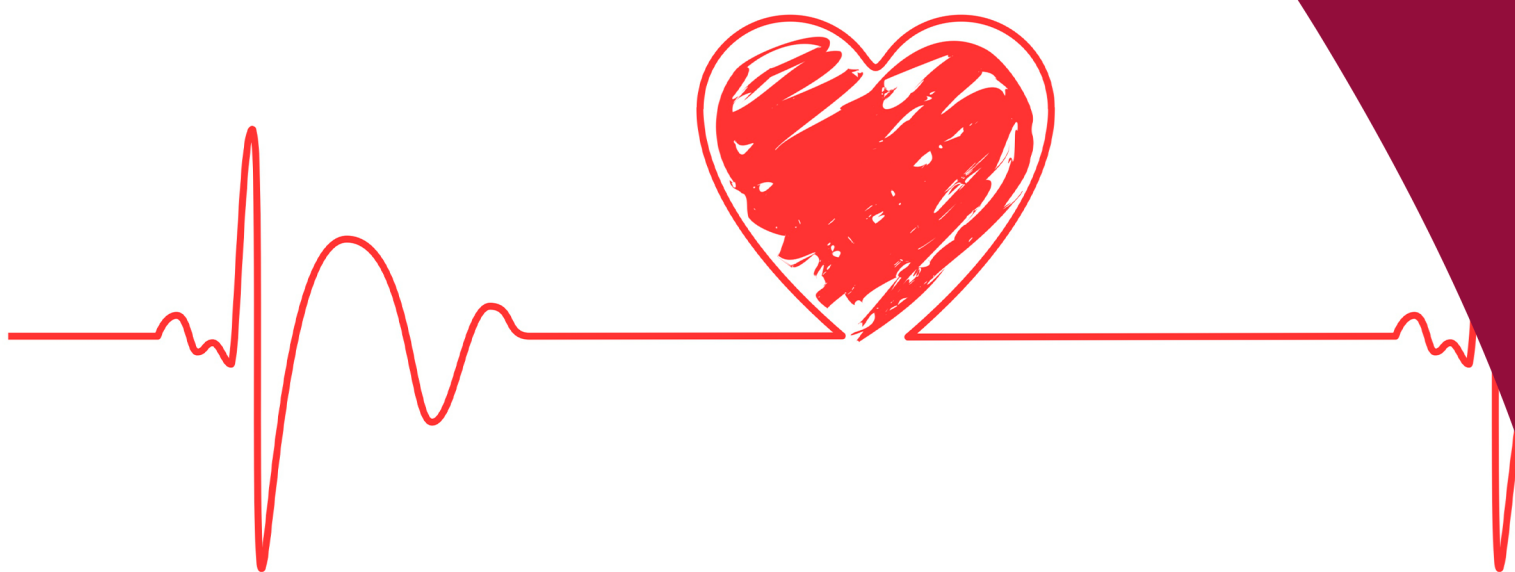


FARMÁCIA E PROMOÇÃO DA SAÚDE 5

IARA LÚCIA TESCAROLLO
(ORGANIZADORA)



FARMÁCIA E PROMOÇÃO DA SAÚDE 5

IARA LÚCIA TESCAROLLO
(ORGANIZADORA)



2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo

Edição de Arte: Luiza Batista

Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia

Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá

Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima

Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões

Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros

Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice

Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Luis Ricardo Fernando da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão

Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará

Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste

Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador

Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Fernando José Guedes da Silva Júnior – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto

Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof^a Dr^a Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof^a Dr^a Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof^a Dr^a Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof^a Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Prof^a Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Prof^a Dr^a Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof^a Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Prof^a Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof^a Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a Dr^a Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Prof^a Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof^a Ma. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco

Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
 Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
 Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
 Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
 Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
 Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
 Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
 Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
 Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
 Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
 Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
 Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
 Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
 Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
 Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
 Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
 Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
F233	<p>Farmácia e promoção da saúde 5 [recurso eletrônico] / Organizadora Iara Lúcia Tescarollo. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia. ISBN 978-65-5706-139-8 DOI 10.22533/at.ed.398202506</p> <p>1. Atenção à saúde. 2. Farmácia – Pesquisa. I. Tescarollo, Iara Lúcia.</p> <p style="text-align: right;">CDD 615</p>
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
 Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
 contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

A atenção à saúde impõe muitos desafios aos farmacêuticos e profissionais da área. Com uma abordagem lógica, linguagem simples e objetiva, este volume da coletânea “Farmácia e Promoção da Saúde”, reúne tópicos importantes e que versam sobre o papel do farmacêutico na prática contemporânea; uso de medicamentos, suas interações medicamentosas e alimentares; fitoterápicos; intoxicações medicamentosas; nanotecnologia e outros temas que se complementam.

Norteadas pelos princípios tecnológicos e científicos subjacentes às ciências farmacêuticas, esta obra pode contribuir na escolha de práticas e procedimentos essenciais para o uso seguro e preciso dos medicamentos. Por meio de uma apresentação integrada, a leitura dos capítulos permite a compreensão das inter-relações da farmacologia, atenção farmacêutica e farmacoterapia que norteiam a aplicação clínica dos medicamentos no tratamento e acompanhamento dos pacientes.

Mantendo o compromisso de divulgar o conhecimento e valorizar a ciência, a Atena Editora, através dessa publicação, traz importantes ferramentas de trabalho para o exercício da profissão farmacêutica abrindo caminhos para solucionar os desafios que emergem da era globalizada. Boa leitura a todos!

Iara Lúcia Tescarollo

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
A IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA FRENTE AS PRINCIPAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E ALIMENTARES	
Edson Pereira da Silva Lidiany da Paixão Siqueira	
DOI 10.22533/at.ed.3982025061	
CAPÍTULO 2	9
ANÁLISE DA FARMACOTERAPIA DE PACIENTES DIABÉTICOS EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE JUCATI - PE	
Felipe Vinicio Lima da Silva Diana Patrícia de Melo Peixoto Lidiany da Paixão Siqueira	
DOI 10.22533/at.ed.3982025062	
CAPÍTULO 3	16
ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO DE PACIENTES IDOSOS ATENDIDOS EM UMA UNIDADE BÁSICA NO MUNICÍPIO DE SAÚDE DE MISSÃO VELHA – CEARÁ	
Teresa Iasminny Alves Barros José Leonardo Gomes Coelho Mara Cristina Santos de Araújo Mirelle Pereira Gonçalves Ferreira Ikaró Fonsêca Alencar Karla Deisy Moraes Borges Cicero Diego Almino Menezes Thiago Adolfo Sobreira Miranda Rafael de Carvalho Mendes Emanuela Machado Silva Saraiva Willma José de Santana Francisca Eritânia Passos Rangel	
DOI 10.22533/at.ed.3982025063	
CAPÍTULO 4	28
ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO EM PACIENTES CADASTRADOS NA ESTRATÉGIA SAÚDE DA FAMÍLIA	
Camila Vitória Pinto Teixeira Jakciany Mayara Duarte de Sousa Wanderley Costa Pereira Dalete Jardim Padilha Andréia Meneses da Silva Luzia Pimenta de Melo Dominices Tânia Pavão Oliveira Rocha Nadja Farnçisca Silva Nascimento Lopes Letícia Prince Pereira Pontes	
DOI 10.22533/at.ed.3982025064	
CAPÍTULO 5	39
AVALIAÇÃO DAS CONDIÇÕES E QUALIDADE DE VIDA DE IDOSOS HIPERTENSOS E DIABÉTICOS POLIMEDICADOS NO MUNICÍPIO DE IRACEMINHA (SC)	
Everton Boff Ana Paula De Marco	
DOI 10.22533/at.ed.3982025065	

CAPÍTULO 6	50
ESTUDO SOBRE A DISPENSAÇÃO DE MEDICAMENTOS FITOTERÁPICOS EM DROGARIAS DE REDENÇÃO-PA	
Francisco Cleiton de Alencar Pinto Diego Pereira da Silva Jaqueline Almeida Frey	
DOI 10.22533/at.ed.3982025066	
CAPÍTULO 7	63
EFEITOS DA INIBIÇÃO DO TNF- α NA HIPERTENSÃO SISTÊMICA E REMODELAMENTO CARDIOVASCULAR	
Victória Thomazelli Garcia Thaís Ribeiro Vitorino Eslen Rizzi Sanchez	
DOI 10.22533/at.ed.3982025067	
CAPÍTULO 8	74
ESTUDO DA FARMACOTERAPIA DE IDOSOS RESIDENTES EM UM LAR GERIÁTRICO NO MUNICÍPIO DE BEZERROS-PE	
Raphael Henrique da Silva Wanielly Dayane da Mata Silva Lidiany da Paixão Siqueira	
DOI 10.22533/at.ed.3982025068	
CAPÍTULO 9	88
MAPEAMENTO EPIDEMIOLÓGICO DAS INTOXICAÇÕES ASSOCIADAS AO USO DE MEDICAMENTOS NO NORDESTE DO BRASIL	
Rayssa Hellen Ferreira Costa Hyan Ribeiro da Silva Yramara de Araújo Silva Francisco Claudio da Silva Pinho Isnária Soares de Oliveira Cristian José Oliveira Roberta Pires de Sousa Matos Glawmênya Mendes Lima Silva Uhiara Priscilla Marques da Silva Mariane Cristina Rodrigues de Oliveira Maria Clara Nolasco Alves Barbosa Paloma Barbosa da Costa Lima	
DOI 10.22533/at.ed.3982025069	
CAPÍTULO 10	98
IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACEUTICA A PACIENTES PORTADORES DE DOENÇAS CRÔNICAS	
Sayonara Iris Moraes Reis Lidiany da Paixão Siqueira	
DOI 10.22533/at.ed.39820250610	
CAPÍTULO 11	109
O USO DE MEDICAMENTOS POR GESTANTES USUÁRIAS DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE NA REGIÃO SUL DE CARAGUATATUBA/SP	
Ruth Cristina da Silva Peres Simone Aparecida Biazzi de Lapena	
DOI 10.22533/at.ed.39820250611	

CAPÍTULO 12 121

PRESCRIÇÕES PARA EMAGRECIMENTO CONTENDO O FITOTERÁPICO *Garcinia cambogia*: EFEITOS ADVERSOS, COMPLEXIDADE E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Polliana Conceição Garcia

Isamin Ramos da Silva

Michelle Rocha Parise

DOI 10.22533/at.ed.39820250612

CAPÍTULO 13 133

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DAS NANOPARTÍCULAS DE PRATA

Davi de Lacerda Coriolano

Elias Vicente Bueno

Jaqueline Barbosa de Souza

José Cleberson Santos Soares

Maria Anndressa Alves Agreles

Jady Moreira da Silva

Marco Antonio Turiah Machado da Gama

Athila da Costa Silva

Zion Nascimento de Souza

Iago Dillion Lima Cavalcanti

DOI 10.22533/at.ed.39820250613

CAPÍTULO 14 145

IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA EM PACIENTES IDOSOS HIPERTENSOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Rayanne Lima da Silva

João Paulo de Melo Guedes

DOI 10.22533/at.ed.39820250614

CAPÍTULO 15 153

RISCOS DE EFEITOS TERATOGENICOS ASSOCIADOS AO USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GESTAÇÃO

Nayra Santana da Silva Nascimento

Joyce Teles da Silva

Huderson Macedo de Sousa

Ana Paula da Silva Nascimento

Cardene de Andrade Oliveira Guarita

Jovelina Rodrigues dos Santos Arrais Neta

Jucimara Dias Muniz

Maria Carolina de Sousa Trajano

Marilene de Sousa Lira

Raianna Virginia Neres Silva Vieira

Valber Luz Veloso

Marcos Aurélio Alves de Santana

DOI 10.22533/at.ed.39820250615

CAPÍTULO 16 165

UM ESTUDO SOBRE A POLIFARMACIA DOS IDOSOS EM UMA DROGARIA NO MUNICÍPIO DE BONITO-PE

Amanda Mirelle da Silva

Girleene Correia da Silva

Lidiany da Paixão Siqueira

DOI 10.22533/at.ed.39820250616

SOBRE A ORGANIZADORA: 177

ÍNDICE REMISSIVO 178

EFEITOS DA INIBIÇÃO DO TNF- α NA HIPERTENSÃO SISTÊMICA E REMODELAMENTO CARDIOVASCULAR

Data de aceite: 05/06/2020

Data de submissão: 24/03/2020

Victória Thomazelli Garcia

Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP) |
Universidade de São Paulo (USP)
Ribeirão Preto – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/8203421791253283>

Thaís Ribeiro Vitorino

Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)
Ribeirão Preto – São Paulo
<http://lattes.cnpq.br/9022607072544941>

Elen Rizzi Sanchez

Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP)
Ribeirão Preto – SP
<http://lattes.cnpq.br/7965810468361363>

RESUMO: A hipertensão arterial é um crescente problema de saúde pública, sendo evidenciado por dados epidemiológicos alarmantes todos os anos. Em 2025 estima-se que essa porcentagem aumente em 60%. A fisiopatologia da HAS é multifatorial e a inflamação parece ser um dos mecanismos que contribui para a progressão desta doença. O aumento da Angiotensina II (AngII), promove acentuadas alterações cardiovasculares estruturais e funcionais. Tais ações da AngII podem ser

decorrentes do aumento na concentração de cálcio intracelular, vasoconstrição, diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico, aumento na formação de espécies reativas de oxigênio (ERO), e também da síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias como, por exemplo, o fator de necrose tumoral α (TNF- α). A interação entre TNF- α e AngII parece ser relevante na modulação das respostas hipertensivas, principalmente em relação a lesão em órgãos-alvo. Portanto, o presente estudo descreve os principais achados por meio de revisão bibliográfica sobre como o TNF- α pode modular as respostas pressóricas e o remodelamento cardiovascular, principalmente na presença de elevadas concentrações de angiotensina II.

PALAVRAS-CHAVE: Hipertensão. Inflamação. TNF- α . Angiotensina II.

EFFECT OF TNF-A INHIBITION ON SYSTEMIC HYPERTENSION AND CARDIOVASCULAR REMODELING

ABSTRACT: Hypertension is a public health problem, highlighted by epidemiological surveys every year. In 2025, it is estimated an upsurge of 60% affection worldwide. Systemic arterial hypertension (SAH) pathophysiology is triggered

by several factors, one of which is related to the inflammation. The increase in AngII promotes structural and functional vascular changes. Such actions of AngII may be due to the increase of intracellular calcium concentration, vasoconstriction, decrease of nitric oxide bioavailability, increase of reactive oxygen species (ROS) formation, and also by synthesis and release of pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor α (TNF- α), for example. Given that inflammation is one of the components that contributes to SAH, the interaction among TNF- α and AngII seems to be relevant, especially in relation to targeted organ damage. Therefore, the present study describes the main findings throughout a literature review on how TNF- α can modulate hypertension and cardiovascular remodeling mainly promoted by angiotensin II.

KEYWORDS: Hypertension. Inflammation. TNF- α . Angiotensin II.

1 | INTRODUÇÃO

Atualmente, aproximadamente 30% da população adulta é afetada pela hipertensão arterial sistêmica (HAS), situação fortemente associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares e considerada um crescente problema de saúde pública. Em 2025 estima-se que essa porcentagem aumente em 60% (KEARNEY; WHELTON; REYNOLDS; MUNTNER *et al.*, 2005).

A fisiopatologia da HAS é desencadeada por diversos fatores, inclusive pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (SANJULIANI, 2002). O SRAA é capaz de manter a pressão arterial e a homeostase de líquidos e eletrólitos no organismo. Estudos clínicos e experimentais descrevem o papel do SRAA no desenvolvimento da HAS e outras doenças cardiovasculares (DUSING, 2016).

O SRAA é amplamente estudado e sua complexidade é crescente envolvendo a produção de peptídeos vasoativos e com vias sinalização intracelular que afetam a hipertrofia cardiovascular (SANTOS; OUDIT; VERANO-BRAGA; CANTA *et al.*, 2019). Simplificadamente, a promoção da liberação de renina e consequente aumento de Angiotensina I, a qual é convertida em Angiotensina II (AngII) pela enzima conversora de angiotensina (ECA). O aumento de ECA e consequente aumento da AngII, promove acentuadas alterações vasculares estruturais e funcionais (LERMAN; CHADE, 2006; MARTINEZ-MALDONADO, 1991). Tais ações da AngII podem ser decorrentes do aumento de cálcio intracelular e vasoconstrição, além da maior formação de espécies reativas de oxigênio (ERO), diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico e também da síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias como, por exemplo, interleucina 1 β (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral α (TNF- α) (MATSUNO; YAMADA; IWATA; JIN *et al.*, 2005; MCMASTER; KIRABO; MADHUR; HARRISON, 2015; MONTENEGRO; AMARAL; PINHEIRO; SAKAMOTO *et al.*, 2011).

Dado que a inflamação é um dos componentes que contribuem para a HAS (MCMASTER; KIRABO; MADHUR; HARRISON, 2015), a interação entre TNF- α e AngII

foi considerada relevante na modulação das respostas hipertensivas e lesão em órgãos-alvo. Neste contexto, estudos mostraram que a inibição do TNF- α promoveu atenuação da hipertrofia cardíaca e da disfunção renal decorrentes do aumento de AngII em animais (CHEN; PEDRAZA; HAO; STIER *et al.*, 2010; ELMARAKBY; QUIGLEY; POLLOCK; IMIG, 2006; MULLER; SHAGDARSUREN; PARK; DECHEND *et al.*, 2002; SRIRAMULA; FRANCIS, 2015; SRIRAMULA; HAQUE; MAJID; FRANCIS, 2008). Os benefícios da inibição dessa citocina na lesão em órgão-alvo ocorrem mesmo na ausência de redução da pressão arterial em animais hipertensos decorrentes do aumento de AngII (CHEN; PEDRAZA; HAO; STIER *et al.*, 2010; ELMARAKBY; QUIGLEY; POLLOCK; IMIG, 2006; MULLER; SHAGDARSUREN; PARK; DECHEND *et al.*, 2002; SRIRAMULA; CARDINALE; FRANCIS, 2013; SRIRAMULA; HAQUE; MAJID; FRANCIS, 2008). São necessários mais estudos para avaliar a participação dessa citocina na progressão ou manutenção da HAS.

Embora a interação entre AngII e TNF- α seja descrita para o coração, pouco é conhecido sobre como o TNF- α pode mediar as alterações vasculares decorrentes do aumento de AngII em animais ou humanos. Entretanto, AngII e TNF- α estão envolvidos na ativação de enzimas oxidantes promovendo aumento na formação de espécies reativas de oxigênio (ERO) gerando o estresse oxidativo (DE KEULENAER; ALEXANDER; USHIO-FUKAI; ISHIZAKA *et al.*, 1998; NGUYEN DINH CAT; MONTEZANO; BURGER; TOUYZ, 2013; RESTINI; GARCIA; NATALIN; NATALIN *et al.*, 2017; SRIRAMULA; FRANCIS, 2015).

É amplamente reconhecida a contribuição do estresse oxidativo no desenvolvimento e progressão da HAS. Para tanto, o aumento na formação de ERO é um dos principais fatores para a ativação de enzimas associadas ao remodelamento cardiovascular durante a HAS, particularmente em modelo de animais com hipertensão pelo modelo 2-rins e 1-clipe (2R1C) (CASTRO; RIZZI; RODRIGUES; CERON *et al.*, 2009; CAU; GUIMARAES; RIZZI; CERON *et al.*, 2011; RIZZI; GUIMARAES; CERON; PRADO *et al.*, 2014). As metaloproteinases da matriz extracelular (MMPs) compõem um grupo de endopeptidases cálcio-dependentes, contendo zinco, e desempenham importante papel no remodelamento vascular presente em muitas doenças cardiovasculares, incluindo a HAS (CASTRO; RIZZI; FIGUEIREDO-LOPES; FERNANDES *et al.*, 2008; CHOW; CENA; SCHULZ, 2007; GALIS; KHATRI, 2002).

Alguns trabalhos mostraram que drogas antioxidantes exercem efeitos benéficos na HAS por inibir as MMPs. Nota-se que há uma melhora significativa do remodelamento e função vascular após o tratamento com fármacos que resultam na inibição das MMPs (CAU; GUIMARAES; RIZZI; CERON *et al.*, 2011; CERON; CASTRO; RIZZI; MONTENEGRO *et al.*, 2010). Como a redução de TNF- α pode promover diminuição de ERO, é provável que esse mecanismo antioxidante também esteja envolvido na inibição da atividade das MMPs. Além disso, o TNF- α é utilizado em ensaios *in vitro* para ativar as MMPs, como também ocorre com outras citocinas (ARENAS; XU; LOPEZ-JARAMILLO; DAVIDGE, 2004; ZHANG; WANG, 2006). Portanto, a inibição de TNF- α pode conseqüentemente,

diminuir ERO ou diretamente, inibir as MMPs e promover redução no remodelamento vascular em animais hipertensos.

Alguns inibidores de TNF- α como Etanercept (ETN) e Infliximab (IFX), são clinicamente recomendados e aprovados pelo FDA para doenças inflamatórias como artrite reumatoide, Doença de Crohn e psoríase. Entretanto, em relação a doenças cardiovasculares, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca, ambos falharam em promover melhora na hipertrofia cardíaca em pacientes (BALAKUMAR; SINGH, 2006). Pentoxifilina poderia ser um futuro fármaco utilizado como inibidor de TNF- α , pois foi mostrado sua eficácia em pacientes com cardiomiopatia (BALAKUMAR; SINGH, 2006).

2 | MÉTODO

Foram utilizados estudos publicados em revistas nacionais e internacionais que mostram a importância da hipertensão arterial, a relevância do SRAA, especialmente o aumento / contribuição da citocina TNF- α nas alterações cardíacas e vasculares decorrentes da HAS e aumento de AngII em humanos e animais. A busca bibliográfica foi realizada utilizando a base de dados PubMed. As palavras-chave Angiotensina II, TNF- α , Inflamação, Hipertensão Arterial, Hipertrofia Cardíaca, Hipertrofia Vascular foram utilizadas para compor a descrição e conclusão dessa revisão.

3 | DESENVOLVIMENTO

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória pertencente à família de citocinas solúveis que possuem ampla variedade de funções relacionadas com a manutenção do sistema imune, inflamação, apoptose dentre outros e tem sua produção realizada por células como glóbulos brancos, células endoteliais, entre outras, mas principalmente por linfócitos T. É secretada como uma proteína de superfície celular, sendo ativada por clivagem proteolítica (CAMUSSI; ALBANO; TETTA; BUSSOLINO, 1991). Essa citocina também está relacionada a processos regenerativos e proliferativos, como na promoção de reparo tecidual. Em uma situação fisiológica, é quase indetectável na circulação, podendo ser observado o aumento na produção e secreção em cenário inflamatório (MEHAFFEY; MAJID, 2017). Como já brevemente mencionado, a inflamação está envolvida na fisiopatologia de doenças cardiovasculares. O processo inflamatório cardiovascular crônico pode estar relacionado com a capacidade do endotélio de secretar citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α (TEIXEIRA; LOPES; MACEDO; CORREA *et al.*, 2014). No entanto, foi descrito que os cardiomiócitos também são capazes de sintetizar TNF- α (KAPADIA; ORAL; LEE; NAKANO *et al.*, 1997). A presença dessa citocina foi encontrada em concentração elevada no miocárdio de humanos e animais com insuficiência cardíaca, o que sugere sua participação na patogênese da doença (TORRE-AMIONE; VOOLETICH; FARMER, 2000).

O TNF- α sintetizado por cardiomiócitos por si só foi capaz de causar remodelamento cardíaco grave (BRYANT; BECKER; RICHARDSON; SHELTON *et al.*, 1998).

Neste contexto, o aumento dessa citocina está envolvido com alterações cardiovasculares e foi mostrado que AngII aumenta notavelmente a concentração de TNF- α , como observado em estudos *in vivo* (HAUDEK; CHENG; DU; WANG *et al.*, 2010) e *in vitro* (PELLIEUX; MONTESSUIT; PAPAGEORGIOU; LERCH, 2009), os quais sugerem que essa citocina participe dos mecanismos de ação de AngII.

Os efeitos do TNF- α sobre a HAS são incertos, pois os achados se mostram contraditórios (ELMARAQBY; QUIGLEY; IMIG; POLLOCK *et al.*, 2008; ELMARAQBY; QUIGLEY; POLLOCK; IMIG, 2006; MULLER; SHAGDARSUREN; PARK; DECHEND *et al.*, 2002; SONG; JIA; CUI; ZHANG *et al.*, 2014). O aumento de pressão arterial induzido por angiotensina II não ocorreu em camundongos nocautes para TNF- α (SRIRAMULA; CARDINALE; FRANCIS, 2013; SRIRAMULA; HAQUE; MAJID; FRANCIS, 2008). Porém, quando realizada após o aumento da pressão arterial já ter ocorrido, a inibição do TNF- α (como tratamento) falhou em reduzir a pressão arterial (MULLER; SHAGDARSUREN; PARK; DECHEND *et al.*, 2002). Neste sentido, é provável que TNF- α contribua para o aumento inicial da pressão arterial, mas pode não participar da progressão da hipertensão arterial.

Independente da redução dos valores pressóricos, a inibição ou ausência do TNF- α parece ser efetiva em atenuar a lesão em órgãos-alvo, especialmente o coração (ELMARAQBY; QUIGLEY; POLLOCK; IMIG, 2006) (RESTINI; GARCIA; NATALIN; NATALIN *et al.*, 2017; SRIRAMULA; CARDINALE; FRANCIS, 2013; SRIRAMULA; HAQUE; MAJID; FRANCIS, 2008; TRAN; MACLEOD; MCNEILL, 2009). Inclusive, estudos mostram o papel potencial do TNF- α na hipertrofia cardíaca induzida por AngII (DUERRSCHMID; TRIAL; WANG; ENTMAN *et al.*, 2015; SRIRAMULA; CARDINALE; FRANCIS, 2013; SRIRAMULA; FRANCIS, 2015; SRIRAMULA; HAQUE; MAJID; FRANCIS, 2008). Esses achados foram ainda confirmados devido a inibição farmacológica do TNF- α pelo ETN, que permitiu a atenuação da hipertrofia cardíaca em camundongos após a infusão de AngII (SRIRAMULA; FRANCIS, 2015).

O TNF- α possui 2 receptores, descritos como receptor 1 do TNF (TNFR1) e o receptor 2 do TNF (TNFR2) (TARTAGLIA; GOEDDEL, 1992; WINSAUER; KRUGLOV; CHASHCHINA; DRUTSKAYA *et al.*, 2014). Há diferenças na sinalização intracelular induzida por TNFR, o que sugere funções celulares diferentes para cada receptor. Outras evidências mostram que os efeitos dos dois receptores na insuficiência cardíaca foram opostos, sendo TNFR1 com características pró-apoptóticas e pró-hipertroficantes, enquanto o TNFR2 antiapoptótico e com efeitos anti-hipertroficantes (HAMID; GU; ORTINES; BHATTACHARYA *et al.*, 2009; RESTINI; GARCIA; NATALIN; NATALIN *et al.*, 2017). Além disso, a sinalização hipertrofica associada ao TNFR1 parece ser responsável pelos principais efeitos deletérios produzidos pelo TNF- α (DUERRSCHMID; CRAWFORD; REINEKE; TAFFET *et al.*, 2013; VON

HAEHLING; JANKOWSKA; ANKER, 2004).

Em conjunto, a sinalização intracelular induzida por TNF- α controla a expressão de proteínas inflamatórias e genes relacionados com apoptose. Por exemplo, como resposta à ativação do TNFR1, foi observado a estimulação das caspases eficazes, que por sua vez levam à apoptose (ARENAS; XU; LOPEZ-JARAMILLO; DAVIDGE, 2004; BORGHI; VERSTREPEN; BEYAERT, 2016). Além disso, a formação de ERO no coração de animais parece ser dependente da presença de TNFR1 (NAKASHIMA; SILVA; GONZAGA; SIMPLICIO *et al.*, 2019). O aumento da formação de ERO em células endoteliais foi induzido por TNF- α (LI; MULLEN; YUN; WIENTJES *et al.*, 2002), efeito que pode ser responsável pela hipertrofia dos cardiomiócitos (NAKAMURA; FUSHIMI; KOUCHI; MIHARA *et al.*, 1998). Portanto, o aumento na formação de ERO é um possível mecanismo pelo qual TNF- α pode contribuir para fisiopatologia de doenças cardiovasculares. Neste sentido, por meio de modelos experimentais de insuficiência cardíaca, houve diminuição do estresse oxidativo e apoptose, melhorando o remodelamento e a disfunção cardíaca quando TNF- α foi inibido (MOE; MARIN-GARCIA; KONIG; GOLDENTHAL *et al.*, 2004).

A interação entre TNF- α e AngII está melhor definida nas alterações cardíacas do que nas alterações vasculares decorrentes de AngII (BARBARO; DE ARAUJO; TANUS-SANTOS; ANHE *et al.*, 2015; CAI; HAO; LIU; HUANG *et al.*, 2020; RESTINI; GARCIA; NATALIN; NATALIN *et al.*, 2017). Entretanto, o aumento de TNF- α foi associado com enrijecimento arterial em pacientes hipertensos (BARBARO; DE ARAUJO; TANUS-SANTOS; ANHE *et al.*, 2015; CAI; HAO; LIU; HUANG *et al.*, 2020; RESTINI; GARCIA; NATALIN; NATALIN *et al.*, 2017). Em estudo experimental, os animais hipertensos com ausência de TNF- α apresentaram redução na formação de ERO e melhora na função endotelial (CAI; HAO; LIU; HUANG *et al.*, 2020). Portanto, os achados sustentam que mecanismos oxidantes podem ser relacionados com os efeitos vasculares do TNF- α também na HAS.

Como AngII também promove aumento de ERO, é provável que o TNF- α contribua para essas alterações vasculares também relacionadas com o aumento de AngII. A atenuação da proliferação em células musculares lisas induzida por AngII foi associada redução de ERO, TNF- α e outras citocinas após a incubação com fármacos antiinflamatórios (LI; YANG; LI; MENG, 2017).

AngII é responsável pelo aumento de MMP artérias de grande calibre de ratos hipertensos. Inclusive, foi observado previamente que a redução no remodelamento vascular em animais 2R1C não depende da redução na pressão arterial (BELO; GUIMARAES; CASTRO, 2015). Porém, a atenuação da hipertrofia vascular nesses animais hipertensos foi observada sempre que a atividade da MMP-2 foi diminuída (GUIMARAES; RIZZI; CERON; OLIVEIRA *et al.*, 2011; MARTINS-OLIVEIRA; CASTRO; OLIVEIRA; RIZZI *et al.*, 2013). Embora nenhum estudo até o momento avaliou se TNF- α é responsável pelo aumento de MMP-2 em ratos hipertensos após o aumento AngII, *in vitro*, em cultura

de células endoteliais humanas, foi observado que o aumento de MMP-2 induzido por AngII não ocorre quando TNF- α é inibido (ARENAS; XU; LOPEZ-JARAMILLO; DAVIDGE, 2004). Portanto, é possível sugerir que a inibição de TNF- α pode atenuar as alterações no remodelamento vascular durante a hipertensão também por mecanismos envolvendo a redução de MMP-2.

Baseado nos efeitos benéficos descritos, a inibição do TNF- α poderia ser uma ferramenta farmacológica para melhorar a lesão em órgãos-alvo de pacientes hipertensos. Para isso, já existem medicamentos utilizados e aprovados, porém, de alto custo e que não apresentam tanta eficácia na hipertrofia cardíaca, sendo eles o ETN e o IFX, que têm seu mecanismo baseado na ligação ao TNF- α e neutralização do mesmo (BALAKUMAR; SINGH, 2006). No entanto, existe outro fármaco, chamado Pentoxifilina, que embora seja antigo, estudos são promissores em relação ao seu uso relacionado à inibição do TNF- α , que além de atenuar a pressão arterial, melhora a hipertrofia cardíaca (MAYYAS; ALZOUBI; AL-TALEB, 2015; ZHANG; MENG; SONG; ZHANG *et al.*, 2016). Sendo esse, um possível fármaco com maior chance de se tornar uma terapia aditiva ao tratamento anti-hipertensivo, com o intuito não apenas de diminuir a pressão arterial, mas também diminuir a lesão em órgão alvo.

4 | CONCLUSÃO

Os estudos presentes na literatura indicam que, o TNF- α parece prevenir o aumento da pressão arterial. No entanto, ainda há dúvidas no uso de medicamentos que promovem sua inibição, como tratamento da HAS. Apesar de não contribuir na diminuição da pressão arterial, o TNF- α é capaz atenuar a lesão em órgãos alvo, como o coração e vasos.

Nesse contexto, é crescente o número de evidências sobre a participação do TNF- α na HAS, principalmente quando há aumento na formação de AngII. Novas terapias podem incluir a inibição dessa citocina como mecanismo alvo na tentativa de atenuar a lesão em órgãos alvo principalmente em pacientes resistentes aos medicamentos existentes e/ou que vão a óbitos por lesão órgão-alvo, como a hipertrofia cardiovascular.

REFERÊNCIAS

ARENAS, I. A.; XU, Y.; LOPEZ-JARAMILLO, P.; DAVIDGE, S. T. Angiotensin II-induced MMP-2 release from endothelial cells is mediated by TNF- α . **Am J Physiol Cell Physiol**, 286, n. 4, p. C779-784, Apr 2004.

BALAKUMAR, P.; SINGH, M. Anti-tumour necrosis factor- α therapy in heart failure: future directions. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**, 99, n. 6, p. 391-397, Dec 2006.

BARBARO, N. R.; DE ARAUJO, T. M.; TANUS-SANTOS, J. E.; ANHE, G. F. *et al.* Vascular Damage in Resistant Hypertension: TNF- α Inhibition Effects on Endothelial Cells. **Biomed Res Int**, 2015, p. 631594, 2015.

- BELO, V. A.; GUIMARAES, D. A.; CASTRO, M. M. Matrix Metalloproteinase 2 as a Potential Mediator of Vascular Smooth Muscle Cell Migration and Chronic Vascular Remodeling in Hypertension. **J Vasc Res**, 52, n. 4, p. 221-231, 2015.
- BORGHI, A.; VERSTREPEN, L.; BEYAERT, R. TRAF2 multitasking in TNF receptor-induced signaling to NF-kappaB, MAP kinases and cell death. **Biochem Pharmacol**, 116, p. 1-10, Sep 15 2016.
- BRYANT, D.; BECKER, L.; RICHARDSON, J.; SHELTON, J. *et al.* Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha. **Circulation**, 97, n. 14, p. 1375-1381, Apr 14 1998.
- CAI, R.; HAO, Y.; LIU, Y. Y.; HUANG, L. *et al.* Tumor Necrosis Factor Alpha Deficiency Improves Endothelial Function and Cardiovascular Injury in Deoxycorticosterone Acetate/Salt-Hypertensive Mice. **Biomed Res Int**, 2020, p. 3921074, 2020.
- CAMUSSI, G.; ALBANO, E.; TETTA, C.; BUSSOLINO, F. The molecular action of tumor necrosis factor-alpha. **Eur J Biochem**, 202, n. 1, p. 3-14, Nov 15 1991.
- CASTRO, M. M.; RIZZI, E.; FIGUEIREDO-LOPES, L.; FERNANDES, K. *et al.* Metalloproteinase inhibition ameliorates hypertension and prevents vascular dysfunction and remodeling in renovascular hypertensive rats. **Atherosclerosis**, 198, n. 2, p. 320-331, Jun 2008.
- CASTRO, M. M.; RIZZI, E.; RODRIGUES, G. J.; CERON, C. S. *et al.* Antioxidant treatment reduces matrix metalloproteinase-2-induced vascular changes in renovascular hypertension. **Free Radic Biol Med**, 46, n. 9, p. 1298-1307, May 1 2009.
- CAU, S. B.; GUIMARAES, D. A.; RIZZI, E.; CERON, C. S. *et al.* Pyrrolidine dithiocarbamate down-regulates vascular matrix metalloproteinases and ameliorates vascular dysfunction and remodelling in renovascular hypertension. **Br J Pharmacol**, 164, n. 2, p. 372-381, Sep 2011.
- CERON, C. S.; CASTRO, M. M.; RIZZI, E.; MONTENEGRO, M. F. *et al.* Spironolactone and hydrochlorothiazide exert antioxidant effects and reduce vascular matrix metalloproteinase-2 activity and expression in a model of renovascular hypertension. **Br J Pharmacol**, 160, n. 1, p. 77-87, May 2010.
- CHEN, C. C.; PEDRAZA, P. L.; HAO, S.; STIER, C. T. *et al.* TNFR1-deficient mice display altered blood pressure and renal responses to ANG II infusion. **Am J Physiol Renal Physiol**, 299, n. 5, p. F1141-1150, Nov 2010.
- CHOW, A. K.; CENA, J.; SCHULZ, R. Acute actions and novel targets of matrix metalloproteinases in the heart and vasculature. **Br J Pharmacol**, 152, n. 2, p. 189-205, Sep 2007.
- DE KEULENAER, G. W.; ALEXANDER, R. W.; USHIO-FUKAI, M.; ISHIZAKA, N. *et al.* Tumour necrosis factor alpha activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle. **Biochem J**, 329 (Pt 3), p. 653-657, Feb 1 1998.
- DUERRSCHMID, C.; CRAWFORD, J. R.; REINEKE, E.; TAFFET, G. E. *et al.* TNF receptor 1 signaling is critically involved in mediating angiotensin-II-induced cardiac fibrosis. **J Mol Cell Cardiol**, 57, p. 59-67, Apr 2013.
- DUERRSCHMID, C.; TRIAL, J.; WANG, Y.; ENTMAN, M. L. *et al.* Tumor necrosis factor: a mechanistic link between angiotensin-II-induced cardiac inflammation and fibrosis. **Circ Heart Fail**, 8, n. 2, p. 352-361, Mar 2015.
- DUSING, R. Mega clinical trials which have shaped the RAS intervention clinical practice. **Ther Adv Cardiovasc Dis**, 10, n. 3, p. 133-150, Jun 2016.
- ELMARAKBY, A. A.; QUIGLEY, J. E.; IMIG, J. D.; POLLOCK, J. S. *et al.* TNF-alpha inhibition reduces renal injury in DOCA-salt hypertensive rats. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, 294, n. 1, p. R76-83, Jan 2008.

ELMARAKBY, A. A.; QUIGLEY, J. E.; POLLOCK, D. M.; IMIG, J. D. Tumor necrosis factor alpha blockade increases renal Cyp2c23 expression and slows the progression of renal damage in salt-sensitive hypertension. **Hypertension**, 47, n. 3, p. 557-562, Mar 2006.

GALIS, Z. S.; KHATRI, J. J. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. **Circ Res**, 90, n. 3, p. 251-262, Feb 22 2002.

GUIMARAES, D. A.; RIZZI, E.; CERON, C. S.; OLIVEIRA, A. M. *et al.* Doxycycline dose-dependently inhibits MMP-2-mediated vascular changes in 2K1C hypertension. **Basic Clin Pharmacol Toxicol**, 108, n. 5, p. 318-325, May 2011.

HAMID, T.; GU, Y.; ORTINES, R. V.; BHATTACHARYA, C. *et al.* Divergent tumor necrosis factor receptor-related remodeling responses in heart failure: role of nuclear factor-kappaB and inflammatory activation. **Circulation**, 119, n. 10, p. 1386-1397, Mar 17 2009.

HAUDEK, S. B.; CHENG, J.; DU, J.; WANG, Y. *et al.* Monocytic fibroblast precursors mediate fibrosis in angiotensin-II-induced cardiac hypertrophy. **J Mol Cell Cardiol**, 49, n. 3, p. 499-507, Sep 2010.

KAPADIA, S. R.; ORAL, H.; LEE, J.; NAKANO, M. *et al.* Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium. **Circ Res**, 81, n. 2, p. 187-195, Aug 1997.

KEARNEY, P. M.; WHELTON, M.; REYNOLDS, K.; MUNTNER, P. *et al.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. **Lancet**, 365, n. 9455, p. 217-223, Jan 15-21 2005.

LERMAN, L. O.; CHADE, A. R. Atherosclerotic process, renovascular disease and outcomes from bench to bedside. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, 15, n. 6, p. 583-587, Nov 2006.

LI, H.-Y.; YANG, M.; LI, Z.; MENG, Z. Curcumin inhibits angiotensin II-induced inflammation and proliferation of rat vascular smooth muscle cells by elevating PPAR- γ activity and reducing oxidative stress. **International journal of molecular medicine**, 39, n. 5, p. 1307-1316, 2017.

LI, J. M.; MULLEN, A. M.; YUN, S.; WIENTJES, F. *et al.* Essential role of the NADPH oxidase subunit p47(phox) in endothelial cell superoxide production in response to phorbol ester and tumor necrosis factor-alpha. **Circ Res**, 90, n. 2, p. 143-150, Feb 8 2002.

MARTINEZ-MALDONADO, M. Pathophysiology of renovascular hypertension. **Hypertension**, 17, n. 5, p. 707-719, May 1991.

MARTINS-OLIVEIRA, A.; CASTRO, M. M.; OLIVEIRA, D. M.; RIZZI, E. *et al.* Contrasting effects of aliskiren versus losartan on hypertensive vascular remodeling. **Int J Cardiol**, 167, n. 4, p. 1199-1205, Aug 20 2013.

MATSUNO, K.; YAMADA, H.; IWATA, K.; JIN, D. *et al.* Nox1 is involved in angiotensin II-mediated hypertension: a study in Nox1-deficient mice. **Circulation**, 112, n. 17, p. 2677-2685, Oct 25 2005.

MAYYAS, F.; ALZOUBI, K. H.; AL-TALEB, Z. An evaluation of the effect of pentoxifylline on blood pressure and myocardial oxidative status following intake of western diet. **Clin Exp Hypertens**, 37, n. 8, p. 666-673, 2015.

MCMASTER, W. G.; KIRABO, A.; MADHUR, M. S.; HARRISON, D. G. Inflammation, immunity, and hypertensive end-organ damage. **Circ Res**, 116, n. 6, p. 1022-1033, Mar 13 2015.

MEHAFFEY, E.; MAJID, D. S. A. Tumor necrosis factor-alpha, kidney function, and hypertension. **Am J Physiol Renal Physiol**, 313, n. 4, p. F1005-f1008, Oct 1 2017.

MOE, G. W.; MARIN-GARCIA, J.; KONIG, A.; GOLDENTHAL, M. *et al.* In vivo TNF-alpha inhibition ameliorates cardiac mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis in experimental heart failure.

Am J Physiol Heart Circ Physiol, 287, n. 4, p. H1813-1820, Oct 2004.

MONTENEGRO, M. F.; AMARAL, J. H.; PINHEIRO, L. C.; SAKAMOTO, E. K. *et al.* Sodium nitrite downregulates vascular NADPH oxidase and exerts antihypertensive effects in hypertension. **Free Radic Biol Med**, 51, n. 1, p. 144-152, Jul 1 2011.

MULLER, D. N.; SHAGDARSUREN, E.; PARK, J. K.; DECHEND, R. *et al.* Immunosuppressive treatment protects against angiotensin II-induced renal damage. **Am J Pathol**, 161, n. 5, p. 1679-1693, Nov 2002.

NAKAMURA, K.; FUSHIMI, K.; KOUCHI, H.; MIHARA, K. *et al.* Inhibitory effects of antioxidants on neonatal rat cardiac myocyte hypertrophy induced by tumor necrosis factor-alpha and angiotensin II. **Circulation**, 98, n. 8, p. 794-799, Aug 25 1998.

NAKASHIMA, M. A.; SILVA, C. B. P.; GONZAGA, N. A.; SIMPLICIO, J. A. *et al.* Chronic ethanol consumption increases reactive oxygen species generation and the synthesis of pro-inflammatory proteins in the heart through TNFR1-dependent mechanisms. **Cytokine**, 121, p. 154734, Sep 2019.

NGUYEN DINH CAT, A.; MONTEZANO, A. C.; BURGER, D.; TOUYZ, R. M. Angiotensin II, NADPH oxidase, and redox signaling in the vasculature. **Antioxid Redox Signal**, 19, n. 10, p. 1110-1120, Oct 1 2013.

PELLIEUX, C.; MONTESSUIT, C.; PAPAGEORGIOU, I.; LERCH, R. Angiotensin II downregulates the fatty acid oxidation pathway in adult rat cardiomyocytes via release of tumour necrosis factor-alpha. **Cardiovasc Res**, 82, n. 2, p. 341-350, May 1 2009.

RESTINI, C. B. A.; GARCIA, A. F. E.; NATALIN, H. M.; NATALIN, G. M. *et al.* Signaling Pathways of Cardiac Remodeling Related to Angiotensin II. **Renin-Angiotensin System: Past, Present and Future**, p. 51, 2017.

RIZZI, E.; GUIMARAES, D. A.; CERON, C. S.; PRADO, C. M. *et al.* beta1-Adrenergic blockers exert antioxidant effects, reduce matrix metalloproteinase activity, and improve renovascular hypertension-induced cardiac hypertrophy. **Free Radic Biol Med**, 73, p. 308-317, Aug 2014.

SANJULIANI, A. F. Fisiopatologia da hipertensão arterial: conceitos teóricos úteis para a prática clínica. **Rev SOCERJ**, 15, n. 4, p. 210-218, 2002.

SANTOS, R. A. S.; OUDIT, G. Y.; VERANO-BRAGA, T.; CANTA, G. *et al.* The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 316, n. 5, p. H958-h970, May 1 2019.

SONG, X. A.; JIA, L. L.; CUI, W.; ZHANG, M. *et al.* Inhibition of TNF-alpha in hypothalamic paraventricular nucleus attenuates hypertension and cardiac hypertrophy by inhibiting neurohormonal excitation in spontaneously hypertensive rats. **Toxicol Appl Pharmacol**, 281, n. 1, p. 101-108, Nov 15 2014.

SRIRAMULA, S.; CARDINALE, J. P.; FRANCIS, J. Inhibition of TNF in the brain reverses alterations in RAS components and attenuates angiotensin II-induced hypertension. **PLoS One**, 8, n. 5, p. e63847, 2013.

SRIRAMULA, S.; FRANCIS, J. Tumor Necrosis Factor - Alpha Is Essential for Angiotensin II-Induced Ventricular Remodeling: Role for Oxidative Stress. **PLoS One**, 10, n. 9, p. e0138372, 2015.

SRIRAMULA, S.; HAQUE, M.; MAJID, D. S.; FRANCIS, J. Involvement of tumor necrosis factor-alpha in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy. **Hypertension**, 51, n. 5, p. 1345-1351, May 2008.

TARTAGLIA, L. A.; GOEDDEL, D. V. Two TNF receptors. **Immunol Today**, 13, n. 5, p. 151-153, May 1992.

TEIXEIRA, B. C.; LOPES, A. L.; MACEDO, R. C. O.; CORREA, C. S. *et al.* Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. **Jornal vascular brasileiro**, 13, n. 2, p. 108-115, 2014.

TORRE-AMIONE, G.; VOOLETICH, M. T.; FARMER, J. A. Role of tumour necrosis factor-alpha in the progression of heart failure: therapeutic implications. **Drugs**, 59, n. 4, p. 745-751, Apr 2000.

TRAN, L. T.; MACLEOD, K. M.; MCNEILL, J. H. Chronic etanercept treatment prevents the development of hypertension in fructose-fed rats. **Mol Cell Biochem**, 330, n. 1-2, p. 219-228, Oct 2009.

VON HAEHLING, S.; JANKOWSKA, E. A.; ANKER, S. D. Tumour necrosis factor-alpha and the failing heart--pathophysiology and therapeutic implications. **Basic Res Cardiol**, 99, n. 1, p. 18-28, Jan 2004.

WINSAUER, C.; KRUGLOV, A. A.; CHASHCHINA, A. A.; DRUTSKAYA, M. S. *et al.* Cellular sources of pathogenic and protective TNF and experimental strategies based on utilization of TNF humanized mice. **Cytokine Growth Factor Rev**, 25, n. 2, p. 115-123, Apr 2014.

ZHANG, H. S.; WANG, S. Q. Salvianolic acid B from *Salvia miltiorrhiza* inhibits tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha)-induced MMP-2 upregulation in human aortic smooth muscle cells via suppression of NAD(P)H oxidase-derived reactive oxygen species. **J Mol Cell Cardiol**, 41, n. 1, p. 138-148, Jul 2006.

ZHANG, X.; MENG, F.; SONG, J.; ZHANG, L. *et al.* Pentoxifylline Ameliorates Cardiac Fibrosis, Pathological Hypertrophy, and Cardiac Dysfunction in Angiotensin II-induced Hypertensive Rats. **J Cardiovasc Pharmacol**, 67, n. 1, p. 76-85, Jan 2016.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Acompanhamento 1, 2, 3, 7, 9, 11, 14, 16, 18, 19, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 58, 76, 77, 86, 96, 98, 105, 106, 111, 145, 167, 174

Alimentos 1, 2, 5, 6, 8, 102, 110, 129, 137, 151

Angiotensina II 63, 64, 66, 67

Antidepressivos 82, 84, 86, 93, 121, 125, 126, 128, 132, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 164, 170

Anti-Inflamatória 134, 135, 140

Antitumoral 134, 135, 139, 141

Atenção Farmacêutica 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 15, 19, 26, 28, 29, 35, 37, 55, 61, 75, 76, 98, 100, 104, 106, 107, 108, 145, 147, 149, 150, 151, 152, 167, 177

C

Citocina 65, 66, 67, 69

Comorbidades 21, 25, 28, 31, 32, 33, 35, 36, 37, 74, 78, 82, 174

Cuidado Pré-Natal 109

Cuidados Farmacêuticos 17

D

Diabetes Mellitus 9, 10, 12, 35, 45, 48, 83, 106, 107

Dispensação 2, 3, 8, 27, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 60, 61, 92, 99, 105, 106, 122, 123, 129

Doenças Cardiovasculares 21, 40, 41, 64, 65, 66, 68, 101, 107, 145, 146, 148

Doenças Crônicas Não Transmissíveis 17, 26, 39, 40, 48, 75, 76, 107, 147

E

Efeitos Adversos 1, 2, 58, 81, 82, 83, 121, 130, 150, 154, 165

Envelhecimento 18, 21, 35, 39, 40, 41, 46, 47, 48, 49, 74, 75, 76, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 165, 168, 175

Epidemiologia 89, 96, 117, 151, 152

Estratégia Saúde Da Família 28, 30, 175

Expectativa De Vida 17, 18, 74, 75, 148, 172

F

Farmacêutico 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 14, 15, 17, 18, 19, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 35, 36, 37, 50, 52, 53, 55, 56, 59, 61, 62, 76, 85, 90, 98, 99, 100, 102, 104, 105, 106, 108, 130, 145, 151, 165, 166, 167, 174

Farmacoe epidemiologia 121, 122, 130

Farmacoterapêutico 7, 9, 14, 16, 18, 19, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 35, 36, 37, 38, 105, 106, 167

Farmacoterapia 1, 2, 3, 5, 9, 11, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 25, 27, 29, 34, 35, 74, 77, 85, 99, 102, 104, 128, 130, 150, 167

Fitoterápicos 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 82, 121, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131

G

Gestantes 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 154, 157, 159, 160, 161, 163, 164

Gravidez 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 153, 154, 155, 156, 157, 159, 161, 162, 163, 164

H

Hipertensão 17, 21, 26, 27, 28, 32, 34, 35, 40, 45, 48, 63, 64, 65, 66, 67, 69, 72, 78, 79, 86, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 106, 107, 113, 145, 146, 147, 148, 150, 151, 152, 157, 159, 163, 176

I

Idosos 6, 8, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 30, 34, 35, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 107, 132, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 165, 166, 167, 168, 170, 174, 175

Inflamação 63, 64, 66, 87, 140, 141

Interação 1, 4, 5, 6, 7, 8, 14, 22, 23, 29, 33, 63, 64, 65, 68, 74, 82, 83, 85, 100, 129, 149

Interações Medicamentosas 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 16, 18, 22, 23, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 37, 47, 75, 82, 83, 84, 85, 86, 92, 121, 128, 130, 146, 163, 167, 170

Internações Hospitalares 76, 98, 101, 102

Intoxicação Exógena 89, 91, 92, 95, 96

Italic 66

M

Medicamento 3, 4, 5, 6, 7, 11, 14, 18, 23, 24, 30, 44, 47, 51, 52, 60, 74, 76, 77, 80, 86, 87, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 99, 100, 102, 103, 104, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 120, 123, 140, 145, 150, 151, 152, 156, 157, 160, 162, 166, 167, 171, 176

N

Nanopartículas 133, 134, 135, 137, 139, 140, 141

P

Pacientes 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 41, 49, 50, 51, 59, 60, 66, 68, 69, 74, 82, 83, 86, 95, 98, 100, 102, 103, 104,

105, 106, 107, 113, 116, 123, 124, 127, 137, 140, 145, 148, 164, 165, 167

Polifarmácia 6, 75, 76, 82, 83, 124, 128, 130, 132, 149, 152, 165, 167, 168, 172, 173, 174, 175

Polimedicação 39, 41, 48, 86, 175

Prata 133, 134, 135, 136, 137, 139

Q

Qualidade De Vida 1, 6, 9, 11, 14, 18, 20, 25, 26, 28, 29, 30, 35, 36, 39, 41, 42, 45, 46, 47, 48, 49, 54, 74, 75, 76, 98, 99, 100, 101, 103, 104, 129, 145, 151, 166, 167, 174

S

Saúde Do Idoso 17, 47, 145, 167, 175

Sistema Único De Saúde 2, 109

T

Teratogênese 153, 155, 156, 157, 161

TNF- α 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69

U

Uso De Medicamentos 1, 3, 5, 6, 7, 14, 27, 41, 44, 47, 52, 69, 78, 85, 88, 89, 90, 96, 109, 110, 111, 112, 113, 115, 116, 118, 122, 130, 132, 146, 151, 152, 153, 155, 163, 164, 173, 174, 175

 **Atena**
Editora

2 0 2 0