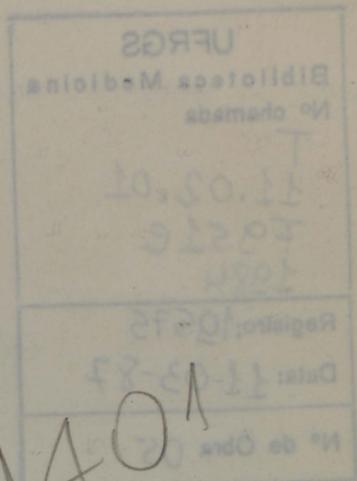


EFEITOS DA VARIAÇÃO NA INGESTÃO DE CLORETO DE SÓDIO
SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL E OUTROS PARÂMETROS FISIOLÓGICOS,
EM INDIVÍDUOS NORMAIS, COM E SEM RISCO GENÉTICO DE
DESENVOLVIMENTO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA ESSENCIAL

FLÁVIO DANNI FUCHS

T-1401

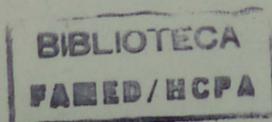


TESE DE DOUTORADO, apresentada
ao Curso de Pós-Graduação em Me-
dicina, Área de Concentração em
Cardiologia, da Universidade Fe-
deral do Rio Grande do Sul.

Professor Orientador: Flávio Maciel de Freitas

Porto Alegre

1984



Aos meus amigos, alunos e familiares, em especial a minha esposa Sandra e a meu filho Felipe, pelo sentido que dão a meu trabalho.

Esta tese é resultado do trabalho conjunto da seguinte equipe de investigadores:

Clóvis Wannmacher
Denita Wannmacher
Francisco Silveira Guimarães
Guido Aranha Rosito
Gledison José Gastaldo
Carmem Pinheiro Hoeffel
Edgar Mário Wagner

Pela sua colaboração desprendida, registro aqui o meu sincero muito obrigado. Aos professores Clóvis, Lenita e Edgar acrescento o reconhecimento pela transmissão da postura ética e metodológica que moldou este investigador e esta pesquisa.



AGRADECIMENTO

Esta tese é resultado do trabalho conjunto da seguinte equipe de investigadores:

Clóvis Wannmacher

Lenita Wannmacher

Francisco Silveira Guimarães

Guido Aranha Rosito

Gledison José Gastaldo

Carmem Pinheiro Hoeffel

Edgar Mário Wagner

Pela sua colaboração desprendida, registro aqui o meu sincero muito obrigado. Aos professores Clóvis, Lenita e Edgar acrescento o reconhecimento pela transmissão da postura ética e metodológica que moldou este investigador e esta pesquisa.



AGRADECIMENTO ESPECIAL

Aos colegas, atuais e futuros que, como voluntários, permitiram a realização deste trabalho:

	Página
1. INTRODUÇÃO	1
2. MATERIAL E MÉTODOS	
Voluntários	10
Períodos de determinação	10
e peso	12
Coleta de material, frequência cardíaca	13
ca das contagens para a determinação bioquímica	14
tininas, séricas e urinárias de creatinina, cálcio e	14
Cálculo e variáveis relativas a	16
creatinina, cálcio e cálcio	17
Análise es	17
3. RESULTADOS	21
Fernando Schneider	21
Fernando Wagner	21
4. DISCUSSÃO	39
Guido Rosito	39
5. CONCLUSÕES	50
Helena Liege Dallaroza	50
6. REFERÊNCIAS	52
Helena Van Eye	52
Hugo Shunemann	52
José Ricardo Rech	52
Junia Pacheco Valle	52
Liane Golbspan	52
Luciano Gomes de Mello	52
Luciano Muller	52
Marcelo Meirelles	52
Márcio Abreu	52
Moacyr da Silva Júnior	52
Pérsio Rocha	52
Renato Roithman	52
Rosangela Marramarco	52
Sérgio Danesi	52

LISTA SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	1
2. MATERIAL E MÉTODOS	10
Voluntários	10
Períodos experimentais	12
Determinação da pressão arterial, frequência cardíaca e peso	13
Coleta de urina e sangue para a determinação bioquímica das concentrações plasmáticas e urinárias de creatinina, sódio, cloreto, potássio e cálcio	14
Cálculo e caracterização das variáveis relativas a creatinina, sódio, potássio, cloreto e cálcio	16
Análise estatística	17
3. RESULTADOS	21
4. DISCUSSÃO	39
5. CONCLUSÕES	50
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
IX. Excreção urinária por minuto de creatinina	25
X. Creatinina plasmática	26
XI. Depuração de creatinina endógena	26
XII. Excreção urinária por minuto de sódio	27
XIII. Sódio plasmático	27
XIV. Depuração de sódio	28
XV. Carga filtrada de sódio	28
XVI. Excreção fracional de sódio	29
XVII. Excreção urinária por minuto de potássio	29
XVIII. Potássio plasmático	30

	Página
XIX. Depuração do potássio	30
XX. Carga filtrada do potássio	31
XXI. Excreção fracional do potássio	31
XXII. Excreção urinária por minuto de cloreto	32
XXIII. Cloreto plasmático	32
XXIV. Depuração do cloreto	Página
I. Idade, sexo, peso e superfície corporal dos voluntários investigados	11
II. Pressão arterial sistólica medida na posição supina	21
III. Pressão arterial diastólica medida na posição supina	22
IV. Pressão arterial sistólica medida após o pronto levantar	22
V. Pressão arterial diastólica medida após o pronto levantar	23
VI. Frequência cardíaca medida na posição supina, em batimentos por minuto	23
VII. Frequência cardíaca medida após o pronto levantar	24
VIII. Peso corporal	25
IX. Excreção urinária por minuto de creatinina	25
X. Creatinina plasmática	26
XI. Depuração da creatinina endógena	26
XII. Excreção urinária por minuto de sódio	27
XIII. Sódio plasmático	27
XIV. Depuração do sódio	28
XV. Carga filtrada do sódio	28
XVI. Excreção fracional do sódio	29
XVII. Excreção urinária por minuto de potássio	29
XVIII. Potássio plasmático	30

	Página
XIX. Depuração do potássio	30
XX. Carga filtrada do potássio	31
XXI. Excreção fracional do potássio	31
XXII. Excreção urinária por minuto de cloreto	32
XXIII. Cloreto plasmático	32
XXIV. Depuração do cloreto	33
XXV. Carga filtrada do cloreto	33
XXVI. Excreção fracional do cloreto	34
XXVII. Excreção urinária por minuto de cálcio	34
XXVIII. Cálcio plasmático	35
XXIX. Depuração do cálcio	35
XXX. Carga filtrada do cálcio	36
XXXI. Excreção fracional do cálcio	36
XXXII. Variação percentual da excreção fracional de potássio entre os períodos de ingestão regular e de sobrecarga de cloreto de sódio	37
XXXIII. Reabsorção absoluta de potássio	38

ção congênita, havendo somente discordância sobre a forma de transmissão, se multigênica (Pickering, 1977; McKusik, 1980; Handlowitz, 1982) ou mendeliana (Platt, 1963; Editorial, The Lancet, 1983).

A herança genética, entretanto, manifesta-se lentamente durante a vida, influenciado a interação com fatores ambientais. Dentre os vários determinantes investigados, destacam-se os constituintes nutricionais (McCarron et alii, 1983), sendo apontado o cloreto de sódio como principal responsável (Dahl, 1972; Vessia, 1975; Tobian, 1983; Hunt, 1983). Há, inclusive, a preocupação de organismos de saúde pública para que se elimine a quanti-

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A hipertensão arterial sistêmica é reconhecida como um problema médico-social importante, por ter altos índices de prevalência, morbidade, mortalidade, com os custos conseqüentes. Como tal, tem sido objeto de extensa investigação quanto a seus determinantes, abordagens diagnósticas e formas de prevenção e tratamento. Esse tema motivou, anteriormente, a realização de uma dissertação de mestrado (Fuchs, 1980) e o desenvolvimento de uma linha de investigação sobre os mecanismos fisiopatogênicos da hipertensão arterial sistêmica essencial.

A idéia de que há um determinante genético para a ocorrência da hipertensão arterial sistêmica essencial tem aceitação consensual, havendo somente discordância sobre a forma de transmissão, se multigênica (Pickering, 1977; McKusik, 1980; Mendlowitz, 1982) ou mendeliana (Platt, 1963; Editorial, The Lancet, 1983).

A herança genética, entretanto, manifesta-se lentamente durante a vida, sugerindo a interação com fatores ambientais. Dentre os vários determinantes investigados, destacam-se os constituintes nutricionais (McCarron et alii, 1983), sendo apontado o cloreto de sódio como principal responsável (Dahl, 1977; Freis, 1975; Tobian, 1983; Hunt, 1983). Há, inclusive, a recomendação de organismos de saúde pública para que se diminua a quanti

dade do sal ingerido (National Advisory Commitee on Nutrition Education, 1983).

O consenso obtido em torno do caráter genético está longe de ocorrer em relação ao papel de cloreto de sódio, como mostram os posicionamentos críticos ou cautelosos de outros tantos autores (Paul, 1977; Dawber, 1978; Birkenhager e Leew, 1980; Laragh e Pecker, 1983; Dustan, 1983). As formas de investigação a seguir descritas explicam parte dessa controvérsia.

A investigação em modelos animais evidenciou inúmeros achados positivos em relação à hipótese considerada. O desenvolvimento de cepas de ratos geneticamente predispostos à hipertensão arterial sistêmica é um dos exemplos mais significativos (Dahl et alii, 1962; Okamoto e Aoki, 1963; Bianchi et alii, 1973). A pesquisa no próprio homem, entretanto, permite o teste de muitas informações obtidas no animal de experimentação, além de possibilitar formas de investigação exclusivas.

Estudos epidemiológicos comparativos entre diferentes sociedades têm mostrado uma significativa correlação entre as quantidades de cloreto de sódio ingeridas e a prevalência de hipertensão arterial sistêmica (Dahl, 1977; Isacson et alii, 1963; Lowenstein, 1961; Page et alii, 1974; Oliver et alii, 1975). Dentro da mesma sociedade, entretanto, esta correlação não existe (Miall, 1959; Simpson et alii, 1978; Holden et alii, 1983) ou é fraca (Ljungman et alii, 1981; Cooper et alii, 1980; Cooper et alii, 1983a). Duas explicações podem ser aventadas para este fato. A primeira, sugerida por Tobian (1983), é de que a correlação dentro da mesma sociedade é mascarada porque 80% dos indivíduos são geneticamente resistentes à elevação da pres

são arterial, mesmo ante a ingestão de grandes quantidades de cloreto de sódio. Por outro lado, a correlação positiva entre a quantidade de sal ingerida e a prevalência de hipertensão arterial sistêmica, em diferentes sociedades, pode ser explicada pela grande variação das quantidades de cloreto de sódio utilizadas. Assim, sociedades de baixa ingestão, geralmente sociedades primitivas não aculturadas, têm baixa prevalência, distanciando-se dos valores observados nas sociedades onde há alto emprego de sal, tornando positiva a correlação pesquisada.

A resposta de indivíduos normais a diferentes níveis de sobrecarga salina, com a observação de eventuais diferenças entre os predispostos e os não predispostos, familiarmente, para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica essencial, é uma forma elegante de complementar e elucidar discrepâncias da observação epidemiológica, sendo recomendada por editorial recente (Editorial, The Lancet, 1983).

Os relatos de literatura mostram resultados controversos.

Kirkendall et alii (1976), Burstyn et alii (1980) e Luft et alii (1982a) não observaram efeito de dietas com diferentes quantidades de cloreto de sódio sobre a pressão arterial de voluntários normais.

Murray et alii (1978) demonstraram correlação positiva entre grandes variações da ingestão de cloreto de sódio e a pressão arterial (10 a 1500 meq por dia). Essa correlação também foi observada em voluntários brancos e negros, com maiores níveis de pressão arterial nos últimos (Luft et alii, 1979).

Pietinen et alii (1979) evidenciaram uma correlação po

sitiva entre o sódio urinário e a pressão arterial somente em voluntários normais que tinham uma história familiar de hipertensão arterial sistêmica.

Holly et alii (1981) demonstraram um aumento de pressão arterial em 16 voluntários normais após quatro semanas de suplementação de 100 meq por dia de sódio, não havendo diferença de comportamento entre os que tinham um dos pais hipertensos (oito voluntários) e os que tinham os pais normotensos.

Skrabal et alii (1981) evidenciaram uma queda de pelo menos 5 mm Hg na pressão arterial sistólica ou diastólica em 12 entre 20 voluntários normais, 8 dos quais com história familiar positiva, após duas semanas de dieta com restrição salina.

Foram recentemente publicados os resultados do estudo piloto da presente investigação (Fuchs et alii, 1983), no qual foi observado um aumento de pressão arterial em 8 voluntários normais após três dias de dieta com sobrecarga salina. No terceiro dia de restrição salina a pressão arterial sistólica diminuiu em relação ao período controle. A pressão diastólica aumentou tanto na sobrecarga quanto na fase de restrição salina.

Duas outras investigações recentes demonstraram um efeito hipotensor de dietas hipossódicas em um grupo de adultos normais (Miller et alii, 1983) e em recém-nascidos (Hofman et alii, 1983).

O efeito hipotensor de dietas hipossódicas em hipertensos estabelecidos é outra demonstração indireta da correlação sugerida (Perera e Blood, 1947; Beard et alii, 1982), mas não tem sido observado por todos os investigadores (Watt et alii, 1983).

A elucidação dos mecanismos pelos quais o cloreto de sô

dio pode determinar a elevação da pressão arterial é outra maneira de investigar a hipótese proposta. Essas investigações tentam demonstrar como as diferenças genéticas são capazes de levar a dificuldades em suportar quantidades elevadas de sal na dieta. Diferenças ou anormalidades em vários sistemas fisiológicos têm sido investigadas, especialmente naqueles constituídos para preservar sódio e, em consequência, manter a volemia. Esses sistemas, muito ativos em nossos ancestrais, ainda o são em algumas civilizações nos dias de hoje (Oliver et alii, 1975), desde que o sal da dieta seja só o do conteúdo natural dos alimentos (Dahl, 1958). Com o seu isolamento e uso liberal como condimento, os sistemas retentores foram deprimidos no homem civilizado. A hiperatividade relativa desses sistemas em parte da população tem sido proposta como determinante de hipertensão. Dentre eles, o sistema simpático (Brown et alii, 1977; Tarazi, 1983), o sistema renina-angiotensina (Laragh e Pecker, 1983) e o hormônio antidiurético (Johnston et alii, 1981) são os principais exemplos conhecidos.

Alterações em mecanismos que baixam a pressão arterial, como os mediados por histamina, bradicinina e prostaglandinas, ou no balanço desses com os prévios são outras anormalidades causais sugeridas (Frolich, 1983).

Guyton et alii (1972) propuseram um modelo circulatório no qual o rim desempenha o principal papel no controle da pressão arterial a longo prazo. Os hipertensos essenciais teriam, segundo Guyton, uma doença renal hipertensiva, caracterizada pela incapacidade do rim em eliminar a sobrecarga salina na dieta. Como consequência, haveria retenção momentânea de vo

lume, ocasionando aumento seqüencial do débito cardíaco, pressão arterial e resistência periférica, a qual determinaria o retorno do primeiro ao normal. Os novos níveis de pressão arterial seriam suficientes para suplantar a incapacidade renal de excretar cloreto de sódio, restabelecendo-se o equilíbrio entre o ingerido e o excretado. Nesse modelo, os sistemas pressores citados só poderiam ser agentes causais de hipertensão arterial sistêmica se agissem no rim, pois uma ação periférica, com aumento de pressão arterial, seria compensada pela eliminação renal de sal e água, e retorno da pressão arterial aos níveis anteriores (Kaplan, 1979).

Em dissertação de mestrado (Fuchs, 1980), foi proposta a hipótese de que não haveria uma doença renal hipertensiva, mas simplesmente que a capacidade intrínseca renal de excreção de cloreto de sódio teria uma distribuição normal na população. Os indivíduos com menor capacidade desenvolveriam as alterações hemodinâmicas descritas, tornando-se hipertensos ante a crônica sobrecarga salina.

Alguns trabalhos experimentais reforçam a hipótese de Guyton. Dahl et alii (1974) e Bianchi et alii (1974) demonstraram que ratos geneticamente resistentes à hipertensão tornavam-se predispostos quando transplantados com rins provenientes de ratos geneticamente predispostos e vice-versa. Julius e Conway (1968), Weiss et alii (1978) e Messerly et alii (1982) encontraram um aumento do débito cardíaco em hipertensos lãbeis, os quais estariam em uma fase intermediária do desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica. Alterações estruturais na vasculatura, conseqüentes à sobrecarga de trabalho, poderiam ser respon-

sãveis pela manutenção da resistência periférica elevada nos hipertensos estabelecidos (Folkow et alii, 1973).

De Wardener e MacGregor (1982) propuseram uma hipótese de certa forma complementar a de Guyton. A menor capacidade renal de excretar cloreto de sódio, nos indivíduos predispostos geneticamente para hipertensão, seria compensada pela secreção de um hormônio natriurético, o qual, às custas da diminuição da reabsorção tubular de sódio, promoveria a excreção da sobrecarga salina. Esse inibidor do transporte de sódio agiria também nas células musculares lisas das artérias, determinando acúmulo de sódio em seu interior. Pelo menor potencial de repouso resultante (Haddy, 1981) ou por inibição dos mecanismos de troca de sódio e cálcio (Blaustein, 1977), haveria acúmulo de cálcio no interior da célula e, portanto, maior atividade contrátil.

Alguns aspectos da hipótese apresentada têm achados experimentais demonstrativos. Luft et alii (1982b) demonstraram uma menor capacidade natriurética ante expansão de volume em indivíduos normais com predisposição genética para hipertensão arterial sistêmica essencial.

Já os hipertensos essenciais têm uma resposta natriurética mais intensa ante sobrecarga salina (Buckalew et alii, 1969; Radó et alii, 1980; Luft et alii, 1982b).

Anormalidades no transporte de sódio na membrana de eritrócitos e leucócitos têm sido observadas em hipertensos essenciais e em indivíduos normais com predisposição familiar para hipertensão, tendo sido evidenciado um fator circular inibidor do transporte de sódio (Edmondson et alii, 1975; Poston et alii, 1981; Tosteson et alii, 1981; Editorial, British Medical

Journal, 1981; Trevisan et alii, 1983; Cooper et alii, 1983a). O hipotálamo é seu mais provável local de síntese (Pamnani et alii (1981), mas há também o achado de um fator natriurético secretado por cardiócitos (Genest, 1983).

Há evidências de acúmulo intracelular de sódio (Costa et alii, 1981) e também de cálcio (Zidek et alii, 1982) em hipertensos e em normotensos predispostos à hipertensão.

A sobrecarga salina estimula o surgimento do inibidor do transporte de sódio em hipertensos estabelecidos (Myers et alii, 1981).

A correlação de causa-efeito, entre as anormalidades do transporte de sódio e o desenvolvimento de hipertensão, é contestada por Heagerty et alii (1982), com a observação de que a anormalidade, evidenciada em jovens normais predispostos à hipertensão, não se acompanha de hipertensão. O mesmo grupo demonstrou que os antagonistas do cálcio têm efeito anti-hipertensivo, mas não modificam as alterações iônicas de membrana (Heagerty et alii, 1983).

Há relatos de literatura de que outros íons, além do sódio, podem participar na etiopatogenia da hipertensão arterial sistêmica essencial, como o potássio, o cloreto e o cálcio (McCarron et alii, 1983; McGregor, 1983; Resnick et alii, 1983; Belizan et alii, 1983).

A partir dos dados expostos - tais como os diversificados comportamentos da pressão arterial sistêmica diante da variação da ingestão de sódio, os diferentes mecanismos aventados para explicar as observações descritas, o envolvimento de outros íons que não o sódio na gênese da hipertensão arterial sistêmica.

ca, a observação de eventuais diferenças no manejo renal de eletrólitos entre indivíduos com e sem risco genético de desenvolvimento de hipertensão - surgiu a motivação para o presente trabalho, que persegue os seguintes objetivos:

- Verificar os efeitos da variação do conteúdo de cloreto de sódio na dieta de indivíduos normais, com e sem risco genético de desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica essencial, sobre os seguintes parâmetros: pressão arterial sistêmica; frequência cardíaca; peso corporal; depuração da creatinina endógena; depuração, excreção total e fracional, carga filtrada e reabsorção tubular renal dos íons sódio, potássio, cloreto e cálcio.
- Verificar se os indivíduos, com e sem risco genético acima mencionados, diferem entre si em relação àqueles parâmetros.

Foram excluídos dois, devido a níveis tensionais elevados em repouso e um devido à impossibilidade de seguir o protocolo experimental. Os voluntários foram divididos em dois grupos, um com risco genético de desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica e outro sem esse risco, de acordo com a história familiar obtida. No primeiro grupo ficaram 11 voluntários, dos quais 9 tinham o pai e/ou a mãe com o diagnóstico médico de hipertensão arterial sistêmica essencial e 2 tinham, pelo menos, 2 tios em 1º grau com esse diagnóstico. Os 6 voluntários sem risco genético não tinham familiares com hipertensão arterial sistêmica. A tabela I apresenta idade, sexo, peso e superfície corporal dos voluntários.

Tabela I. Idade, sexo, peso e superfície corporal dos voluntários investigados.

Voluntários	Idade (anos)	Sexo	Peso (kg)	Superfície corporal (m ²)
C.C.	20	M	61,5	1,57
A.G.	20	M	75,0	1,82
H.V.	21	F	50,4	1,35
P.S.	20	M	81,0	1,85
R.M.	21	F	70,0	1,72

2. MATERIAL E MÉTODOS

Voluntários

Constituíram a amostra 17 voluntários, estudantes da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, de ambos os sexos, com idade variando entre 19 e 22 anos. A sua normalidade foi definida por exame clínico, exame qualitativo de urina e depuração da creatinina endógena. Nenhum era fumante. Dos vinte que se apresentaram para a investigação, foram excluídos dois, devido a níveis tensionais elevados em repouso e um devido à impossibilidade de seguir o protocolo experimental. Os voluntários foram divididos em dois grupos, um com risco genético de desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica e outro sem esse risco, de acordo com a história familiar obtida. No primeiro grupo ficaram 11 voluntários, dos quais 9 tinham o pai e/ou a mãe com o diagnóstico médico de hipertensão arterial sistêmica essencial e 2 tinham, pelo menos, 2 tios em 1º grau com esse diagnóstico. Os 6 voluntários sem risco genético não tinham familiares com hipertensão arterial sistêmica. A tabela I apresenta idade, sexo, peso e superfície corporal dos voluntários.



Tabela I. Idade, sexo, peso e superfície corporal dos voluntários investigados.

Voluntários	Idade (anos)	Sexo	Peso (kg)	Superfície corporal (m ²)
Predispostos				
C.C.	21	M	61,5	1,57
A.G.	20	M	75,0	1,82
H.V.E.	21	F	50,4	1,35
F.S.	20	M	81,0	1,85
R.M.	21	F	70,0	1,72
A.B.	20	M	80,0	1,90
E.M.	21	F	58,0	1,44
S.D.	22	M	68,0	1,66
A.N.	21	M	60,0	1,55
F.W.	20	M	61,0	1,64
J.R.R.	19	M	58,0	1,61
Média	20,5		65,7	1,65
Erro padrão	0,2		3,0	0,05
Não predispostos				
H.S.	20	M	66,0	1,64
A.C.	19	F	58,0	1,45
P.R.	20	M	71,0	1,72
M.A.	22	M	66,0	1,65
L.G.	19	F	60,0	1,50
J.P.V.	19	F	52,0	1,40
Média	19,8		62,2	1,56
Erro padrão	0,5		2,8	0,05

Não houve diferença significativa entre as médias observadas nos voluntários predispostos e não predispostos.



Períodos experimentais

Os voluntários foram submetidos a três períodos experimentais, em seqüência aleatória, nos quais variava o conteúdo de cloreto de sódio na dieta. Os períodos foram definidos como de ingestão regular, alta e baixa de cloreto de sódio, cada um com 9 dias de duração, havendo 6 dias de intervalo entre eles. As dietas foram feitas conforme o estudo piloto prévio (Fuchs et alii, 1983) e outros experimentos publicados (Burstyn et alii, 1980; McGregor et alii, 1981; Holly et alii, 1981), cujo detalhamento é o que se segue.

Na entrevista inicial, foi verificado que todos os voluntários tinham uma dieta com distribuição adequada de nutrientes e alimentos preparados com a adição de sal de cozinha.

No período definido como de ingestão regular de cloreto de sódio, os voluntários foram instruídos a manter sua dieta habitual.

No período de baixa ingestão de cloreto de sódio, os voluntários foram orientados a manter sua dieta habitual, preparada sem a adição de sal de cozinha, evitando, porém, alimentos de alto conteúdo natural de sódio. Foram instruídos a ingerir entre 500 e 1000 mg de cloreto de sódio por dia, orientando-se por listas impressas onde se especificava o conteúdo salino dos alimentos.

No período de alta ingestão, os voluntários ingeriram a sua dieta habitual, suplementada por duas drágeas de liberação entérica de cloreto de sódio, com 500 mg cada uma (Laboratório Farmoquímica), tomadas a cada duas horas durante a vigília

(total de 8 gramas de cloreto de sódio, correspondendo a 136,8 meq de sódio por dia). A biodisponibilidade dessas drágeas foi testada previamente pelos investigadores. Com elas não ocorreram as manifestações de intolerância digestiva observadas, em alguns voluntários, com as cápsulas empregadas no estudo piloto.

Os voluntários não fizeram uso de qualquer medicação durante toda a investigação, permanecendo em suas atividades usuais, com a finalidade de permitir o pressuposto de que o conteúdo de cloreto de sódio nas dietas fosse a única variável importante durante o período de investigação.

Determinação da pressão arterial, frequência cardíaca e peso

As medições foram feitas em um ambulatório climatizado do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em dois momentos distintos do 3º, 6º e 9º dia de cada período experimental. Dois colaboradores, que desconheciam as condições experimentais dos voluntários, executaram todas as determinações, casualmente, nos dois momentos. Entre 11 e 12 horas era determinado, inicialmente, o peso corporal em uma balança hospitalar (Metalúrgica Arja S.A., São Paulo, SP). Após 5 minutos de repouso na posição supina, eram medidas a frequência cardíaca e a pressão arterial. Essa era determinada pelo método esteto-acústico, com esfigmomanômetro de mercúrio (Narcosul Aparelhos Científicos LTDA, Porto Alegre, RS), considerando-se como pressão arterial sistólica a primeira fase dos ruídos de Korotkoff e a quinta fase como pressão diastólica (Kirkendall et

alii, 1980). Imediatamente após o pronto levantar foram determinadas novamente a pressão arterial e a frequência cardíaca.

Entre 17 e 18 horas, a pressão arterial e a frequência cardíaca eram novamente medidas na posição supina e ortostática.

A média entre os valores observados nos dois momentos do dia foi utilizada para análise dos resultados.

No estudo piloto (Fuchs et alii, 1983) foram realizadas três determinações diárias da pressão arterial, com o intuito de minimizar a sua variabilidade (Pickering, 1977). A re-análise dos valores medidos mostrou que a média de duas determinações diárias já expressava o fenômeno observado, o que justifica o presente protocolo.

O peso corporal foi utilizado como indicador indireto do volume extracelular e, em consequência, da volemia. A determinação da pressão arterial nas posições supina e ortostática foi feita para observar eventuais diferenças entre os voluntários, ante a ativação simpática desencadeada pelo pronto levantar.

A frequência cardíaca foi determinada como indicador indireto de atividade simpática.

Coleta de urina e sangue para a determinação bioquímica das concentrações plasmáticas e urinárias de creatinina, sódio, cloreto, potássio e cálcio

A urina foi coletada nas noites que precederam as medições anteriormente referidas (3º, 6º e 9º dias de cada período experimental). Antes de deitar, os voluntários esvaziavam a be

xiga, desprezando a urina. Coletavam, a partir de então, toda a diurese produzida no período de 10 horas. O volume era medido, retirando-se, após, uma alíquota para as determinações bioquímicas. Luft et alii (1982a) demonstraram que a urina de 8 horas espelha os eventos observados na diurese de 24 horas. De vinck et alii (1983) utilizaram valores medidos na urina coletada durante a noite. Em função desses dados escolheu-se o período de coleta referido.

No 9º dia de cada período experimental, às 7 horas da manhã, foram coletadas alíquotas de sangue por punção de veia do antebraço.

Dois colaboradores, cegos em relação às condições experimentais dos voluntários, realizaram todas as medições bioquímicas. As concentrações de creatinina e eletrólitos na plasma e urina foram determinadas, em duplicata, pelos seguintes métodos e/ou aparelhos:

Creatinina no plasma: método de Chasson em Autoanalyzer II da Technicon;

Creatinina na urina: método de Follin Wu modificado;

Sódio e potássio no plasma e na urina: espectrofotometria de chama (espectrofotômetro Corning, modelo 450);

Cloreto no plasma e na urina: método titulométrico de Schales-Schales;

Cálcio no plasma e na urina: método da cresolftaleína complexona.

Cálculo e caracterização das variáveis relativas a creatinina, sódio, potássio, cloreto e cálcio

Tabulação dos dados

Com os valores obtidos nas determinações plasmáticas e urinárias, foram calculadas as seguintes variáveis: excreção urinária por minuto de creatinina, sódio, potássio, cloreto e cálcio no 3º, 6º e 9º dia de cada período experimental; depuração de creatinina, sódio, potássio, cloreto e cálcio no 9º dia de cada período experimental; carga filtrada e excreção fracional de sódio, potássio, cloreto e cálcio e reabsorção absoluta de potássio no 9º dia de cada período experimental.

Foram empregadas as seguintes fórmulas para o cálculo das variáveis indiretas:

$$\text{Depuração} = \frac{\text{excreção urinária por minuto}}{\text{concentração plasmática por ml}}$$

$$\text{Excreção fracional dos eletrólitos} = \frac{\text{depuração do eletrólito}}{\text{depuração da creatinina endógena}}$$

$$\text{Carga filtrada dos eletrólitos} = \text{concentração plasmática por ml} \times \text{depuração da creatinina endógena}$$

$$\text{Reabsorção absoluta dos eletrólitos} = \text{carga filtrada por minuto} - \text{excreção urinária por minuto}$$

Análise estatística estão apresentadas as diferenças estatisticamente significativas entre as médias.

Tabulação dos dados

Comparação entre as médias observadas nos dois grupos

As características antropométricas dos voluntários foram apresentadas na tabela I. Os resultados experimentais estão apresentados em linhas e colunas. As linhas correspondem aos grupos de voluntários com e sem risco genético para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica essencial. Os primeiros são identificados pela letra P (com predisposição familiar) e os segundos por NP (não predispostos). As colunas apresentam as médias dos diversos parâmetros observados nos voluntários predispostos e não predispostos, nos diferentes períodos experimentais e nos diversos dias de medida. Os números entre parênteses correspondem ao erro padrão. Para identificação de cada dia de medida são empregadas as seguintes siglas:

H₃ = 3º dia do período de dieta com restrição de cloreto de sódio (hipossódica);

H₆ = 6º dia de dieta hipossódica;

H₉ = 9º dia de dieta hipossódica;

R₃ = 3º dia do período de ingestão regular de cloreto de sódio;

R₆ = 6º dia de dieta regular;

R₉ = 9º dia de dieta regular;

S₃ = 3º dia do período de dieta com sobrecarga de cloreto de sódio;

S₆ = 6º dia de dieta com sobrecarga;

S₉ = 9º dia de dieta com sobrecarga.

No pé de cada tabela estão apontadas as diferenças estatisticamente significativas entre as médias.

Comparação entre as médias observadas nos dois grupos experimentais

Comparação entre as médias observadas em homens e mu-

As médias dos diversos parâmetros, observados em voluntários predispostos e não predispostos, nos diversos dias de aferição, foram comparadas através do teste t de Student para amostras independentes.

Comparação entre a variação percentual de médias observadas nos dois grupos experimentais nos diferentes dias de aferição dos parâmetros

Esta comparação foi feita através do teste t de Student para amostras independentes. A variação percentual foi calculada sempre entre as médias observadas na fase de ingestão regular de cloreto de sódio e as observadas nas outras duas condições experimentais. Isto se justifica porque, independentemente da seqüência experimental, todos os voluntários utilizaram uma dieta com regular ingestão de cloreto de sódio entre os períodos experimentais.

Comparação entre as médias observadas em cada grupo experimental nos diversos dias de aferição

Para a comparação múltipla de médias empregou-se o mé-

todo de análise de variância, utilizando-se como critério de classificação a condição de investigação. As comparações entre as médias, quando indicadas no teste F, foram realizadas através do teste de Student-Newman-Keul, teste SNK (Zar, 1974).

la Comissão Coordenadora do Curso de Pós-graduação em Medicina,

Área de Comparação entre as médias observadas em homens e mulheres

A tabela I mostra que a única condição diversa nos dois grupos experimentais, além do risco genético de desenvolver hipertensão arterial sistêmica essencial, é a distribuição de sexo, pois há 27% de voluntários do sexo feminino no grupo predisposto e 50% no grupo não predisposto. Para se descartar um eventual efeito associado ao sexo foi feita a comparação de médias observadas em homens e mulheres através do teste t de Student para amostras independentes.

Nível de significância

Foi adotado o nível de significância de 0,05 em todos os testes de hipóteses efetivados nesta investigação. Os cálculos necessários para a análise de resultados foram realizados, mediante programas especialmente elaborados para o microcomputador Maxxi, da Polymax Sistemas e Periféricos S.A., Porto Alegre, RS.

Observação

O protocolo experimental descrito foi aprovado pela Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e pela Comissão Coordenadora do Curso de Pós-graduação em Medicina, área de concentração em Cardiologia, da UFRGS.

Pressão arterial sistêmica

Os resultados experimentais referentes às pressões arteriais sistólica e diastólica, medidas na posição supina e após o pronto levantar, estão apresentados nas Tabelas II a V.

Tabela II. Pressão arterial sistólica medida na posição supina, em mm Hg.

Vol.	H3	H6	H9	R3	R6	R9	S3	S6	S9
P	115,1 (2,2)	116,1 (1,9)	117,3 (3,9)	119,1 (3,2)	118,2 (1,9)	118,8 (3,5)	124,7 (3,0)	118,3 (3,4)	119,4 (2,8)
NP	114,8 (2,7)	113,0 (2,6)	110,7 (3,4)	113,3 (2,4)	112,2 (3,4)	116,7 (3,6)	112,3 (2,9)	111,8 (2,9)	116,5 (3,8)

Teste t: S3 predispostos > S3 não predispostos

Teste SNK: predispostos = S3 > H3, H6, R3 e R6

não predispostos = não há diferenças significativas.

Tabela III. Pressão arterial diastólica medida na posição supina, em mm Hg.

Vol.	H3	H6	H9	R3	R6	R9	S3	S6	S9
P	70,6	71,8	68,4	67,3	71,3	69,1	76,3	73,7	67,4
	(3,1)	(2,9)				(2,9)	(2,9)	(2,3)	(2,0)
NP	66,3	63,8	70,8	61,3	67,8	67,7	64,3	61,8	67,8
	(2,4)	(4,3)	(2,4)	(2,7)	(3,0)	(1,4)	(4,3)	(3,7)	(2,0)

3. RESULTADOS

Pressão arterial sistêmica

Os resultados experimentais referentes às pressões ar-

teriais sistólica e diastólica, medidas na posição supina e após o pronto levantar, estão apresentados nas Tabelas II a V.

Tabela II. Pressão arterial sistólica medida na posição supina, em mm Hg.

Vol.	H3	H6	H9	R3	R6	R9	S3	S6	S9
P	115,1	114,1	117,3	119,1	114,2	118,8	124,7	118,3	118,4
	(2,2)	(1,9)	(3,5)	(3,2)	(1,9)	(3,5)	(3,0)	(3,4)	(2,8)
NP	114,8	113,0	110,7	113,3	112,2	116,7	112,3	111,8	116,5
	(2,7)	(2,6)	(3,4)	(2,4)	(3,4)	(3,6)	(2,9)	(2,9)	(1,8)

Teste t: S3 predispostos > S3 não predispostos

Teste SNK: predispostos = S3 > H3, H6, R3 e R6

não predispostos = não há diferenças significativas.

Tabela III. Pressão arterial diastólica medida na posição supina, em mm Hg.

Vol.	H3	H6	H9	R3	R6	R9	S3	S6	S9
P	70,6 (3,1)	71,8 (2,9)	68,4 (2,4)	67,3 (2,7)	71,5 (3,2)	69,1 (2,9)	76,5 (2,8)	73,7 (2,3)	67,4 (2,0)
NP	66,5 (2,4)	65,8 (4,5)	70,0 (2,4)	65,5 (1,2)	67,8 (3,0)	67,7 (1,4)	64,5 (4,3)	63,8 (3,2)	67,0 (2,0)

Teste t: S3 predispostos > S3 não predispostos

Teste SNK: S6 predispostos > S6 não predispostos

Teste SNK: predispostos = S3 > R3 e S9
 não predispostos = não há diferenças significativas

Frequência cardíaca

As Tabelas VI e VII apresentam as médias e erros padrões da frequência cardíaca, medida na posição supina e após o pronto levantar, nos voluntários predispostos e não predispostos, familiarmente, à hipertensão arterial sistêmica essencial.

Tabela IV. Pressão arterial sistólica medida após o pronto levantar, em mm Hg.

Vol.	H3	H6	H9	R3	R6	R9	S3	S6	S9
P	97,4 (4,2)	102,9 (3,6)	100,8 (2,7)	107,4 (3,7)	104,4 (4,4)	103,2 (2,7)	110,0 (4,1)	108,4 (3,2)	101,2 (4,0)
NP	99,8 (4,9)	96,7 (5,8)	102,2 (3,9)	103,8 (6,9)	98,2 (5,0)	107,5 (6,7)	101,3 (4,9)	99,2 (4,8)	98,3 (3,9)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = H3 < R3, S3 e S6

Teste SNK: não predispostos = não há diferenças significativas

Tabela V. Pressão arterial diastólica medida após o pronto levantar, em mm Hg.

Vol.	H3	H6	H9	R3	R6	R9	S3	S6	S9
P	68,7 (2,5)	67,4 (2,4)	59,9 (3,5)	66,4 (3,2)	66,6 (3,6)	65,6 (2,9)	69,3 (4,0)	67,9 (3,8)	65,4 (3,5)
HP	63,7 (2,6)	58,8 (2,1)	58,8 (3,6)	61,3 (4,5)	60,2 (4,7)	62,5 (5,1)	56,3 (4,0)	59,5 (3,8)	57,8 (2,4)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = não há diferenças significativas

não predispostos = não há diferenças significativas

Frequência cardíaca

As Tabelas VI e VII apresentam as médias e erros padrões da frequência cardíaca, medida na posição supina e após o pronto levantar, nos voluntários predispostos e não predispostos, familiarmente, à hipertensão arterial sistêmica essencial.

Tabela VI. Frequência cardíaca medida na posição supina, em batimentos por minuto.

Vol.	H3	H6	H9	R3	R6	R9	S3	S6	S9
P	70,0 (2,5)	70,7 (2,2)	65,5 (3,1)	65,4 (2,6)	69,2 (2,1)	66,4 (2,3)	66,7 (2,1)	69,2 (2,0)	61,0 (3,1)
NP	74,3 (4,3)	66,8 (4,6)	69,0 (4,1)	68,3 (4,3)	72,3 (2,4)	73,7 (4,6)	70,0 (2,9)	69,3 (4,6)	72,7 (4,6)

Teste t: S9 não predispostos > S9 predispostos

Teste SNK: predispostos = S9 < H3, H6, R6 e S6

não predispostos = não há diferenças significativas

Tabela VII. Frequência cardíaca medida após o pronto levantar, em batimentos por minuto.

Vol.	H3	H6	H9	R3	R6	R9	S3	S6	S9
P	92,2 (4,8)	88,2 (3,5)	80,3 (3,9)	78,1 (3,1)	85,1 (2,9)	82,2 (4,4)	78,0 (2,8)	78,9 (2,6)	76,5 (2,8)
NO	91,8 (4,2)	85,0 (3,2)	86,7 (3,9)	83,2 (6,8)	80,5 (3,7)	88,7 (4,2)	80,7 (1,5)	83,7 (4,1)	86,3 (4,7)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = H3 e H6 > H9, R3, R9, S3, S6 e S9

não predispostos = não há diferenças significativas

Além das diferenças assinaladas nas tabelas, observou-se que a frequência cardíaca foi significativamente mais alta na posição ortostática em relação à posição supina nos dois grupos experimentais.

As Tabelas de IX a XI apresentam os valores relativos à creatinina e ao peso corporal medidos nos dois grupos experimentais nos diferentes períodos.

A Tabela VIII apresenta as médias e erros padrões do peso corporal determinado nos voluntários dos dois grupos experimentais nas diferentes fases da investigação.

							S6	S9	
P	0,653 (0,074)	0,700 (0,040)	0,668 (0,042)	0,647 (0,031)	0,704 (0,069)	0,705 (0,073)	0,794 (0,086)	0,808 (0,042)	0,792 (0,050)
NP	0,604 (0,063)	0,736 (0,072)	0,628 (0,064)	0,610 (0,063)	0,555 (0,085)	0,711 (0,091)	0,795 (0,176)	0,764 (0,093)	0,746 (0,081)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = não há diferenças significativas

não predispostos = não há diferenças significativas

Tabela VIII. Peso corporal, em kg.

Vol.	H3	H6	H9	R3	R6	R9	S3	S6	S9
P	64,9 (3,1)	64,4 (3,0)	64,1 (3,0)	65,9 (2,9)	65,6 (2,9)	65,9 (3,0)	66,2 (3,0)	65,9 (3,0)	65,8 (2,9)
NP	61,8 (2,7)	61,5 (2,8)	61,8 (2,8)	62,5 (2,9)	62,2 (2,8)	62,3 (2,9)	62,9 (3,1)	62,5 (2,7)	62,7 (2,8)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = H9 < H3, R3, R6, R9, S3, S6, S9

H6 e H3 < R3, R6, R9, S3, S6, S9

não predispostos = H6 < R3, S3, S6, S9

H9 e H3 < S3

Dosagem plasmática, excreção urinária por minuto e depuração da creatinina endôgena

As Tabelas de IX a XI apresentam os valores relativos à creatinina, determinados nos dois grupos experimentais nos diferentes períodos.

Tabela IX. Excreção urinária por minuto de creatinina, em $\text{mg}\cdot\text{min}^{-1}$

Vol.	H3	H6	H9	R3	R6	R9	S3	S6	S9
P	0,653 (0,074)	0,700 (0,040)	0,668 (0,042)	0,647 (0,031)	0,704 (0,069)	0,705 (0,073)	0,794 (0,086)	0,808 (0,042)	0,792 (0,050)
NP	0,604 (0,063)	0,736 (0,072)	0,628 (0,064)	0,610 (0,063)	0,555 (0,085)	0,711 (0,081)	0,795 (0,176)	0,764 (0,093)	0,746 (0,081)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = não há diferenças significativas

não predispostos = não há diferenças significativas

Tabela X. Creatinina plasmática, em $\text{mg} \cdot \text{dl}^{-1}$.

Vol.	H9	R9	S9
P	1,14 (0,05)	1,06 (0,06)	1,05 (0,04)
NP	1,10 (0,05)	1,13 (0,07)	0,98 (0,06)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = não há diferenças significativas

não predispostos = S9 < H9 e R9

Tabela XI. Depuração da creatinina endógena, em $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$.

Vol.	H9	R9	S9
P	59,2 (3,3)	65,9 (4,8)	76,9 (5,4)
NP	56,9 (4,6)	62,2 (4,3)	76,2 (7,8)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = S9 > H9 e R9

não predispostos = S9 > H9 e R9

Dosagem plasmática, excreção urinária por minuto, depuração, carga filtrada e excreção fracional do sódio

As Tabelas de XII a XVI apresentam os valores rela-

tivos ao sódio.

Tabela XII. Excreção urinária por minuto de sódio em mEq . 10^2 . min^{-1} .

Vol.	H3	H6	H9	R3	R6	R9	S3	S6	S9
P	2,13 (0,27)	0,97 (0,22)	1,15 (0,33)	9,03 (0,57)	9,80 (1,33)	7,68 (1,02)	15,02 (1,58)	16,68 (1,48)	16,63 (1,38)
NP	1,22 (0,10)	0,85 (0,33)	0,58 (0,18)	7,78 (1,33)	7,18 (1,13)	7,77 (0,90)	14,30 (2,22)	11,97 (2,02)	17,02 (3,00)

Teste t: H3 predispostos > H3 não predispostos

Teste SNK: predispostos = S3, S6, S9 > R3, R6, R9 > H3, H6, H9
 não predispostos = S3, S9 > R3, R6, R9 > H3, H6, H9
 S9 > S6 > R3, R9, H3, H6, H9

Tabela XV. Carga filtrada do sódio, em mEq . min^{-1} .

Tabela XIII. Sódio plasmático, em mEq . litro^{-1} .

Vol.	H9	R9	S9
P	145,0 (1,5)	142,2 (2,0)	141,5 (1,4)
NP	144,2 (2,6)	138,2 (0,7)	145,7 (1,5)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = não há diferenças significativas
 não predispostos = não há diferenças significativas

Tabela XIV. Depuração do sódio, em $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$.

Vol.	H9	R9	S9
P	0,083 (0,024)	0,0566 (0,070)	0,0161,235 (0,00)(0,093)
NP	0,044 (0,014)	0,0582 (0,063)	0,0161,305 (0,00)(0,238)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = S9 > R9 > H9

não predispostos = S9 > R9 > H9

Tabela XV. Carga filtrada do sódio, em $\text{mEq} \cdot \text{min}^{-1}$.

Vol.	H9	R9	S9
P	8,60 (0,52)	9,35 (0,66)	10,91 (0,82)
NP	8,17 (0,61)	8,59 (0,58)	11,10 (1,15)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = S9 > H9 e R9

não predispostos = S9 > H9 e R9

Tabela XVI. Excreção fracional do sódio.

Vol.	H 9	R 9	S 9
P	0,0014 (0,0004)	0,0085 (0,0009)	0,0167 (0,0015)
NP	0,0007 (0,0002)	0,0096 (0,0013)	0,0168 (0,0024)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = S9 > R9 > H9

não predispostos = S9 > R9 > H9

Dosagem plasmática, excreção urinária por minuto, de puração, carga filtrada e excreção fracional do potássio

Tabela XVII. Depuração do potássio, em ml. min⁻¹.

As Tabelas de XVII a XXI apresentam os valores relativos ao potássio.

Tabela XVIII. Excreção urinária por minuto de potássio em mEq. 10². min⁻¹.

Vol.	H3	H6	H9	R3	R6	R9	S3	S6	S9
P	2,47 (0,40)	3,75 (0,52)	3,43 (0,50)	2,33 (0,42)	2,47 (0,37)	1,97 (0,22)	2,18 (0,25)	2,77 (0,40)	2,48 (0,22)
NP	2,10 (0,28)	3,37 (1,18)	2,93 (0,70)	1,77 (0,47)	1,70 (0,20)	2,22 (0,27)	2,08 (0,77)	1,62 (0,20)	2,22 (0,28)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = H6 > R9, S3, S9

não predispostos = não há diferenças significativas

Tabela XVIII. Potássio plasmático, em mEq . litro⁻¹.

Vol.	H9	R9	S9
P	4,25 (0,11)	4,22 (0,08)	4,10 (0,05)
NP	4,23 (0,18)	3,90 (0,15)	4,28 (0,06)

Teste t: S9 não predispostos > S9 predispostos

Teste SNK: predispostos = não há diferenças significativas
 não predispostos = não há diferenças significativas

Tabela XXI. Excreção fracional do potássio.

Vol.	H9	R9	S9
------	----	----	----

Tabela XIX. Depuração do potássio, em ml . min⁻¹.

Vol.	H9	R9	S9
P	8,57 (1,29)	4,93 (0,56)	6,38 (0,57)
NP	7,57 (1,66)	6,35 (0,72)	5,57 (0,63)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = H9 > R9 e S9

não predispostos = não há diferenças significativas

As Tabelas de XXI a XXVI apresentam os dados referentes

aos ad libitum.

Tabela XX. Carga filtrada do potássio, em mEq . min⁻¹.

Vol.	H9	R9	S9
P	0,253 (0,020)	0,277 (0,020)	0,317 (0,024)
NP	0,240 (0,020)	0,245 (0,024)	0,326 (0,033)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = S9 > H9 e R9

não predispostos = S9 > H9 e R9

Tabela XXI. Excreção fracional do potássio.

Vol.	H9	R9	S9
P	0,1489 (0,0784)	0,0762 (0,0315)	0,0863 (0,0323)
NP	0,1370 (0,0337)	0,1025 (0,0106)	0,0766 (0,0125)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = H9 > R9 e S9

não predispostos = não há diferenças significativas

Dosagem plasmática, excreção urinária por minuto, depuração, carga filtrada e excreção fracional do cloreto

As Tabelas de XXII a XXVI apresentam os dados referen-

tes ao cloreto.

Tabela XXII. Excreção urinária por minuto de cloreto, em mEq .
 $10^2 \cdot \text{min}^{-1}$.

Vol.	H3	H6	H9	R3	R6	R9	S3	S6	S9
P	1,62 (0,27)	0,78 (0,13)	0,85 (0,15)	8,23 (0,55)	8,28 (1,08)	7,20 (1,08)	14,20 (1,65)	15,98 (1,65)	15,05 (1,48)
NP	1,02 (0,22)	0,80 (0,32)	0,63 (0,15)	7,22 (1,80)	6,40 (0,95)	7,17 (1,17)	14,15 (2,23)	10,85 (2,00)	17,63 (3,03)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = S3, S6, S9 > R3, R6, R9 > H3, H6, H9
 não predispostos = S3, S9 > R3, R6, R9 > H3, H6, H9
 S9 > S6
 S6 > H3, H6, H9

Tabela XXV. Carga filtrada do cloreto, em mEq . min⁻¹.Tabela XXIII. Cloreto plasmático, em mEq . litro⁻¹.

Vol.	H9	R9	S9
P	110,4 (1,7)	109,4 (1,9)	108,8 (1,7)
NP	108,5 (2,5)	105,2 (0,9)	111,2 (1,3)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = não há diferenças significativas
 não predispostos = não há diferenças significativas

Tabela XXIV. Depuração do cloreto, em $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$.

Vol.	H9	R9	S9
P	0,08 (0,01)	0,67 (0,10)	1,45 (0,13)
NP	0,06 (0,01)	0,75 (0,11)	1,76 (0,31)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = S9 > R9 > H9
 não predispostos = S9 > R9 > H9

Dosagem plasmática, excreção urinária por minuto, depuração, carga filtrada e excreção fracional do cálcio

Tabela XXV. Carga filtrada do cloreto, em $\text{mEq} \cdot \text{min}^{-1}$.

Vol.	H9	R9	S9
P	6,55 (0,40)	7,19 (0,51)	8,40 (0,65)
NP	6,16 (0,48)	6,53 (0,41)	8,47 (0,88)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = S9 > H9 e R9
 não predispostos = S9 > H9 e R9

(0,95) (0,25) (0,38) (0,67) (0,82) (0,79) (1,18) (1,04) (1,59)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = não há diferenças significativas

não predispostos = não há diferenças significativas

Tabela XXVI. Excreção fracional do cloreto.

Vol.	H9	R9	S9
P	0,0014 (0,0002)	0,0103 (0,0013)	0,0192 (0,0015)
NP	0,0011 (0,0002)	0,0124 (0,0021)	0,0231 (0,0037)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = $S9 > R9 > H9$
 não predispostos = $S9 > R9 > H9$

Dosagem plasmática, excreção urinária por minuto, depuração, carga filtrada e excreção fracional do cálcio

As Tabelas de XXVII a XXXI apresentam os valores referentes ao cálcio.

Tabela XXVII. Excreção urinária por minuto de cálcio, em $\text{mEq} \cdot 10^3 \cdot \text{min}^{-1}$.

Vol.	H3	H6	H9	R3	R6	R9	S3	S6	S9
P	0,41 (0,14)	0,62 (0,23)	0,79 (0,30)	1,01 (0,38)	1,27 (0,37)	0,78 (0,28)	1,93 (0,77)	1,62 (0,42)	3,18 (1,84)
NP	1,33 (0,95)	0,81 (0,25)	0,63 (0,28)	0,16 (0,07)	1,33 (0,82)	1,38 (0,79)	3,31 (1,18)	2,61 (1,04)	2,96 (1,59)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = não há diferenças significativas
 não predispostos = não há diferenças significativas

Tabela XXVIII. Cálcio plasmático, em mEq . litro⁻¹.

Vol.	H9	R9	S9
P	4,37 (0,21)	4,42 (0,16)	4,25 (0,09)
NP	4,40 (0,16)	4,69 (0,17)	4,61 (0,16)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = não há diferenças significativas
 não predispostos = não há diferenças significativas

Tabela XXIX. Depuração do cálcio, em ml . min⁻¹.

Vol.	H9	R9	S9
P	0,185 (0,068)	0,183 (0,067)	0,777 (0,468)
NP	0,137 (0,057)	0,312 (0,180)	0,652 (0,355)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = não há diferenças significativas
 não predispostos = não há diferenças significativas

Tabela XXX. Carga filtrada do cálcio, em mEq . min⁻¹.

Vol.	H9	R9	S9
P	0,259 (0,060)	0,289 (0,079)	0,324 (0,069)
NP	0,251 (0,024)	0,290 (0,018)	0,354 (0,041)

Teste t: não há diferenças significativas

Teste SNK: predispostos = S9 > H9

não predispostos = S9 > H9

Tabela XXXI. Excreção fracional do cálcio.

Vol.	H9	R9	S9
P	0,00017 (0,00007)	0,00014 (0,00005)	0,00047 (0,00024)
NP	0,00011 (0,00004)	0,00024 (0,00013)	0,00044 (0,00025)

Teste t: não há diferenças significativas

Testa SNK: predispostos = não há diferenças significativas

não predispostos = não há diferenças significativas

Tabela XXII. Variação percentual das determinações realizadas

O resultado da análise estatística das variações percentuais são superponíveis aos apresentados nas tabelas prévias, com exceção dos dados referentes ao potássio do período de dieta regular para o de sobrecarga de cloreto de sódio. Essa variação percentual foi diferente entre os dois grupos para um nível de significância de 1%. A Tabela XXXII apresenta este achado.

Para analisar por outro prisma este fenômeno, foi calculada a reabsorção absoluta de potássio, conforme o descrito em material e métodos, cujos dados estão apresentados na Tabela XXXIII. A análise estatística da variação percentual da reabsorção absoluta de potássio entre os períodos de dieta regular e o de sobrecarga salina foi significativa para o nível de 5%.

Tabela XXXII. Variação percentual da excreção fracional de potássio entre os períodos de ingestão regular e de sobrecarga de cloreto de sódio.

Vol.	Variação percentual R9 para S9
P	+ 17,4 (9,2)
NP	- 24,9 (8,2)

Teste t: Variação percentual nos predispostos > não predispostos

Tabela XXXVIII. Reabsorção absoluta de potássio, em $\text{mEq} \cdot \text{min}^{-1}$.

Vol.	R9	S9	Variação percentual R9 para S9
P	0,258 (0,019)	0,292 (0,024)	+ 14,1 (6,1)
NP	0,223 (0,023)	0,303 (0,032)	+ 37,3 (8,8)

Teste t: variação percentual nos não predispostos > predispostos

Comparação entre voluntários do sexo masculino e voluntários do sexo feminino

A comparação das médias observadas em homens e mulheres não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre os sexos.

Os valores individuais de excreção urinária de eletrólitos, em todas as fases, foram similares, valendo como indicadores de que os voluntários seguiram adequadamente o protocolo proposto.

O 39, 69 e 99 dias de cada período experimental foram escolhidos para a determinação dos parâmetros que avaliam o efeito da variação do conteúdo de sódio na dieta, durante e após o estabelecimento do balanço entre o sódio ingerido e excretado, visto que esse ocorre em torno do 59 dia (Luft et alii, 1982a). Além disso, a maior parte dos trabalhos de metodologia similar

4. DISCUSSÃO

A tabela I mostra que os dois grupos experimentais, com e sem risco genético de desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica essencial, eram similares em relação a idade, peso e superfície corporal. A diferença de distribuição de sexo entre os voluntários com e sem predisposição familiar não influenciou os parâmetros estudados. Além disso, todos os dados avaliados foram semelhantes nos dois grupos experimentais na fase de dieta regular, o que reforça a sua homogeneidade. A predisposição familiar para o desenvolvimento da hipertensão é, portanto, a única diferença bem caracterizada capaz de explicar respostas diversas ante as variações de dieta.

Os valores individuais de excreção urinária de eletrólitos, em todas as fases, foram similares, valendo como indicativos de que os voluntários seguiram adequadamente o protocolo proposto.

O 3º, 6º e 9º dias de cada período experimental foram escolhidos para a determinação dos parâmetros que avaliam o efeito da variação do conteúdo de sódio na dieta, durante e após o estabelecimento do balanço entre o sódio ingerido e excretado, visto que esse ocorre em torno do 5º dia (Luft et alii, 1982a). Além disso, a maior parte dos trabalhos de metodologia similar

estudaram esses efeitos até o 5º dia ou após duas a quatro semanas de dieta, de forma que não há relato publicado, onde a observação tenha seguido a seqüência aqui empregada.

A restrição salina, bem como a ingestão regular de cloreto de sódio, provocou respostas similares nos dois grupos. Isso sugere que a presença ou ausência de risco genético de desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica essencial, nesta faixa etária, não produz respostas diferentes nos parâmetros avaliados, quando da ingestão de quantidades regulares e baixas de cloreto de sódio.

O comportamento dos dois grupos nas diversas fases experimentais, com particular atenção para as respostas observadas no período de sobrecarga salina, será analisado a seguir.

Os valores de pressão arterial nos diferentes períodos experimentais, na posição supina, permitem destacar alguns pontos importantes. As pressões sistólica e diastólica foram semelhantes nos dois grupos na fase de dieta regular, suplantando um problema observado em outros estudos similares (Editorial, The Lancet, 1983). As pressões sistólica e diastólica estavam aumentadas no 3º dia da fase de sobrecarga salina nos voluntários predispostos familiarmente para hipertensão arterial sistêmica essencial. A pressão sistólica retornou ao nível da observada no período de dieta regular após o 3º dia. A diastólica manteve-se elevada, retornando aos níveis anteriores somente após o 6º dia. Esses dados sugerem que os voluntários predispostos têm uma diferença de adaptação temporal ante o aumento do conteúdo de cloreto de sódio em sua dieta, com aumento transitório da pressão arterial.

Os trabalhos com metodologia similar, referidos na introdução, apresentam diferenças importantes de protocolo experimental, sendo as mais marcantes descritas a seguir. Murray et alii (1978) e Luft et alii (1979) utilizaram dietas diversas, com 10 a 1500 meq de sódio por dia. Burstyn et alii (1980) mediram a pressão arterial na posição sentada e somente duas a três vezes por semana. Os oito voluntários de Kirkendall et alii (1976) tinham entre 24 e 47 anos de idade, dos quais só dois tinham definida história familiar de hipertensão arterial sistêmica. Além disso, os valores analisados foram os da quarta semana de dieta. Luft et alii (1982a) mediram a pressão somente na posição sentada. Os resultados de Parfrey et alii (1981) foram revistos posteriormente (Holly et alii, 1981), confirmando a maior pressão arterial diastólica após quatro semanas de suplementação de 100 meq por dia de sódio, em relação ao período de restrição de cloreto de sódio. Isso ocorreu nos voluntários com e sem predisposição familiar para hipertensão. A diferença, entretanto, pode dever-se à diminuição da pressão no período de restrição salina, como o observado no trabalho de Skrabal et alii (1981). O protocolo de Pietinen et alii (1979) é totalmente diverso dos prévios, visto que os voluntários não fizeram uma dieta planejada. De qualquer forma, é o único que evidencia uma correlação positiva entre a média de três determinações de pressão arterial, em três dias distintos, e a quantidade de sódio na urina, exclusivamente em voluntários com predisposição familiar para hipertensão.

Os resultados do estudo piloto (Fuchs et alii, 1983) foram confirmados em parte. O aumento da pressão diastólica na

fase de restrição salina não foi estatisticamente significativo na presente investigação. O menor número de determinações da pressão arterial nesse estudo, ou sua variação casual no estudo piloto, poderiam explicar este fato. As mesmas explicações poderiam justificar a falta de significância da diminuição da pressão sistólica, observada na fase de restrição salina no presente estudo.

A frequência cardíaca, medida na posição supina, diminuiu após o 6º dia de sobrecarga de cloreto de sódio nos voluntários predispostos. Isso poderia ser explicado pela existência de uma adaptação reflexa ao aumento prévio de pressão arterial, mas é pouco provável, porque esta já tinha valores semelhantes aos prévios no 6º dia.

O pronto levantar provocou respostas similares de frequência cardíaca e pressão arterial nos dois grupos, confirmando-se o desaparecimento das diferenças de pressão arterial observadas na posição supina já descritas no estudo piloto. A queda postural da pressão arterial pode ser uma explicação plausível. O aumento da frequência cardíaca no 3º e 6º dia da fase de restrição salina, nos voluntários predispostos, pode ser explicado como uma compensação à diminuição de volemia nesta fase. Nos voluntários predispostos, a variação foi similar, mas não teve significação estatística devido, possivelmente, ao menor tamanho da amostra. Uma nova determinação de parâmetros, após algum tempo de assumida a posição em pé, poderá ser uma maneira adequada para complementar, futuramente, a investigação da adaptação à posição ortostática.

O peso corporal apresentou variações similares nos dois

grupos nos diversos períodos experimentais. A diminuição observada na fase de restrição salina foi semelhante à descrita por outros autores nestes níveis de restrição (Murray et alii, 1978; Skrabal et alii, 1981). O comportamento similar do peso corporal, nos dois grupos, na fase de sobrecarga de cloreto de sódio, é contrário à idéia defendida por Guyton (1977), de que haja uma maior expansão de volume nos indivíduos predispostos, ante uma sobrecarga de cloreto de sódio.

A creatinina urinária foi semelhante nos dois grupos e dentro de cada grupo nos três períodos experimentais. A creatinina plasmática não apresentou, igualmente, diferenças significativas entre os dois grupos. Na fase de sobrecarga salina, entretanto, houve diminuição significativa de creatinina plasmática no grupo de voluntários não predispostos. A expansão do setor extracelular e/ou a maior filtração glomerular nesta fase poderiam ser explicações plausíveis para este fato. A variação do peso corporal e da depuração da creatinina endógena, semelhante nos dois grupos, não suporta estas explicações. O aumento da depuração da creatinina endógena observado nos dois grupos na fase de sobrecarga de cloreto de sódio reflete, provavelmente, um aumento do fluxo plasmático renal e do fluxo glomerular devido à expansão de volume e natriurese.

Em seis das nove determinações do sódio urinário os voluntários predispostos tiveram médias maiores, sendo significativa a diferença no terceiro dia de restrição salina. Esses dados são insuficientes para discernir se os voluntários predispostos têm tendência a ingerir ou a excretar mais sódio que os não predispostos. As variações dos valores do sódio urinário

dentro de cada grupo nos diversos períodos experimentais refletem a variação da ingestão.

O aumento do potássio urinário nos voluntários predispostos no 6º dia de restrição salina pode dever-se, primariamente, ao aumento da ingestão e/ou da excreção. Isto também pode explicar a maior depuração e excreção fracional de potássio observadas nos voluntários predispostos no 9º dia da fase de restrição de cloreto de sódio em relação às de ingestão regular e alta. De qualquer forma, a comparação das demais médias do potássio urinário entre os dois grupos e dentro de cada grupo, demonstra que não houve acentuada variação da ingestão de potássio durante as diversas fases da investigação. Esse fato torna pouco provável que tenha havido um aumento específico da ingestão de potássio no 6º dia de restrição salina. O aumento de excreção fracional e da depuração de potássio observados no 9º dia de dieta hipossódica, quando a elevação do potássio urinário não foi significativa, sugere, fortemente, que os mecanismos de poupança de sódio ao nível do rim estejam aumentando a secreção de potássio.

O cloreto urinário apresentou variações paralelas às do sódio. Houve grande variação individual na excreção urinária de cálcio. O comportamento dos dois grupos, entretanto, foi semelhante, não havendo diferença entre quaisquer médias observadas.

Os demais parâmetros relativos à excreção renal e níveis séricos do sódio, cloreto e cálcio tiveram comportamento em tudo similar nos dois grupos experimentais. A variação da depuração e excreção fracional do sódio e cloreto foi proporcional à variação das quantidades ingeridas. A maior carga filtra

da de todos os eletrólitos na fase de sobrecarga de cloreto de sódio deve-se, provavelmente, ao aumento da filtração glomerular. As diferenças de níveis plasmáticos de potássio no 9º dia de sobrecarga de cloreto de sódio e das variações percentuais da excreção fracional e reabsorção absoluta serão analisadas adiante.

A evidente defasagem entre os dias em que variou a pressão arterial (3º e 6º dias de sobrecarga de cloreto de sódio) e o de determinação dos parâmetros renais (9º dia) não foi prevista no planejamento experimental. Nesse, foi escolhido apenas um dia em cada período para as medições, a fim de não dificultar, demasiadamente, as atividades acadêmicas dos voluntários. Escolheu-se o 9º dia porque o balanço de sódio já estaria restabelecido, com o que se observariam eventuais diferenças estabilizadas no manuseio renal de eletrólitos entre os dois grupos. O fenômeno observado na pressão arterial, entretanto, indica que estes parâmetros deverão ser analisados no 3º dia, também, em estudos posteriores. A resposta natriurética devida à diminuição da reabsorção tubular de sódio, descrita em hipertensos leves (Buckalew et alii, 1969; Radó et alii, 1980; Luft et alii, 1982b) não pôde ser evidenciada na fase pré-hipertensiva neste modelo experimental.

Os dados referentes ao potássio, mesmo que igualmente dissociados dos dias de variação da pressão arterial, permitem uma interpretação à luz de informações de literatura não discutidas na introdução deste trabalho.

O efeito anti-hipertensivo da suplementação de potássio foi apontado por Addison (1928). Desde então, relatos episódicos de literatura têm reforçado este achado, como a demons-

tração do efeito protetor exercido pelo potássio contra a toxicidade do sódio em animais de experimentação (Meneely et alii, 1957). Só recentemente, entretanto, esse fato tem merecido maior atenção dos investigadores. Estudos controlados confirmaram o efeito anti-hipertensivo do potássio (Iimura et alii, 1981; MacGregor et alii, 1982). A própria eficácia de dietas hipossódicas para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica pode ser determinada ou aumentada pela maior ingestão alternativa de potássio. O efeito hipotensor observado por Beard et alii (1982) não foi confirmado por Watt et alii (1983). Além de outras diferenças metodológicas, houve, no primeiro trabalho, um aumento inequívoco da ingestão de potássio, como pode ser observado pelos seus valores plasmáticos e urinários no período experimental, enquanto no segundo isso não ocorreu. Esses dados não foram discutidos pelos autores dos trabalhos citados. Estudos epidemiológicos também têm demonstrado a correlação entre dieta pobre em potássio e a prevalência de hipertensão arterial sistêmica, de tal forma que o potássio já é apresentado, por alguns, como determinante de magnitude semelhante à sobrecarga do cloreto de sódio no desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica essencial (MacGregor, 1983; McCarron et alii, 1983).

A tentativa de elucidação dos mecanismos pelos quais se produz esse efeito, constitui, de forma semelhante ao que foi sugerido na introdução para o sódio, a seqüência experimental lógica para demonstrar a correlação de causa e efeito. Vários trabalhos em animais de experimentação e no homem têm possibilitado a postulação de prováveis mecanismos. Emanuel et alii (1959) evidenciaram um efeito vasodilatador de concentrações mais al-

tas, mas ainda fisiológicas, de potássio sobre arteríolas da pata do cão. Também demonstraram o mesmo efeito nas arteríolas renais do cão, que seria a explicação provável para o efeito diurético observado (Scott et alii, 1959). Há relatos de que o potássio diminui a atividade simpática e/ou a reatividade vascular à atividade simpática em animais de experimentação (Hermsmeyer, 1976; Dietz et alii, 1981; Battarbee et alii, 1983). Dados semelhantes foram observados em hipertensos (Iimura et alii, 1981) e em voluntários jovens normais (Holly et alii, 1981; Skrabal et alii, 1981). Outros autores explicam o efeito vasodilatador do potássio pela estimulação direta do sistema de transporte de sódio e potássio ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase), visto que o maior potencial de repouso resultante não poderia ser explicado pelas equações de Nernst ou Goldman (Chen et alii, 1972; Overbeck et alii, 1974). A competição demonstrada entre o potássio e a ouabaina pelo mesmo receptor reforça essa idéia (Schwartz, 1976). De qualquer forma, as concentrações de potássio são mais importantes do que as do sódio para a manutenção do potencial de repouso (Friedman, 1983).

As informações revistas sugerem a existência de dois desencadeantes ambientais importantes para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica, quais sejam, o aumento da ingestão de sódio e a diminuição da ingestão de potássio. É lícito supor, entretanto, que haja um mecanismo comum pelo qual os dois interagem para determinar as alterações hemodinâmicas nos indivíduos predispostos. Uma hipótese que contempla esta correlação é a de que a atividade renal de excreção da sobrecarga de sódio nos indivíduos predispostos aumenta, direta ou indireta-

mente, a excreção de potássio. Já os não predispostos conseguiram excretar a sobrecarga de sódio, preservando ou mesmo reduzindo a excreção de potássio. As diferenças de concentrações séricas de potássio entre os dois grupos explicaria a maior reatividade vascular nos primeiros e a proteção dos indivíduos predispostos ante a sobrecarga de cloreto de sódio.

Foram descritas três anormalidades no transporte de eletrólitos pela membrana celular de eritrócitos e leucócitos de hipertensos e indivíduos normais com predisposição familiar para o desenvolvimento de hipertensão (Tosteson et alii, 1981). A primeira é no contra-transporte de sódio e potássio, no qual os dois íons são transportados em sentido contrário pelo sistema de $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$. As duas outras anormalidades descritas, nos sistemas de $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ contra-transporte e o de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ co-transporte, estão provavelmente relacionados entre si (Cusi et alii, 1981) e são diferentes da primeira anormalidade (Davidson et alii, 1982). É possível que uma ou mais das anormalidades descritas possa ocorrer também nos túbulos renais dos indivíduos predispostos. O efeito do inibidor circulante da $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$, evidenciado em hipertensos e em indivíduos predispostos familiarmente para hipertensão, também foi demonstrado sobre a $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ renal (Hamlyn et alii, 1982), o que poderia explicar a maior perda de potássio quando da sobrecarga de cloreto de sódio.

A hipótese sugerida pode explicar as diferenças de concentrações plasmáticas e da variação percentual da excreção fracional e reabsorção absoluta de potássio, observadas, entre os dois grupos, no 9º dia de sobrecarga de cloreto de sódio (tabe-

las XVIII, XXXII e XXXIII). Como já foi assinalado, os dias de coleta dos dados laboratoriais não coincidem com os da variação da pressão arterial. A observação da tabela XXVII mostra que, mesmo sem ser significativa, a diferença entre as médias de excreção urinária de potássio, nos predispostos e não predispostos, é maior no 6º dia de sobrecarga que no 9º dia. Isso sugere que o efeito encontrado na reabsorção tubular de potássio no 9º dia seja mais intenso no 6º dia.

Essa especulação não foi encontrada na literatura e não tem, portanto, investigação especificamente dirigida para seu teste no homem. Em alguns trabalhos há subsídios indiretos. De Wardener e MacGregor (1982) afirmam que concentrações fisiológicas de potássio podem baixar a pressão arterial. Beretta-Piccoli et alii (1981) evidenciaram que os níveis de pressão arterial têm uma correlação inversamente proporcional com o potássio plasmático permutável e total em hipertensos jovens. A correlação positiva pesquisada para o sódio só foi encontrada em hipertensos idosos. O achado mais interessante é encontrado na tabela I do trabalho de Radó et alii (1980), onde pode ser observado um aumento da excreção fracional de potássio, ante uma sobrecarga de cloreto de sódio, no grupo de voluntários hipertensos, comparativamente ao grupo de voluntários normais. Estranhamente, os autores não discutiram este achado.

O teste da hipótese descrita aponta o direcionamento imediato da linha de investigação até aqui desenvolvida.

de pressão arterial.

3. As variações de peso corporal observadas são contrárias à idéia de que os indivíduos com risco genético de desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica essencial retenham mais volume do que os indivíduos sem risco, ante uma sobrecarga de cloreto de sódio.

5. CONCLUSÕES

4. Após nove dias de constante sobrecarga de cloreto de sódio. Os dados apresentados permitem chegar às seguintes conclusões:

1. Os seguintes parâmetros não evidenciam diferenças entre grupos de indivíduos com e sem risco genético de desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica essencial, estudados na faixa etária dos 19 aos 22 anos: pressão arterial e frequência cardíaca, medidas na posição supina e após o pronto levantar, no 3º, 6º e 9º dia de dietas com ingestão baixa e regular de cloreto de sódio; concentrações plasmáticas e depuração renal de creatinina, sódio, potássio, cloreto e cálcio, determinadas após nove dias de dieta com conteúdo baixo e regular de cloreto de sódio; excreções fracionais de sódio, potássio, cloreto e cálcio calculadas no 9º dia das dietas referidas.

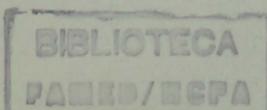
2. As variações de pressão arterial, observadas na posição supina, sugerem que os indivíduos com risco genético de desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica essencial têm uma adaptação diferente dos indivíduos sem risco genético, ante o aumento da ingestão de cloreto de sódio, apresentando um aumento da pressão arterial; na faixa etária estudada, entretanto, no nono dia de dieta com sobrecarga de cloreto de sódio, os indivíduos com risco genético já apresentam os níveis habituais

de pressão arterial.

3. As variações de peso corporal observadas são contrárias à idéia de que os indivíduos com risco genético de desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica essencial retenham mais volume do que os indivíduos sem risco, ante uma sobrecarga de cloreto de sódio.

4. Após nove dias de constante sobrecarga de cloreto de sódio, não há diferença na forma pela qual os indivíduos, com e sem risco genético de desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica, excretam creatinina, sódio, cloreto e cálcio.

5. As diferenças observadas nos parâmetros relativos ao potássio na fase de sobrecarga salina permitem a formulação de uma nova hipótese em relação aos mecanismos fisiopatogênicos da hipertensão arterial sistêmica essencial: os indivíduos com risco genético de desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica essencial diferenciam-se dos indivíduos sem risco genético pela incapacidade renal de preservar potássio ante a ativação, por sobrecarga, dos mecanismos excretores de sódio.



BLAUSTEIN, M.P. Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation, and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *American Journal of Physiology*, 232: C175-C178, 1977.

BROWN, J.J.; FRASER, R.; LEVER, A.F.; NORTON, J.J.; ROBERTSON, J.I.; SHALEKAW, M.A. Personal views on mechanisms of hypertension. In: *HYPERTENSION* (Eds. KOTW. KUCHEL) cap.12.1, p.529-548.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BUCKALEW, V.M.; PUSCHETT, J.B.; KINTZEL, J.E.; GOLDBERG, M. Mechanism of exaggerated natriuresis in hypertensive man: impaired sodium transport in the loop of Heale. *The Journal*

ADDISON, W.L. The use of sodium chloride, potassium chloride, sodium bromide, and potassium bromide in cases of arterial hypertension which are amenable to potassium chloride. *Canadian Medical Association Journal*, 18: 281-285, 1928.

BATTARBEE, H.D.; DAILEY, J.W.; MENNELY, G.E. Dietary sodium and potassium-induced transient changes in blood pressure and catecholamine excretion in the Sprague-Dawley rat. *Hypertension*, 5: 336-345, 1983.

BEARD, T.C.; COOKE, H.M.; GRAY, W.R.; BARGE, R. Randomized controlled trial of a no-added sodium diet for mild hypertension. *The Lancet*, 2: 455-458, 1982.

BELIZAN, J.M.; VILLAR, J.; PINEDA, O.; GONZALES, A.E.; SAINZ, E.; GARRERA, G.; SIBRIAN, R. Reduction of blood pressure with calcium supplementation in young adults. *The Journal of American Medical Association*, 249: 1161-1165, 1983.

BERETTA-PICOLLI, C.; DAVIES, D.L.; BODDY, K.; BROWN, J.J.; CUMMING, A.M.; EAST, W.B.; FRASER, R.; LEVER, A.F.; PADFIELD, P.; ROBERTSON, J.I.; WEIDMANN, P.; WILLIAMS, E. D. Relation of arterial pressure with exchangeable and total body sodium and with plasma exchangeable and total body potassium in essential hypertension. *Clinical Science*, 61:81s-84s, 1981.

BIANCHI, G.; FOX, U.; DIFRANCESCO, G.F.; BARDI, U.; RADICE, M. Hypertensive role of the kidney in spontaneously hypertensive rats. *Clinical Science and Molecular Medicine*, 45: 135s-140s, 1973.

BIANCHI, G.; FOX, U.; DIFRANCESCO, G.F.; GIOVANETTI, A.M.; PAGETTI, D. Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive rats and normotensive rats. *Clinical Science and Molecular Medicine*, 47: 435-448, 1974.

BIRKENHAGER, W.H. & LEEW, P.W. Pathophysiological mechanisms in essential hypertension. *Pharmacology and Therapeutics*, 8: 297-319, 1980.

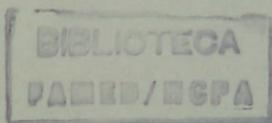
- BLAUSTEIN, M.P. Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation, and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *American Journal of Physiology*, 232: C175-C173, 1977.
- BROWN, J.J.; FRASER, R.; LEVER, A.F.; MORTON, J.J.; ROBERTSON, J.I.; SHALEKAMP, M.A. Personal views on mechanisms of hypertension. In: GENEST, KOIW, KUCHEL (Eds.). *Hypertension*. New York, McGraw-Hill, 1977. cap.12.1, p.529-548.
- BUCKALEW, V.M.; PUSCHETT, J.B.; KINTZEL, J.E.; GOLDBERG, M. Mechanism of exaggerated natriuresis in hypertensive man: impaired sodium transport in the loop of Henle. *The Journal of Clinical Investigation*, 48: 1007-1016, 1969.
- BURSTYN, P.; HORNALL, D.; WATCHORN, C. Sodium and potassium intake and blood pressure. *British Medical Journal*, 281: 537-539, 1980.
- CHEN, W.T.; BRACE, R.A.; SCOTT, J.B.; ANDERSON, D.K.; HADDY, F.J. The mechanism of the vasodilator action of potassium. *Proceedings of Society for Experimental Biology and Medicine*, 140: 820-824, 1972.
- COOPER, R.; LIU, K.; TREVISAN, M.; MILLER, W.; STAMLER, J. Urinary sodium excretion and blood pressure in children: absence of a reproducible association. *Hypertension*, 5: 135-139, 1983a.
- COOPER, R.; SOLTERO, I.; LIU, K.; BERKSON, D.; LEVINSON, S.; STAMLER, J. The association between urinary sodium excretion and blood pressure in children. *Circulation*, 62: 97-104, 1980.
- COOPER, R.; LeGRADY, D.; NANAS, S.; TREVISAN, M.; MANSOUR, M.; HISTAND, P.; OSTROW, D.; STAMLER, J. Increased sodium-lithium countertransport in college students with elevated blood pressure. *The Journal of American Medical Association*, 249: 1030-1034, 1983b.
- COSTA, F.V.; AMBROSIONI, E.; MONTE BUGNOLI, L.; PACCALONI, L.; VASCONI, L.; MAGNANI, B. Effects of a low-salt diet and acute salt loading on blood pressure and intralymphocytic sodium concentration in young subjects with borderline hypertension. *Clinical Science*, 61: 21s-23s, 1981.
- CUSI, D.; BARLASSIND, C.; FERRANDI, M.; PALLAZZI, P.; CELEGA, E.; BIANCHI, G. Relationship between altered $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ cotransport and $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ countertransport in the erythrocytes of "essential" hypertensive patients. *Clinical Science*, 61: 33s-36s, 1981.
- DAHL, L.K. Salt intake and salt need. *The New England Journal of Medicine*, 258: 1152-1157, 1958.

- DAHL, L.K. Salt intake and hypertension. In: GENEST, KOIW, KUCHEL (Eds.). *Hypertension*. New York, McGraw-Hill, 1977. cap.12.2, p.548-559.
- DAHL, L.K.; HEINE, M.; TASSINARI, L. Role of genetic factors in susceptibility to experimental hypertension due to chronic excess salt ingestion. *Nature*, 194: 480-482, 1962.
- DAHL, L.K.; HEINE, M.; THOMPSON, K. Genetic influence of the kidneys on blood pressure. Evidence from chronic renal homografts in rats with opposite predispositions to hypertension. *Circulation Research*, 34: 94-101, 1974.
- DAVIDSON, J.S.; OPIE, L.H.; KEDING, B. Sodium-potassium cotransport activity as genetic marker in essential hypertension. *British Medical Journal*, 284: 539-541, 1982.
- DAWBERT, T.R. Annual discourse: unproved hypothesis. *The New England Journal of Medicine*, 299: 452-458, 1978.
- DEVYNCK, M.A.; PERNOLLET, M.G.; ROSENFELD, J.B.; MEYER, P. Measurement of digitalis-like compound in plasma: application in studies of essential hypertension. *British Medical Journal*, 287: 631-634, 1983.
- DE WARDENER, H.E. & MacGREGOR, G.A. The natriuretic hormone and essential hypertension. *The Lancet*, 1: 1450-1454, 1982.
- DIETZ, R.; SCHOMIG, A.; RASCHER, W.; STRASSER, R.; GANTEN, U.; KUBLER, W. Partial replacement of sodium by potassium in the diet restores impaired noradrenaline inactivation and lowers blood pressure in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clinical Science*, 61: 69s-71s, 1981.
- DUSTAN, H.P. Nutrition and hypertension. *Annals of Internal Medicine*, 98(part 1): 660-662, 1983.
- EDITORIAL. Genetics, environment, and hypertension. *The Lancet*, 1: 681-682, 1983.
- EDITORIAL. New evidence linking salt and hypertension. *British Medical Journal*, 282: 1993-1994, 1981.
- EDMONDSON, R.P.; THOMAS, R.D.; HILTON, P.J.; PATRICK, J.; JONES, N.F. Abnormal leukocyte composition and sodium transport in essential hypertension. *The Lancet*, 1: 1003-1005, 1975.
- EMANUEL, D.A.; SCOTT, J.B.; HADDY, F.J. Effect of potassium on small and large blood vessels of the dog forelimb. *American Journal of Physiology*, 197: 637-642, 1959.

- FOLKOW, B.; HALLBACK, M.; LUNDGREN, Y.; SIVERTSSON, R.; WEISS, L. Importance of adaptative changes in vascular design for establishment of primary hypertension, studied in man and in spontaneously hypertensive rats. *Circulation Research*, 32 (suppl. 1): 2-16, 1973.
- FREIS, E. Salt, volume and the prevention of hypertension. *Circulation*, 53: 589-595, 1975.
- FRIEDMAN, S.M. Monovalent and divalent ions in vascular tissue. *Annals of Internal Medicine*, 98 (part 2): 753-758, 1983.
- FROLICH, E.D. Mechanisms contributing to high blood pressure. *Annals of Internal Medicine*, 98 (part 2): 709-714, 1983.
- FUCHS, F.D. O papel das prostaglandinas renais na hipertensão arterial sistêmica induzida por sal. Porto Alegre, 1980. [Dissertação de Mestrado, apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul].
- FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L.; WANNMACHER, C.M.; GUIMARÃES, F. S.; GASTALDO, G.J.; WAGNER, E.M. Relação entre a pressão arterial e a excreção urinária de sódio em jovens normais. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 41: 185-187, 1983.
- GENEST, J. Volume hormones and blood pressure. *Annals of Internal Medicine*, 98 (part 2): 744-749, 1983.
- GUYTON, A.C. Personal views on mechanisms of hypertension. In: GENEST, KOIW, KUCHEL (Eds.) *Hypertension*. New York, McGraw-Hill, 1977. Cap.12.4, p.566-575.
- GUYTON, A.C.; COLEMAN, T.G.; COWLEY, A.W.; SCHEEL, K.W.; MANNING, R.D.; NORMAN, R.A. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *The American Journal of Medicine*, 52: 584-594, 1972.
- HADDY, F.J. What is the link between vascular smooth muscle, sodium pump and hypertension? *Clinical Experimental Hypertension*, 3: 179-182, 1981.
- HAMLIN, J.M.; RINGEL, R.; SCHAEFFER, J.; LEVINSON, P.D.; HAMILTON, B.P.; KOWARSKI, A.; BLAUSTEIN, M.P. A circulating inhibitor of (Na⁺ + K⁺) ATPase associated with essential hypertension. *Nature*, 300: 650-652, 1982.
- HEAGERTY, A.M.; BING, R.F.; THURSTON, H.; SWALES, J.D. Calcium antagonists in hypertension: relation to abnormal sodium transport. *British Medical Journal*, 287: 1405-1407, 1983.
- ANDERSON, T.A.; FEY, A. The effect of dietary sodium chloride on blood pressure, body fluids, electrolytes renal function and serum lipids of normotensive man. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 87: 418-424, 1976.

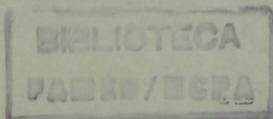
- HEAGERTY, A.M.; MILNER, M.; BING, R.F.; THURSTON, H.; SWALES, J.D. Leukocyte membrane sodium transport in normotensive populations: dissociation of abnormalities of sodium efflux from raised blood pressure. *The Lancet*, 2: 894-896, 1982.
- HERMSMEYER, K. Electrogenesis of increased norepinephrine sensitivity of arterial vascular muscle in hypertension. *Circulation Research*, 38: 362-367, 1976.
- HOFMAN, A.; HAZEBROEK, A.; VALKENBURG, H.A. A randomized trial of sodium intake and blood pressure in newborn infants. *Journal of American Medical Association*, 250: 370-373, 1983.
- HOLDEN, R.A.; OSTFELD, A.M.; FREEMAN, D.H.; HELLENBRAND, K. G.; D'ATRI, D.A. Dietary salt intake and blood pressure. *The Journal of American Medical Association*, 250: 365-369, 1983.
- HOLLY, J.M.; GOODWIN, F.J.; EVANS, S.J.; WANDENBURG, M.J.; LEDINGHAM, J.M. Re-analysis of data in two Lancet papers on the effect of dietary sodium and potassium on blood pressure. *The Lancet*, 2: 1384-1387, 1981.
- HUNT, J.C. Sodium intake and hypertension. *Annals of Internal Medicine*, 98(part 2): 724-728, 1983.
- IIMURA, O.; KIJIMA, T.; KIKUCHI, K.; MIYAMA, A.; ANDO, T.; NAKAO, T.; TAKIGAMI, Y. Studies on the hypotensive effect of high potassium intake in patients with essential hypertension. *Clinical Science*, 61: 77S-80S, 1981.
- ISAACSON, L.C.; MODLIN, M.; JACKSON, W.P. Sodium intake and hypertension. *The Lancet*, 1: 946, 1963.
- JOHNSTON, C.I.; NEWMAN, M.; WOODS, R. Role of vasopressin in cardiovascular homeostasis and hypertension. *Clinical Science*, 61: 129S-139S, 1981.
- JULIUS, S. & CONWAY, J. Hemodynamic studies in patients with borderline blood pressure elevation. *Circulation*, 38: 282-288, 1968.
- KAPLAN, N.M. The role of the kidney in hypertension. *Hypertension*, 1: 456-461, 1979.
- KIRKENDALL, W.M.; FEINLEB, M.; FREIS, E.D.; MARK, A.L. Recommendations for human blood pressure determination by sphygmomanometers. *Circulation*, 62: 1146A-1156A, 1980.
- KIRKENDALL, W.M.; CONNOR, W.E.; ABBOUD, F.; RASTOGI, S.P.; ANDERSON, T.A.; FEY, M. The effect of dietary sodium chloride on blood pressure, body fluids, electrolytes, renal function and serum lipids of normotensive man. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 87: 418-434, 1976.

- LARAGH, J.H. & PECKER, M.S. Dietary sodium and essential hypertension: Some myths, hopes, and truths. *Annals of Internal Medicine*, 98(part 2): 735-743, 1983.
- LJUNGMAN, S.; AURELL, M.; HARTFORD, M.; WIKSTRAND, J.; WILHELMSSEN, L.; BERGLUND, G. Sodium excretion and blood pressure. *Hypertension*, 3: 318-326, 1981.
- LOWENSTEIN, F.W. Blood pressure in relation to age and sex in the tropics and subtropics. *The Lancet*, 1: 389-392, 1961.
- LUFT, F.C.; FINEBERG, N.; SLOAN, R.S. Overnight urine collections to estimate sodium intake. *Hypertension*, 4: 494-498, 1982a.
- LUFT, F.C.; WEINBERGER, M.H.; GRIM, C.E. Sodium sensitivity and resistance in normotensive humans. *The American Journal of Medicine*, 72: 726-736, 1982b.
- LUFT, F.C.; GRIM, C.E.; FINEBERG, N.S.; HENRY, D.P.; WEINBERGER, M.H. Natriuretic responses in labile hypertension. *The American Journal of Medical Sciences*, 283: 119-128, 1982c.
- LUFT, F.C.; RANKIN, L.I.; BLOCK, R.; WEYMAN, A.E.; WILLIS, L.R.; MURRAY, R.H.; GRIM, C.E.; WEINBERGER, M.H. Cardiovascular and humoral responses to extremes of sodium intake in normal black and white men. *Circulation*, 60: 697-706, 1979.
- MacGREGOR, G.A. Dietary sodium and potassium intake and blood pressure. *The Lancet*, 1: 750-753, 1983.
- MacGREGOR, G.A.; SMITH, S.J.; MARKANDU, N.D.; BANKS, R.A.; SAGNELLA, G.A. Moderate potassium supplementation in essential hypertension. *The Lancet*, 2: 567-570, 1982.
- MacGREGOR, G.A.; FENTON, S.; ALAGHBAND-ZADEM, J.; MARKANDU, N.; ROULSTON, J.E.; DE WARDENER, H.E. Evidence for a raised concentration of a circulating sodium transport inhibitor in essential hypertension. *British Medical Journal*, 283: 1355-1357, 1981.
- McCARRON, D.A.; STANTON, J.; HENRY, H.; MORRIS, C. Assessment of nutritional correlates of blood pressure. *Annals of Internal Medicine*, 98(part 2): 715-719, 1983.
- McKUSIK, V.A. General considerations. In: HARVEY, JOHNS, McKUSIK, OWENS, ROSS (Eds.). *The Principles and Practice of Medicine*. 20 ed. New York, Appleton-Century-Crofts, 1980. Sec.6, cap.39, p.428.
- MENDLOWITZ, M. The relation of genetics to essential hypertension: a review. *Medical Hypothesis*, 9: 95-109, 1982.



- MENEELY, G.R.; BALL, C.O.; YOUMANS, J.B. Chronic sodium chloride toxicity: the protective effect of added potassium chloride. *Annals of Internal Medicine*, 47: 263-273, 1957.
- MESSERLY, F.H.; VENTURA, H.O.; REISIN, E.; DRESLINSKI, G.R.; DUNN, F.G.; MacPHEE, A.A.; FROLICH, E.D. Borderline hypertension and obesity: two prehypertensive states with elevated cardiac output. *Circulation*, 66: 55-60, 1982.
- MIALL, W.E. Follow-up study of arterial pressure in the population of a Welsh Mining Valley. *British Medical Journal*, 2: 1204-1210, 1959.
- MILLER, J.Z.; DAUGHERTY, S.A.; WEINBERGER, M.H.; GRIM, C.; CHRISTIAN, J.C.; LANG, C.L. Blood pressure response to dietary sodium restriction in normotensive adults. *Hypertension*, 5: 790-795, 1983.
- MURRAY, R.H.; LUFT, F.C.; BLOCH, R.; WEYMAN, E. Blood pressure responses to extremes of sodium intake in normal man. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 159: 432-436, 1978.
- MYERS, J.B.; FITZGIBBON, W.R.; MORGAN, T.O. Effect of acute and chronic salt loading erythrocyte Na efflux in males with essential hypertension. *Clinical Science*, 61: 37S-39S, 1981.
- NATIONAL ADVISORY COMMITTEE ON NUTRITION EDUCATION: Proposals for nutritional guidelines for health education in Britain. *The Lancet*, 2: 835-838, 1983.
- OKAMOTO, K. & AOKI, K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Japanese Circulation Journal*, 27: 282-293, 1963.
- OLIVER, W.J.; COHEN, E.L.; NEEL, J.V. Blood pressure, sodium intake and sodium related hormones in the Yanomano Indians, a "no-salt" culture. *Circulation*, 52: 146-151, 1975.
- OVERBECK, H.W.; DERIFIELD, R.S.; PAMNANI, M.B.; SOZEN, R. Attenuated vasodilator response to K^+ in essential hypertensive man. *The Journal of Clinical Investigation*, 53: 678-686, 1974.
- PAGE, L.B.; DAMON, A.; MOELLERING, R.C. Antecedent of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies. *Circulation*, 49: 1132-1146, 1974.
- PAMNANI, M.B.; BUGGY, J.; HUOT, S.J.; HADDY, F.J. Studies on the role of a humoral sodium-transport inhibitor and the anteroventral third ventricle (AV3V) in experimental low-renin hypertension. *Clinical Science*, 61: 57S-60S, 1981.

- PARFREY, P.S.; CONDOM, K.; WRIGHT, P.; VANDENBURG, M.J.; HOLLY, J.M.; GOODWIN, F.J.; EVANS, S.J.; LEDINGHAM, J.M. Blood pressure and hormonal changes following alteration in dietary sodium and potassium in young men with and without familial predisposition to hypertension. *The Lancet*, 1: 113-117, 1981.
- PAUL, O. Epidemiology of hypertension. In: GENEST, KOIW, KUCHEL (Eds.). *Hypertension*. New York, McGraw-Hill, 1977. cap.13, p.613-630.
- PERERA, G.A. & BLOOD, D.W. The relationship of sodium chloride to hypertension. *The Journal of Clinical Investigation*, 26: 1109-1118, 1947.
- PICKERING, G. Personal view on mechanism of hypertension. In: GENEST, KOIW, KUCHEL (Eds.). *Hypertension*. New York, McGraw-Hill, 1977. cap.12.7, p.598-606.
- PIETINEN, P.I.; WONG, O.; ALTSCHUL, A.M. Electrolyte output, blood pressure, and family history of hypertension. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 32: 997-1005, 1979.
- PLATT, R. Heredity in hypertension. *The Lancet*, 1: 900-904, 1963.
- POSTON, L.; SEWELL, R.B.; WILKINSON, S.P.; RICHARDSON, P.J.; WILLIAMS, R.; CLARKSON, E.M.; MACGREGOR, G.A.; DE WARDENER, H.E. Evidence for a circulating sodium transport inhibitor in essential hypertension. *British Medical Journal*, 282: 847-849, 1981.
- RADÓ, J.P.; JUHOS, E.; MEES, E.J. Renal response to graded intravenous hypertonic NaCl infusion in healthy and hypertensive subjects: dose-related impairment in distal NaCl reabsorption. *American Heart Journal*, 100: 183-190, 1980.
- RESNICK, L.; LARAGH, J.H.; SEALEY, J.E.; ALDERMAN, M.H. Divalent cations in essential hypertension. *The New England Journal of Medicine*, 309: 888-891, 1983.
- SCHWARTZ, A. Is the cell membrane Na^+ , K^+ -ATPase enzyme system the pharmacological receptor for digitalis? *Circulation Research*, 39: 2-7, 1976.
- SCOTT, J.; EMANUEL, D.; HADDY, F. Effect of potassium on renal vascular resistance and urine flow rate. *American Journal of Physiology*, 197: 305-308, 1959.
- SIMPSON, F.O.; WAAL-MANNING, H.J.; BALI, P.; PHELAN, E.C.; SPEARS, G.F. Relationship of blood pressure to sodium excretion in a population survey. *Clinical Science and Molecular Medicine*, 55: 373S-375S, 1978.



- SKRABAL, F.; AUBOCK, J.; HORTNAGL, H. Low sodium/high potassium diet for prevention of hypertension: probable mechanisms of action. *The Lancet*, 2: 895-900, 1981.
- TARAZI, R.C. Pathophysiology of essential hypertension: Role of the autonomic nervous system. *The American Journal of Medicine*, 75(suppl. A): 2-8, 1983.
- TOBIAN, L. Human essential hypertension: implications of animal studies. *Annals of Internal Medicine*, 98(part 2): 729-734, 1983.
- TOSTESON, D.C.; ADRAGNA, N.; BIZE, I.; SOLOMON, H.; CANESSA, M. Membrane ions and hypertension. *Clinical Science*, 61: 5S-10S, 1981.
- TREVISAN, M.; OSTROW, D.; COOPER, R.; LIU, K.; SPARKS, S.; OKONEK, A.; STEVENS, E.; MARQUARDT, J.; STAMLER, J. Abnormal red blood cell ion transport on hypertension. *Hypertension*, 5: 363-367, 1983.
- WATT, G.C.; EDWARDS, C.; HART, J.T.; HART, M.; WALTON, P.; FOY, C.J. Dietary sodium restriction for mild hypertension in general practice. *British Medical Journal*, 286: 432-436, 1983.
- WEISS, Y.A.; SAFAR, M.E.; LONDON, G.M.; SIMON, A.C.; LEVENSON, J.A.; MILLIEZ, P.M. Repeated hemodynamic determinations in borderline hypertension. *The American Journal of Medicine*, 64: 382-387, 1978.
- ZAR, J.H. *Biostatistical Analysis*. New Jersey, Prentice-Hall, 1974.
- ZIDEK, W.; LOSSE, H.; DORST, K.G.; ZUMKLEY, H.; VETTER, H. Intracellular sodium and calcium in essential hypertension. *Klinische Wochenschrift*, 60: 859-862, 1982.