnóstico, mas também direcionar novas alternativas terapêuticas⁹.

A metabólica consiste no estudo da expressão proteica individual de cada indivíduo e reflete a “assinatura química” do fenótipo molecular. Em doenças com início assintomático, como é o caso da HAS, os metabólitos já podem apresentar alterações perceptíveis em sangue, urina ou outros fluidos, bem antes do surgimento de qualquer sintoma ou sinal clínico^{12,13}.

A identificação de metabólitos pode ser feita por diferentes técnicas, mas a espectrometria de massas (MS: mass spectrometry) é a mais comumente utilizada nos estudos de metabólica por ser simples, rápida, de alta sensibilidade e de melhor compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e diagnósticos envolvidos nas doenças¹²⁻¹⁴. A vantagem de utilizar este método em comparação com a análise genética é que os metabólitos não variam entre as espécies. Por possuírem a mesma estrutura química, é possível utilizar métodos semelhantes em organismos diferentes, o que poderia torná-lo uma ferramenta superior para pesquisa e diagnóstico¹⁵.

Assim, o presente estudo tem como propósito avaliar, por meio de uma revisão sistemática, o perfil metabólico de indivíduos com e sem hipertensão arterial.

MÉTODO

Desenho de estudo

Para a efetivação dessa revisão adotou-se a estratégia de busca baseada em perguntas estruturadas, de acordo com as seguintes iniciais: P – paciente; I – intervenção; C – controle; O – out come.

Local e período de estudo

A seleção de artigos foi feita nas bases de dados MEDLINE e EMBASE, entre outubro de 2019 a março de 2020, por duas pesquisadoras de maneira independente.

População de estudo e critérios de elegibilidade

Foram incluídas pesquisas com um grupo de indivíduos com hipertensão arterial sistêmica e um grupo controle, ambos submetidos à análise metabólica sanguínea. O desfecho analisado foi a diferença de metabólitos entre os grupos estudo e controle (composto por apenas indivíduos normotensos). Excluíram-se estudos feitos em animais, em indivíduos com hipertensão secundária ou pré-eclâmpsia, além de desfechos intermediários. Não houve restrição de data de publicação do artigo, idioma ou desenho do estudo.

Coleta dos dados

A busca realizada foi: (Metabolomic OR Metabolomics OR Metabonomic OR Metabonomics) AND (Blood Pressure, High OR Blood Pressures, High OR High Blood Pressure OR High Blood Pressures OR hypertension OR Essential Hypertension OR Hypertension, Essential).

Avaliou-se, inicialmente, os títulos de estudos e, depois, os resumos. Ao fim, analisaram-se os textos completos. Com essa seleção prévia de artigos em ambas as bases de dados, realizou-se uma busca manual nas bibliografias das revisões sistemáticas e metanálises encontradas e uma busca cinzenta na biblioteca digital da USP.

Após a seleção dos artigos, foram extraídos dados que permitiriam futura comparação entre estudos. Foram coletadas as seguintes informações: data de publicação e autor, número de pacientes e seus critérios de inclusão e exclusão, perfil metabólico analisado e desfecho. Os desfechos procurados foram upregulation e downregulation de metabólitos em indivíduos com e sem HAS.

Análise de dados

Os dados foram coletados a partir de série de casos. O risco de viés foi calculado por meio do Checklist descrito pelo Joanna Briggs Institute Checklist.

Os resultados foram descritivos por meio de números absolutos, médias, porcentagens e variações (desvio padrão ou intervalo de confiança), ou, se possível, os resultados de um ou mais estudos foram agregados por meio da metanálise. O nível de confiança utilizado foi de 95%.

Aspectos éticos e legais da pesquisa

Esse artigo não contém nenhum estudo desenvolvido com animais ou humanos que fora realizado por qualquer um dos autores.

RESULTADOS

A partir da busca inicial foram obtidos 1055 artigos na base de dados MEDLINE e 1703 artigos na base EMBASE. Desse total, foram excluídos os estudos replicados, restando 1704 trabalhos. Em seguida, excluíram-se, respectivamente, os artigos com base nos títulos (n=1653), resumos (n=24), e textos complexos (n=19), obtendo-se, assim, 8 artigos (figura 1). Por fim, foi feita busca manual, que resultou no acréscimo de mais 2 estudos, totalizando 10 o número dos estudos incluídos nesta revisão sistemática. Não foram encontrados livros ou teses que pudessem fazer parte desta revisão.

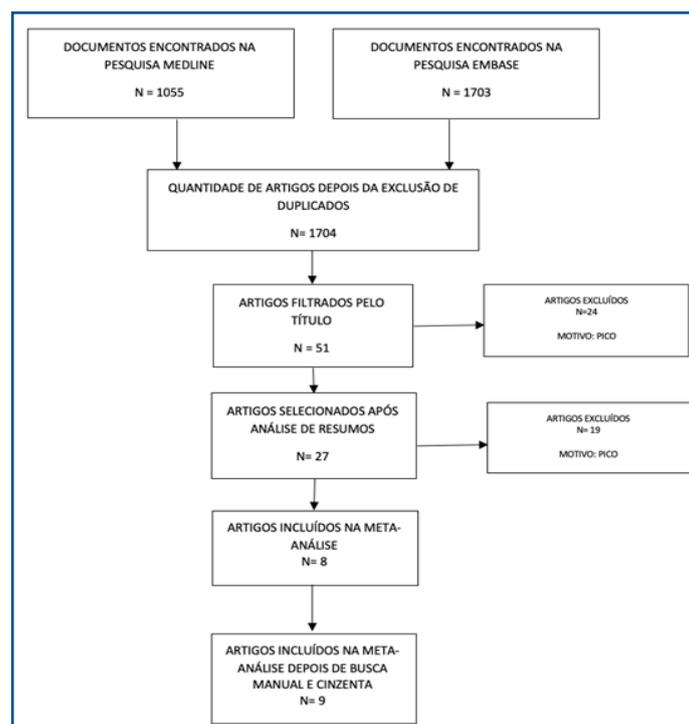


Figura 1: Fluxograma dos trabalhos revisados

A análise de vieses foi feita com base no questionário Joanna Briggs para série de casos 16 e descritos na tabela 1. O risco global de viés desta revisão foi considerado alto.

Questionário:

1.A série de casos apresentou critérios de inclusão claros?

2.A série de casos mensurou a condição em um modelo padrão e confiável?

3.A série de casos apresentou métodos válidos para identificação da condição para todos os pacientes incluídos?

4.A série de casos tem uma inclusão consecutiva dos participantes?

5.A série de casos teve uma inclusão completa dos participantes?

6.O estudo apresentou um relato claro das condições demográficas dos participantes?

7.Houve um relato claro das informações clínicas dos participantes?

8.Os desfechos ou seguimento dos resultados foram claramente relatados?

9.Houve um relato claro da informação demográfica dos presentes locais ou clínicas?

10. A análise estatística foi apropriada?

Com os trabalhos selecionados, foi feita a unificação dos metabólitos significativos, sendo divididos e analisados em grandes grupos (tabela 2):

1.Proteínas e derivados: proteínas, aminoácidos e derivados de monoaminas;

2.Lipídeos e derivados: lipídeos, esteroides, colesterol, ácidos graxos;

3.Carboidratos;

4.Ácidos orgânicos;

5.Outros.

Tabela 1: Questionário Joanna Briggs para série de casos, podendo ser respondido Sim (em verde), Não (em vermelho), Não especificado (em roxo) e Não Aplicável (em azul)

Artigo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Conclusão
Walajko, J M - 2015	Verde	Alto									
Zhao, H 2018	Verde	Alto									
Bai, Q 2018	Verde	Alto									
Ameta, K 2017	Verde	Médio									
Yang M. - 2016	Verde	Alto									
Van Deventer, C.A. – 2015	Verde	Médio									
Zhong L. - 2014	Verde	Médio									
Li, Y – 2013	Verde	Alto									
Brindle, J – 2002	Verde	Alto									

Tabela 2: Grupos de metabólitos encontrados nos estudos

GRUPOS DE METABÓLITOS	HAS	
	up regulation/aumento	down regulation/diminuição
PROTEÍNAS E DERIVADOS	ácido 5-aminolevulênico, betaína, leucina, fenilalanina, 4-oxoprolina, valina, alfa-tirosina, ornitina, arginina, homocisteína, L-anserina	metionina, glicina, carnitina, arginina, valina, alanina, ácido piroracemico, inose, p-hidroxifenilalanina, metilhistidina, meatonina, 3,4-dihidroxifeniletlenoglico, ácido 5-hidroindoleacético
LIPÍDEOS E DERIVADOS	Cortolona, 11-hidroxiandrosterona, VLDL, LDL, ácido butírico, ácido 5-hidroxihexanoico, ácido oleico	ácido 2-aminooctanoico
CARBOIDRATOS	d-glicose	
ÁCIDOS ORGÂNICOS	ácido láctico, ácido isovalérico, ácido felinlactico, ácido fumarico	ácido carboxílico glucoronideo, ácido tricarbálico, ácido acetildormico
OUTROS	sulfoacetaldéido, ácido quinolínico, acetona	inositol, piruvato

Não foi possível agrupar os estudos para realização de uma metanálise porque os artigos selecionados apresentavam diferentes metodologias. Portanto, optou-se por uma abordagem descritiva.

Os estudos foram identificados pelo autor principal e data de publicação. Eles foram descritos com base no número de pacientes, nos metabólicos analisados e no seu desfecho (tabela 3). Os estudos estão descritos a seguir:

Tabela 3: Descrição dos estudos baseado no número de pacientes, metabólitos analisados e desfecho.

ESTUDO	PACIENTES	METABOLÔMICA	DESFECHO
Walajko, J M - 2015	35 pacientes - 18 controles - 17 hipertensos	Sulfoacetaldéido, ácido 5-aminolevulênico, ácido quinolônico, 4-oxoprolina, L-anserina, leucina, fenilalanina, valina, ácido alfa-hidroxisobutírico	Aumento dos seguintes metabólitos na amostra com HAS: ácido 5-aminolevulênico, sulfoacetaldéido, betaina, L-leucina, ácido quinolínico, fenilalanina, 4-oxoprolina, L-anserina; valina
Zhao, H 2018	150 pacientes - 75 controles - 75 hipertensos	Ácido 5-hidroxiindoleacético, melatonina, 3,4-dihidroxifenilglicerol, ácido 2-aminooctanoico, L-metionina, O-tirosina, cortolona, 11-hidroxiandosterona, ácido butírico, ácido 5-hidroxi-hexanoico	Aumento dos seguintes metabólitos na amostra com HAS: cortolona, ácido butírico, alfa-tirosina, ácido 5-hidroxi-hexanoico, 11-hidroxiandosterona Diminuição dos seguintes metabólitos na amostra com HAS: melatonina, metionina, 3,4-dihidroxifeniletilenoglicol, ácido 5-hidroxiindoleacético e ácido 2-aminooctanoico
Bai, Q 2018	178 pacientes - 91 controles - 87 hipertensos	Olicina, ornitina, carnitina	Aumento dos seguintes metabólitos na amostra com HAS: ornitina Diminuição dos seguintes metabólitos na amostra com HAS: glicina, carnitina
Ameta, K 2017	123 pacientes 59 controle - 64 hipertensos	Alanina, arginina, metionina, piruvato, adenina, uracil	Aumento dos seguintes metabólitos na amostra com HAS: arginina, homocisteína Diminuição dos seguintes metabólitos na amostra com HAS: metionina, alanina, piruvato
Yang M. - 2016	128 pacientes - 15 controle - 113 hipertensos	Citrulina, D(+) galactose, glicina, frutose, L-tirosina, ácido oleico, mioinositol, ureia, L-fenilalanina, L-treonina, L(+) ácido láctico, L-valina, L-leucina, L-prolina, betaina, ácido palmítico, ácido esteárico, a-tocoferol, beta-sitosterol, l-triptofano, DL-gliceraldeído, ácido glicocólico, ácido eicosanóico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido nonaóico, sucrose, sorbitol, celobiose, isoleucina, alanina, ácido cítrico, ácido azelaico, ácido aspártico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido pimelico, L-serina, hipoxantina, d-homoserina, ácido úrico, óxido de trimetilamina, ácido pentanedioico, alantoina, ácido linoleico, ácido oxaloacético, sorbose e ácido alfa-cetoglutarico.	Aumento dos seguintes metabólitos na amostra com HAS: ácido oleico Diminuição dos seguintes metabólitos na amostra com HAS: mioinositol

Continuação - Tabela 3: Descrição dos estudos baseado no número de pacientes, metabólitos analisados e desfecho.

ESTUDO	PACIENTES	METABOLÔMICA	DESFECHO
Van Deventer, C.A. – 2015	25 pacientes - 13 controles - 12 hipertensos	ácido 3-OH-sebácico; hesperetina, hexenoilcarnitina, ácido fumarico, 2-OH-isovalerato, metilguanossina, N-acetililarilamina, 4-OH-fenilactato, ácido quinurenico, fenilgloxilato, ácido metilurico, glucuronido de carboxilato de indol, ácido tricarbálico, ácido láctico, dimetiluaçil, trimetil-L-lisina.	Aumento dos seguintes metabólitos na amostra com HAS: ácido láctico, fumarico, 4-OH-fenilactico e 2-OH-isovalerico.
Zhong L. - 2014	265 pacientes - 99 controles - 157 hipertensos	valina, alanina, ácido piroracemico, inose, p-hidroxifenilalanina, ácido láctico, acetona, metilhistidina. (não descreve todos)	Aumento dos seguintes metabólitos na amostra com HAS: ácido láctico, acetona, VLDL e LDL Diminuição dos seguintes metabólitos na amostra com HAS: valina, alanina, ácido piroracemico, inose p-hidroxifenilalanina, metilhistidina
Li, Y – 2013	86 pacientes - 22 controles - 64 hipertensos	betaina, ácido mevalonico, corticosterona, beta-leucina, ácido propionico, metionina, D-glicose, glicina, tirosina, ácido málico.	Aumento dos seguintes metabólitos na amostra com HAS: D-glicose
Brindle, J – 2002	64 pacientes - 28 normais - 36 hipertensos/PA limítrofe	alfa-glicose, beta-glicose, lactato, glicose, glicerol, colina, lipídeos, alanina, valina, HDL, VLDL, LDL	Aumento dos seguintes metabólitos na amostra com HAS: componentes lipídicos

A análise de 35 pacientes identificou aumento relativo dos seguintes metabólitos em indivíduos hipertensos (n=17), quando comparado aos indivíduos normais (n=18): ácido 5-aminolevulênico, sulfoacetaldeído, betaina, L-leucina, ácido quinolínico, fenilalanina, 4-oxoprolina, L-anserina; valina¹⁷. Uma segunda pesquisa envolvendo 150 indivíduos, sendo 75 hipertensos (PAM Sistólica: 139.95±10.09; PAM Diastólica: 89.92±7.54) e 75 normotensos, encontrou aumento de cortolona, ácido butírico, alfa-tirosina, ácido 5-hidroxihexanoico, 11-hidroxiandrosterona, e uma diminuição de melatonina, metionina, 3,4-dihidroxiifeniletlenoglicol, ácido 5-hidroxindoleacético e ácido 2-aminoctanoico no grupo de hipertensos, em comparação com o grupo controle¹⁸.

Um estudo chinês constituído de 178 indivíduos revelou que o grupo de pacientes hipertensos (n=87; PAM Sistólica: 182.39±16.27; PAM Diastólica: 108.62±11.83) exibiu um metabolismo de aminoácidos anormal, quando comparado ao grupo de indivíduos hígidos (n=91), apresentando altos níveis de ornitina e baixos de glicina e carnitina¹⁹. Outra investigação, ao analisar 123 pacientes (64 com HAS e 59 indivíduos saudáveis) constatou aumento de arginina e homocisteína e diminuição de metionina, alanina e piruvato no padrão metabólico de pacientes hipertensos, em comparação ao grupo normotenso. No entanto, não foi possível obter informações sobre a significância estatística de tais diferenças observadas²⁰.

Em estudo de 2016 foram recrutados 128 pacientes, sendo 113 indivíduos hipertensos (PAM sistólica: 145.1±9.28; PAM Diastólica: 88.35±7.92) e 15 pacientes

controle sem HAS. Os resultados mostraram diferenças significativas nas concentrações de ácido oleico (maiores valores no indivíduo com HAS) e mioinositol (menores valores em indivíduos com HAS)²¹. Em outro artigo, 13 indivíduos normotensos foram comparados com 12 portadores de HAS, tendo esses últimos apresentado maiores concentrações de ácido láctico, fumarico, 4-OH-fenilactico e 2-OH-isovalerico²².

Em análise anterior realizada em 2014 já se tinha constatado que pacientes com HAS (n=157) exibiam menor quantidade de aminoácidos (valina, alanina, ácido piroracemico, inose p-hidroxifenilalanina, metilhistidina) e maior quantidade de ácido láctico, acetona, VLDL e LDL, do que indivíduos normotensos (n=99)²³. Diferentemente em outro estudo que comparou 22 indivíduos saudáveis com 64 hipertensos, portadores da síndrome de deficiência Ying e Yang., a D-glicose foi maior nos grupos hipertensos em comparação com o grupo controle²⁴.

Por fim, um estudo ao analisar os metabólitos alfa-glicose, beta-glicose, lactato, glicose, glicerol, colina, lipídeos, alanina, valina, HDL, VLDL, LDL de pacientes normotensos (N=28), limítrofes (N=19) e hipertensos (N=17) notou que o soro dos limítrofes e com HAS era semelhante e, exibiu mais componentes lipídicos²⁵.

DISCUSSÃO

Os estudos analisados na presente revisão mostram alta prevalência de lipídeos e seus derivados no grupo de hipertensos, quando comparada aos indivíduos hígidos. Vários estudos já relataram, mesmo antes da constatação

clínica de elevação da pressão arterial, que o colesterol representa um importante biomarcador de hipertensão primária, pois notaram significativas alterações metabólicas envolvendo o colesterol, não só de indivíduos hipertensos, mas também de seus filhos²⁶⁻²⁸.

Ademais, os estudos mostraram que essas alterações metabólicas dos lipídeos expressam não só o aumento das concentrações séricas de colesterol, mas também de ácidos graxos saturados; por isso, são consideradas como fator prognóstico em indivíduos hipertensos, pois também se associam à doença coronariana, diabetes mellitus e a um risco trombótico^{29,30}.

Na presente revisão outro resultado interessante constatado foi que os estudos conseguiram identificar um perfil metabólico caracterizado pelo aumento de ácido lático em indivíduos hipertensos, possivelmente decorrente não só de uma má perfusão tecidual, devido à vasoconstrição periférica, comum na hipertensão arterial, mas também pela utilização de vias metabólicas anaeróbias que ocorrem nas células da musculatura lisa vascular, devido à alta demanda energética necessária para se manter em constante vasoconstrição³¹.

Os estudos mostraram também que na hipertensão ocorre redução da metionina, aminoácido essencial na síntese proteica e que tem como um de seus principais intermediários a homocisteína. Essas baixas concentrações de metionina estimulam uma maior conversão para homocisteína e este incremento se associa à doença cardiovascular, devido ao dano endotelial, redução da elasticidade arterial e maior estresse oxidativo local³².

No tocante ao padrão metabólico envolvendo proteínas e seus derivados (aminoácidos, dipeptídeos e derivados de monoaminas) a revisão constatou que essas foram as substâncias que mais se mostraram alteradas nos estudos envolvendo pacientes hipertensos, tanto por upregulation quanto por downregulation.

Por fim, as limitações da presente revisão incluem: a escassez de artigos publicados (o que dificultou uma ampla e minuciosa comparação), o pequeno tamanho amostral

e os tipos de estudos transversais (que dificultaram a aplicabilidade e extrapolação dos resultados para a população de hipertensos em geral) e, principalmente, a não associação dos desfechos clínicos às variações dos metabólitos encontrados na hipertensão, impossibilitando que se pudesse caracterizar um perfil metabólico a um prognóstico da doença.

CONCLUSÃO

Desta forma, mesmo tendo se observado diferenças significativas nos perfis metabólicos entre indivíduos normotensos e os indivíduos com HAS, não foi possível estabelecer um significado clínico para esses achados, uma vez que nenhum estudo associou o perfil metabólico observado no grupo hipertenso à algum prognóstico ou lesão-alvo.

Assim, pesquisas futuras devem ser conduzidas com o intuito de se avaliar uma possível relação clínica/prognóstica desses metabólitos alterados. Deve-se comparar um grupo de indivíduos com HAS, sem comprometimento clínico importante e, outro com HAS, mas com lesões de órgãos alvo, como hipertrofia ventricular, aterosclerose, insuficiência renal, e retinopatia.

Contribuição dos autores

GBS, MB, WMB, LST, GT e JMA desenvolveram a concepção e o desenho do estudo. GBS e MB conduziram a pesquisa nos bancos de dados. WMB, EGLT, LST e GT contribuíram com as ferramentas de análise de dados. GBS, MB, ABR, EGLT, IFDSM e JMA escreveram o artigo. Todos os autores leram e aprovaram o artigo.

Patrocínio

não aplicável.

Conflitos de interesse

Os autores não possuem qualquer conflito de interesse relevante ao conteúdo deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Hypertension [Internet]. World Health Organization. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
2. Andrade SSC de A, Malta DC, Iser BM, Sampaio PC, de Moura L. Prevalence of self-reported arterial hypertension in Brazilian capitals in 2011 and analysis of its trends in the period between 2006 and 2011. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2014;17 Suppl 1:215–26. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1809-4503201400050017>
3. Blacher J, Levy BI, Mourad JJ, Safar ME, Bakris G. From epidemiological transition to modern cardiovascular epidemiology: hypertension in the 21st century. *Lancet* [Internet]. 2016 Jul 30;388(10043):530–2. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00002-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00002-7)
4. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Jun 7;356(23):2388–98. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMs053935>
5. Malachias MVB, Gomes MAM, Nobre F, Alessi A, Feitosa AD, Coelho EB. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 2 - Diagnosis and Classification. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2016 Sep;107(3 Suppl 3):7–13. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20160152>
6. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* [Internet]. 2020 Jun;75(6):1334–57. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>

7. Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press* [Internet]. 2007;16(3):135–232. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/08037050701461084>
8. Céspedes J, Villalba C. Towards Improving Hypertensive Patients Care: Pervasive Monitoring and Diagnosis Support. *Stud Health Technol Inform* [Internet]. 2015;216:132–6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26262025>
9. Currie G, Delles C. Use of Biomarkers in the Evaluation and Treatment of Hypertensive Patients. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2016 Jul;18(7):54. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-016-0661-6>
10. Elliott WJ. Systemic hypertension. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2007 Apr;32(4):201–59. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2007.01.002>
11. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet* [Internet]. 2007 Aug 18;370(9587):591–603. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61299-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61299-9)
12. Bujak R, Struck-Lewicka W, Markuszewski MJ, Kaliszan R. Metabolomics for laboratory diagnostics. *J Pharm Biomed Anal* [Internet]. 2015 Sep 10;113:108–20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2014.12.017>
13. Newgard CB. Metabolomics and Metabolic Diseases: Where Do We Stand? *Cell Metab* [Internet]. 2017 Jan 10;25(1):43–56. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.018>
14. Canuto GAB, Costa JL da, Cruz PLR da, Souza ARL de, Faccio AT, Klassen A, et al. METABOLOMICS: DEFINITIONS, STATE-OF-THE-ART AND REPRESENTATIVE APPLICATIONS. *Quím Nova* [Internet]. 2018 [cited 2024 Mar 5];41(1):75–91. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/hCJGvVZhZ9Zf4RyskbhgwJf/abstract/?lang=en>
15. Monteiro MS, Carvalho M, Bastos ML, Guedes de Pinho P. Metabolomics analysis for biomarker discovery: advances and challenges. *Curr Med Chem* [Internet]. 2013;20(2):257–71. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2174/092986713804806621>
16. Haile ZT. Critical Appraisal Tools and Reporting Guidelines. *J Hum Lact* [Internet]. 2022 Feb;38(1):21–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/08903344211058374>
17. Walejko JM, Kim S, Goel R, Handberg EM, Richards EM, Pepine CJ, et al. Gut microbiota and serum metabolite differences in African Americans and White Americans with high blood pressure. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018 Nov 15;271:336–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.074>
18. Zhao H, Liu Y, Li Z, Song Y, Cai X, Liu Y, et al. Identification of essential hypertension biomarkers in human urine by non-targeted metabolomics based on UPLC-Q-TOF/MS. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2018 Nov;486:192–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2018.08.006>
19. Bai Q, Peng B, Wu X, Cao Y, Sun X, Hong M, et al. Metabolomic study for essential hypertension patients based on dried blood spot mass spectrometry approach. *IUBMB Life* [Internet]. 2018 Aug;70(8):777–85. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/iub.1885>
20. Essential hypertension: A filtered serum based metabolomics study OPEN [Internet]. [cited 2024 Mar 5]. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/317044960_Essential_hypertension_A_filtered_serum_based_metabolomics_study_OPEN
21. Yang M, Yu Z, Deng S, Chen X, Chen L, Guo Z, et al. A Targeted Metabolomics MRM-MS Study on Identifying Potential Hypertension Biomarkers in Human Plasma and Evaluating Acupuncture Effects. *Sci Rep* [Internet]. 2016 May 16;6:25871. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/srep25871>
22. van Deventer CA, Lindeque JZ, van Rensburg PJJ, Malan L, van der Westhuizen FH, Louw R. Use of metabolomics to elucidate the metabolic perturbation associated with hypertension in a black South African male cohort: the SABPA study. *J Am Soc Hypertens* [Internet]. 2015 Feb;9(2):104–14. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2014.11.007>
23. Zhong L, Zhang JP, Nuermairaiti AG, Yunusi KX. Study on plasmatic metabolomics of Uygur patients with essential hypertension based on nuclear magnetic resonance technique. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2014;18(23):3673–80. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25535139>
24. Li Y, Nie L, Jiang H, Lin J, Zhou H, Xie J, et al. Metabonomics study of essential hypertension and its chinese medicine subtypes by using gas chromatography-mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2013 Feb 25;2013:625906. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/625906>
25. Brindle JT, Nicholson JK, Schofield PM, Grainger DJ, Holmes E. Application of chemometrics to 1H NMR spectroscopic data to investigate a relationship between human serum metabolic profiles and

- hypertension. *Analyst* [Internet]. 2003 Jan;128(1):32–6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1039/b209155k>
26. Lopes HF, Bortolotto LA, Szlejf C, Kamitsuji CS, Krieger EM. Hemodynamic and metabolic profile in offspring of malignant hypertensive parents. *Hypertension* [Internet]. 2001 Sep;38(3 Pt 2):616–20. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/hy09t1.094504>
 27. Godsland IF, Crook D, Devenport M, Wynn V. Relationships between blood pressure, oral contraceptive use and metabolic risk markers for cardiovascular disease. *Contraception* [Internet]. 1995 Sep;52(3):143–9. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824\(95\)00153-2](http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824(95)00153-2)
 28. Ferrari P, Weidmann P, Shaw S, Giachino D, Riesen W, Allemann Y, et al. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* [Internet]. 1991 Dec;91(6):589–96. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(91\)90211-f](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(91)90211-f)
 29. Rodondi N, Peng T, Karter AJ, Bauer DC, Vittinghoff E, Tang S, et al. Therapy modifications in response to poorly controlled hypertension, dyslipidemia, and diabetes mellitus. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Apr 4;144(7):475–84. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00006>
 30. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* [Internet]. 1997 Sep 1;100(5):1230–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI119636>
 31. FE, Cannon PJ, Stason WB, Laragh JH. Lactic Acid Metabolism in Hypertensive Patients. *Science* [Internet]. 1965 Jun 11;148(3676):1482–4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1126/science.148.3676.1482>
 32. Ni R, Chu L, Xu D, Li Y, Li Y, Zhang Y, et al. Risk factors of cerebral microbleeds in young and middle-aged patients with hypertension. *Neurol Res* [Internet]. 2018 May;40(5):413–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/01616412.2018.1451268>

Abstract

Introduction: Systemic arterial hypertension (SAH) is a significant cause of morbidity and mortality worldwide. Despite the difficulty in diagnosing SAH in the early stages, the rapid detection and management of SAH are essential in preventing the development of target organ injuries. Newer technologies such as metabolomics have been revealed as promising alternatives for SAH diagnoses.

Objectives: The purpose of this study is to evaluate, through a systematic review, the metabolomic profile of individuals with and without SAH.

Methods: This review followed the PRISMA guidelines on reporting items. It analyses articles selected from the EMBASE and MEDLINE databases that compares metabolites in a hypertensive group with a non-hypertensive group.

Results: The differences that reached statistical significance were a higher prevalence of lipids and lactic acid in the hypertensive group, as well as a reduction in methionine.

Conclusion: Future research should be conducted to establish a possible clinical implication to this metabolite alteration, by linking it to a potential target organ injury for SAH, such as atherosclerosis, renal failure, retinopathy or ventricular hypertrophy.

Keywords: systemic arterial hypertension, high blood pressure, metabolomic, review, systematic review.

©The authors (2024), this article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.