

Diferenças entre os Sexos na Atividade da Enzima Conversora de Angiotensina e na Pressão Arterial em Crianças: um Estudo Observacional

Gender Differences in Serum Angiotensin-Converting Enzyme Activity and Blood Pressure in Children: an Observational Study

Patricia Landazuri¹, Claudia Granobles^{1,2}, Nelsy Loango^{1,2}

Programa de Medicina – Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Quindío¹; Programa de Biologia - Faculdade de Ciências Básicas e Tecnologia², Armenia, Quindío - Colombia

Resumo

Fundamento: A enzima conversora da angiotensina (ECA), principal enzima do sistema renina-angiotensina (SRA), desempenha um papel importante na regulação da pressão arterial. A atividade enzimática da ECA e sua relação com a pressão arterial (PA) durante a infância e a adolescência ainda não foram claramente estabelecidas.

Objetivo: Determinar as diferenças relacionadas ao sexo nos níveis séricos da ECA e nas alterações da PA, bem como a relação entre ECA e PA, em estudantes entre 8 e 18 anos de idade.

Métodos: Os valores de pressão arterial, peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e níveis séricos da ECA foram medidos em 501 crianças.

Resultados: Os valores médios da ECA foram mais elevados em meninos ($143,7 \pm 57,1$) do que em meninas ($130,2 \pm 54,9$) ($p = 0,004$). Enquanto nas meninas os níveis séricos da ECA diminuíram com a idade, nos meninos ocorria o inverso. Após o início da puberdade, os níveis da ECA eram mais elevados em meninas do que em meninos da mesma idade. Nos dois sexos, a idade foi um forte determinante da pressão arterial (PA). Constatamos a existência de uma relação entre a ECA e a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) nas meninas (PAS: $r = -0,20$; $p < 0,001$; PAD: $r = 0,12$; $p < 0,03$). O índice de massa corporal (IMC) apresentou uma correlação maior com a PAS e a PAD nas meninas ($r = 0,37$ e $0,31$ respectivamente; $p < 0,001$) do que nos meninos ($r = 0,26$ e $0,25$ respectivamente; $p < 0,001$).

Conclusão: Esses resultados indicam que houve diferenças na atividade da ECA entre os meninos e meninas deste estudo. Nas meninas, os níveis séricos da ECA eram mais baixos e diminuíram com a idade, enquanto a PA aumentou. Como ocorre um dimorfismo sexual na PA durante a puberdade, nossos achados indicam que os hormônios gonadais podem afetar a atividade da ECA e a PA. Esses resultados podem ter importantes implicações terapêuticas. (Arq Bras Cardiol 2008;91(6):382-388)

Palavras-chave: Peptidil dipeptidase A, pressão arterial. Criança, índice de massa corporal, puberdade.

Summary

Background: Angiotensin-converting enzyme (ACE) is a key enzyme of the renin-angiotensin system that plays an important role in regulating blood pressure. ACE enzyme activity and its relationships with blood pressure (BP) during childhood and adolescence have not yet been clearly established.

Objective: To determine serum ACE (S-ACE) levels and BP changes in school children between 8 and 18 years of age and how S-ACE and BP in males and females might differ, as well as to determine S-ACE and BP relationships.

Methods: Blood pressure, height, weight, body mass index (BMI), and S-ACE were measured in 501 children.

Results: Mean S-ACE values were higher in boys (143.7 ± 57.1) than in girls (130.2 ± 54.9) ($p = 0.004$). S-ACE values decreased in girls and increased in boys with age, and values for girls were lower than for age-matched boys after onset of puberty. Age was a strong determinant of BP levels in both genders. We found a relationship between ACE and systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in girls (SBP $r = -0.20$ $p < 0.001$ DBP $r = 0.12$ $p < 0.03$). BMI had greater correlation with SBP and DBP in girls ($r = 0.37$, and 0.31 , respectively; $p < 0.001$) than in boys ($r = 0.26$, and 0.25 respectively; $p < 0.001$).

Conclusion: These results indicate that gender differences in serum ACE activity exist in the children from this study. This activity was lower and decreased with age in girls, while BP increased. Because sexual dimorphism in BP emerges in puberty, our findings suggest that gonadal hormones might affect S-ACE activity and BP. These results may have important therapeutic implications. (Arq Bras Cardiol 2008;91(6):352-357)

Key words: Peptidyl-Dipeptidase A; blood pressure; child, body mass index; puberty.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Patricia Landazuri •

Avenida Bolívar 12 N, Norte, Armênia

E-mail: plandazu@uniquindio.edu.co

Artigo recebido em 30/10/2007; artigo revisado recebido em 17/12/2007; aceito em 28/12/2007.

Introdução

Embora os mecanismos que estão por trás das diferenças relacionadas ao sexo e ao envelhecimento na incidência e progressão da hipertensão arterial ainda não sejam conhecidos, acredita-se que os hormônios sexuais atuem na modulação da atividade de vários sistemas reguladores da pressão arterial, inclusive o sistema renina-angiotensina (SRA)¹⁻².

A ECA, principal enzima (EC 3.4.15.1) do SRA, desempenha um papel importante na regulação da função cardíaca e da pressão arterial^{3,4}. Essa enzima remove dois aminoácidos da angiotensina I para produzir a angiotensina II (AII), um hormônio octapeptídico ativo. A angiotensina II é um potente vasoconstritor que atua através do receptor de AT1, estimulando a proliferação de células da musculatura lisa e a hipertrofia cardíaca³⁻⁵. A ECA também metaboliza a bradicinina, um peptídeo vasoativo, para uma forma inativa³⁻⁵. A bradicinina é um potente vasodilatador das artérias periféricas⁵. O conceito de regulação hormonal da diferenciação sexual da pressão arterial foi amplamente confirmado ao longo dos últimos anos, com algumas extensões e modificações. Por exemplo, constatou-se que a incidência e o grau de hipertensão são mais baixos em mulheres do que em homens^{2,6,7}.

Estudos que utilizaram técnicas de monitorização ambulatorial da pressão arterial em crianças revelaram que, com o aumento da idade, ocorre uma elevação na pressão arterial tanto em meninos como em meninas. Entretanto, após o início da puberdade a pressão arterial dos meninos é mais alta do que das meninas da mesma idade⁸. Esses dados mostram que durante a adolescência e a puberdade, quando os níveis de androgênio aumentam, a pressão arterial é mais elevada em meninos do que em meninas. Outra evidência de que a testosterona pode ter um papel importante na elevação da pressão arterial em homens advém de estudos sobre castração realizados com ratos machos. A castração em uma idade precoce (3 a 5 semanas) atenua o desenvolvimento de hipertensão em vários modelos animais⁹⁻¹¹. Como a pressão arterial dos homens e dos ratos machos é mais alta do que das mulheres e das ratas, é possível que os hormônios ajudem a proteger o sexo feminino contra a elevação da pressão arterial. De fato, constatou-se que a incidência e o grau de hipertensão arterial são mais baixos em mulheres pré-menopáusicas do que em homens da mesma faixa de idade^{2,6,7}. Após a menopausa, porém, a pressão arterial das mulheres aumenta para níveis ainda mais elevados do que nos homens. Alguns desses estudos também indicam que o estrogênio e a testosterona podem modular a atividade da ECA^{10,11}. Portanto, o efeito cardioprotetor atribuído ao estrogênio poderia estar associado a uma redução da concentração de RNAm da ECA, diminuindo, assim, a atividade dessa enzima, com conseqüente redução dos níveis circulantes do vasoconstritor angiotensina II, como sugerido por Callager e cols.¹¹. Por outro lado, vários estudos mostraram que os níveis de ECA variam com a idade^{12,13}, que a atividade da ECA é elevada em crianças e diminui com a idade até atingir os níveis adultos, o que parece ser uma constante nos indivíduos, mas varia de um indivíduo para outro¹². Na verdade, a pressão arterial aumenta à medida que as crianças ficam mais velhas^{14,15}, e a puberdade pode exercer mais influência sobre a PA que qualquer outro evento fisiológico

normal, possivelmente determinando os níveis pressóricos futuros. Como a atividade enzimática da ECA e sua relação com a PA não foram claramente estabelecidas durante a infância e a adolescência, estamos particularmente interessados:

- 1) nas mudanças que ocorrem nos níveis séricos da ECA e na pressão arterial durante esses períodos,
- 2) nas diferenças nos níveis séricos da ECA e na pressão arterial entre homens e mulheres, e
- 3) na relação entre os níveis séricos da ECA e a pressão arterial em homens e mulheres.

Métodos

Sujeitos do estudo

Os sujeitos no estudo original (n = 510) foram recrutados de 25 escolas de Quindío (Colômbia), para a obtenção de uma amostra representativa dos dois sexos, com idades variadas e diferentes níveis socioeconômicos. A taxa de resposta individual foi de 98,2% (501 crianças).

O estudo foi revisado e aprovado pelo Conselho Revisor (Conselho de Ética) da Universidade de Quindío. Um termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todas as crianças, bem como dos pais ou representantes legais.

Crianças com história de hipertensão, doença renal, cardiopatia ou diabetes melito foram excluídas do estudo, bem como as que estavam tomando algum medicamento que pudesse afetar a pressão arterial ou o sistema renina-angiotensina. Todos os participantes do estudo eram provenientes da Colômbia, país cuja população é composta predominantemente por uma mistura de europeus (caucasianos), africanos, (negróides) e ameríndios (mongolóides)^{16,17}. Quindío situa-se geograficamente entre os ramos central e oriental da Cordilheira dos Andes. A população de Quindío pertence à autodenominada "comunidade Paisa"¹⁶⁻¹⁷. Nessa população, a proporção de negros e ameríndios é baixa^{16,17}. Segundo estimativas de Jimenez e cols.¹⁷ a "comunidade Paisa" é formada por 85% de brancos e 15% de ameríndios.

Mensurações

O peso, a altura e as amostras de sangue dos participantes foram obtidos na mesma ocasião, nas próprias escolas. O tipo de alimentação não foi levado em consideração. A pressão arterial foi medida no braço esquerdo, com um esfigmomanômetro zero-randômico (Welch Allyn), na posição sentada. O primeiro e quinto sons de Korotkoff foram usados para designar a pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente. Foram usados manguitos de dois tamanhos, dependendo do diâmetro do braço da criança: um manguito para circunferência braquial de 10 a 19 cm e outro para circunferência braquial de 18 a 26 cm. Foram feitas duas leituras da pressão arterial, e a média das duas leituras foi usada como valor pressórico final.

Amostras de sangue

Amostras de sangue venoso de todos os participantes foram coletadas em tubos secos, pela manhã, após 12 horas de

jejum. O soro foi obtido por centrifugação a 2.500 g durante 15 minutos a 4°C até uma hora após a punção venosa. O soro foi separado em microtubos e armazenado a -20°C.

Análises

Atividade da ECA

A atividade da ECA foi determinada com um método modificado descrito por Ronca Testoni¹⁸, em que a hidrólise a 37°C pela ECA de um substrato sintético de solução-tampão tris, o furanocirilol-1-fenilalanil-glicilglicina, (Sigma Chemical Co) produziu um aminoácido e um dipeptídeo bloqueados por furanocirilol. A redução na absorbância a 345 nm foi uma medida de atividade da ECA, expressa em unidades internacionais por litro (UI/l). Para avaliar a reprodutibilidade das dosagens da ECA, usamos dados de 30 indivíduos jovens cujos níveis séricos de ECA tinham sido determinados seis vezes (uma vez por mês durante um período de seis meses). O coeficiente de variação foi de 3,8%. Os níveis séricos de ECA desses indivíduos foram bastante estáveis. Todas as amostras foram analisadas nos primeiros cinco dias após a punção venosa.

Métodos estatísticos

Os dados obtidos são apresentados como média \pm DP. As análises estatísticas foram feitas com auxílio do programa SPSS (versão 11.5). Os efeitos do sexo, da idade e do IMC sobre a PA foram analisados com a análise de variância (ANOVA) de dois fatores e a análise post hoc de Tukey. A análise de variância de um fator foi usada para comparar as alterações na PA ou na concentração da ECA entre as faixas etárias. Foi efetuada uma análise de regressão múltipla, utilizando-se valores pressóricos médios individuais como variável dependente. Todas as outras variáveis relevantes foram tratadas como variáveis independentes. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Resultados

Neste trabalho, foram estudados 501 sujeitos na faixa etária de 8 a 18 anos, 249 (49,7%) meninos e 252 (50,3%) meninas. A tabela 1 apresenta os dados estatísticos referentes a sexo, idade, níveis séricos da ECA, pressão arterial sistólica e diastólica e IMC de todas as crianças estudadas, inclusive média, desvio-padrão e faixa de variação. A média de idade

foi 3,7% mais baixa nos meninos do que nas meninas ($p < 0,032$). Houve uma diferença significativa na concentração sérica da ECA, sendo 9,4% mais baixa nas meninas ($p > 0,004$). A média da pressão arterial sistólica (PAS) não diferiu entre os dois grupos. A pressão arterial diastólica dos meninos foi 1,3 mm Hg mais baixa do que das meninas, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p < 0,092$). O índice de massa corporal (IMC) foi 4,7% mais baixo nos meninos do que nas meninas ($p < 0,001$). Apesar disso, a PA de meninos e meninas foi semelhante.

Variação nos níveis da ECA por idade e sexo

A figura 1 apresenta a média e o desvio-padrão da atividade da ECA nas crianças por idade e sexo. Nas meninas, os níveis séricos da ECA diminuíram com a idade (até os 14 anos), aumentaram novamente entre 15 e 17 anos e, em seguida, voltaram a cair. De modo geral, os níveis séricos da ECA nas meninas foram diminuindo entre 8 e 18 anos de idade. Em contrapartida, nos meninos os níveis da ECA aumentaram dos 8 aos 9 anos de idade, diminuíram dos 9 aos 11 anos e voltaram a aumentar até os 13 anos; dos 13 aos 18 anos de idade os níveis da ECA apresentaram uma [leve] redução. Dos 12 aos 18 anos de idade, os níveis da ECA nos meninos ficaram acima dos valores das meninas. Nos meninos de 8, 10 e 11 anos de idade, os níveis séricos da ECA foram significativamente mais baixos do que nas meninas, enquanto dos 13 aos 18 anos foram significativamente mais elevados ($p < 0,001$).

Variação da pressão arterial por idade e o sexo

A figura 2 mostra a média e o desvio-padrão da PAS e PAD das crianças por idade e sexo. Tanto em meninas como em meninos, a PAS e a PAD aumentaram com a idade. A PAS foi mais elevada em meninos de 12, 16 e 17 anos de idade ($p < 0,03$, $p < 0,0004$ e $p < 0,018$, respectivamente) do que nas meninas. Da mesma forma, a PAD foi mais elevada em meninos de 11 e 17 anos do que em meninas da mesma idade ($p < 0,00001$ e $p < 0,06$ respectivamente). Nos meninos, a correlação entre PAS, PAD e idade foi de $r = 0,51$ ($p < 0,001$) e $r = 0,27$ ($p < 0,00$), respectivamente. Nas meninas essa correlação foi de $r = 0,38$ ($p < 0,001$) e $r = 0,26$, ($p < 0,001$), respectivamente. A correlação entre PAS, PAD e IMC foi a seguinte: PAS $r = 0,37$ ($p < 0,001$) e PAD $r = 0,31$ ($p < 0,001$) nas meninas e PAS $r = 0,26$ ($p < 0,001$) e PAD $r = 0,25$ ($p < 0,001$) nos meninos.

Tabela 1 - Variáveis clínicas das crianças (média \pm DP)

Variável	Meninos n = 249	Meninas N = 252	Valor de p
Idade, anos	12,9 \pm 2,9 (8-18) *	13,4 \pm 2,8 (8 -18)	0,032
ECA UI/l	143,7 \pm 57,1 (14 - 369)	130,2 \pm 54,9 (7- 351)	0,004
PAS, mmHg	95,7 \pm 14,5 (60 -137)	95,2 \pm 11,3 (60 -122)	0,362
PAD, mmHg	59,5 \pm 10,8 (40 -96)	60,8 \pm 10,3 (39 -102)	0,092
IMC, kg/m ²	18,3 \pm 3,4 (12,3-33,6)	19,2 \pm 3,5 (12,6 -38,3)	0,001

IMC - índice de massa corporal; PAD - pressão arterial diastólica; PAS - pressão arterial sistólica; *Mediana (faixa); todos os outros dados são apresentados como média \pm desvio-padrão.

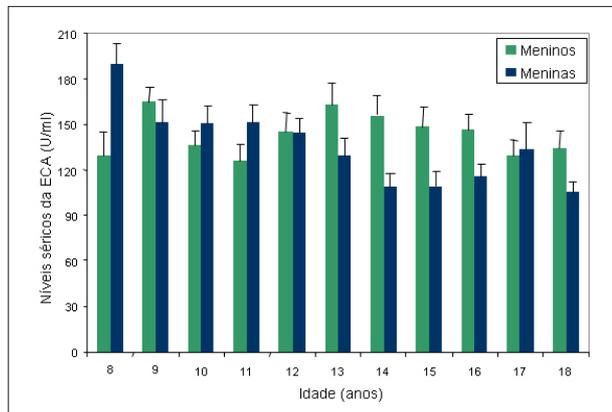


Fig. 1 - Idade e níveis séricos da ECA. Os valores da ECA são apresentados como média \pm desvio-padrão; Os níveis séricos da ECA diferiram significativamente ($p < 0,001$) entre meninos e meninas aos 8, 10, 11, 13 e 16 anos de idade.

Atividade da ECA e pressão arterial

Estudamos a relação entre a atividade da ECA e pressão arterial em meninos e meninas. Os resultados indicam que a relação entre os níveis séricos da ECA e a pressão arterial difere entre meninos e meninas, como mostra a figura 3. Os dados revelam que a PAS e a PAD aumentam com a elevação dos níveis da ECA nos meninos, enquanto diminuem nas meninas.

Os valores da PAS e PAD diferiram significativamente entre meninos e meninas ($p < 0,001$ para cada), com níveis séricos da ECA de 201-250 UI/l, 50-100 e >201 UI/l, respectivamente. Não encontramos correlação entre os níveis séricos da ECA e a PA em meninos (PAS $r = 0,40$ [$p < 0,3$] e PAD $r = 0,13$ [$p < 0,02$]). Nas meninas, a correlação foi PAS $r = 0,20$ ($p < 0,001$) e PAD $r = 0,12$ ($p < 0,03$).

Fatores associados aos valores da pressão arterial sistólica e diastólica em crianças de Quindío (Colômbia)

A tabela 2 mostra os resultados das análises multivariadas. Os fatores associados para a pressão arterial sistólica e diastólica foram: aumento da idade ($p < 0,001$ e $p = 0,008$, respectivamente), IMC maior ($p = 0,007$ e $p < 0,001$, respectivamente) e sexo masculino ($p < 0,001$ para cada). Os testes realizados no modelo final revelaram uma interação significativa entre idade e sexo em relação aos resultados da pressão arterial sistólica e diastólica ($p < 0,001$ para cada). Essa interação indica que a elevação na pressão arterial sistólica e diastólica a cada ano de idade foi, respectivamente, 2,45 mmHg (2,15 e 2,74) e 0,54 mmHg (0,29 e 0,79) em meninos e 0,954 mmHg (0,68 e 1,22) e 0,30 mmHg (0,04, 0,56) em meninas.

Discussão

Descrevemos as alterações observadas na atividade da ECA e na pressão arterial de crianças entre 8 e 18 anos de idade residentes em Quindío. Nossos resultados mostraram diferenças relacionadas ao sexo e à idade na atividade da ECA. As mulheres apresentaram uma redução significativa nos níveis séricos da ECA com a idade, enquanto em homens da mesma faixa etária esses níveis aumentaram.

Sabe-se que o crescimento puberal de homens e mulheres tem início entre 9 e 12 anos de idade¹⁹. Esses períodos são acompanhados por um aumento nos níveis dos hormônios sexuais, testosterona nos homens e estradiol nas mulheres²⁰. No nosso estudo, a concentração da ECA atingiu níveis elevados em meninos de 11 a 17 anos, enquanto diminuiu em meninas dessa mesma faixa etária. Em relação a esse achado, Freshour e cols.¹⁰ demonstraram que a ECA ventricular era mais abundante em camundongos machos do que em fêmeas, tanto em relação aos níveis de RNAm como de proteína, e que a ooforectomia aumentava ligeiramente os níveis da ECA nas fêmeas, enquanto os níveis ventriculares da ECA

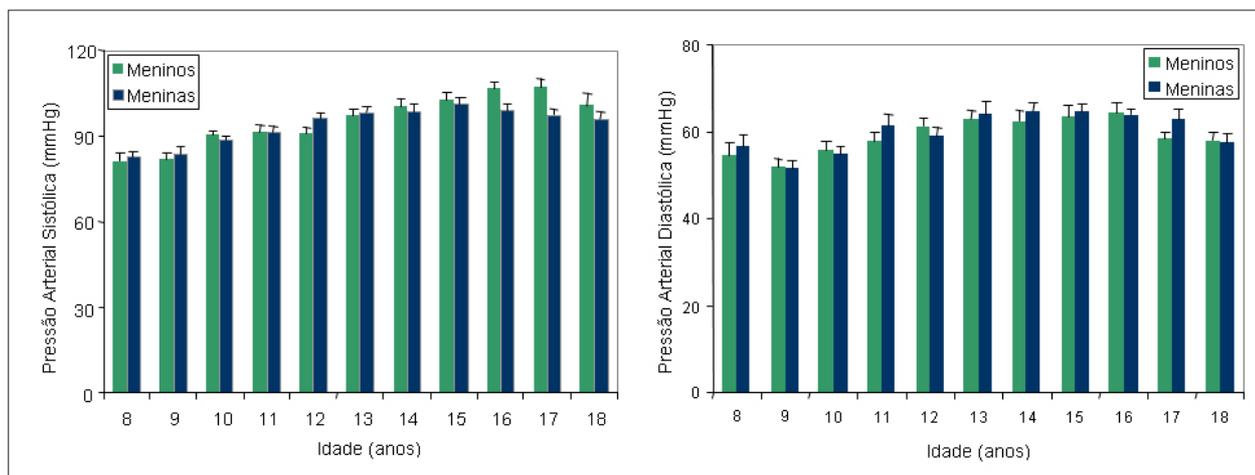


Fig. 2 - Efeito da idade na pressão arterial; Valores expressos em média \pm DS; Os níveis da pressão arterial sistólica diferiram significativamente ($p < 0,001$) entre meninos e meninas aos 12, 16 e 17 anos de idade; Os níveis da pressão arterial diastólica diferiram significativamente ($p < 0,001$) entre meninos e meninas aos 11 e 17 anos de idade.

Tabela 2 - Coeficientes ajustados e não-ajustados da pressão arterial sistólica e diastólica em crianças entre 8 e 18 anos residentes em Quindio

Característica	Pressão arterial sistólica		Pressão arterial diastólica	
	Coefficientes não-ajustados (IC 95%)	Coefficientes ajustados (IC 95%)	Coefficientes não-ajustados (IC 95%)	Coefficientes ajustados (IC 95%)
Idade*	1,8 (1,6; 2,0)	0,4 (0,020; 0,60)	0,48 (0,18; 0,66)	0,13 (0,047; 0,30)
Sexo	-1,6 (1,0; 0,57)	-0,06 (-0,97; 1,1)	0,55 (-0,36; 1,5)	0,026 (0,89; 0,94)
IMC	0,45 (0,29; 0,62)	0,12 (-0,045; 0,29)	0,70 (0,55; 0,85)	0,23 (0,08; 0,38)
ECA	0,005 (-0,004; 0,014)	0,02 (0,015; 0,033)	0,012 (0,004 ; 0,02)	0,065 (0,057; 0,73)

*Foram observadas interações significantes entre idade e sexo com os resultados da pressão arterial sistólica ($p < 0,0001$) e diastólica ($p < 0,001$), indicando que o aumento da pressão arterial com a idade é mais pronunciado em meninos do que em meninas.

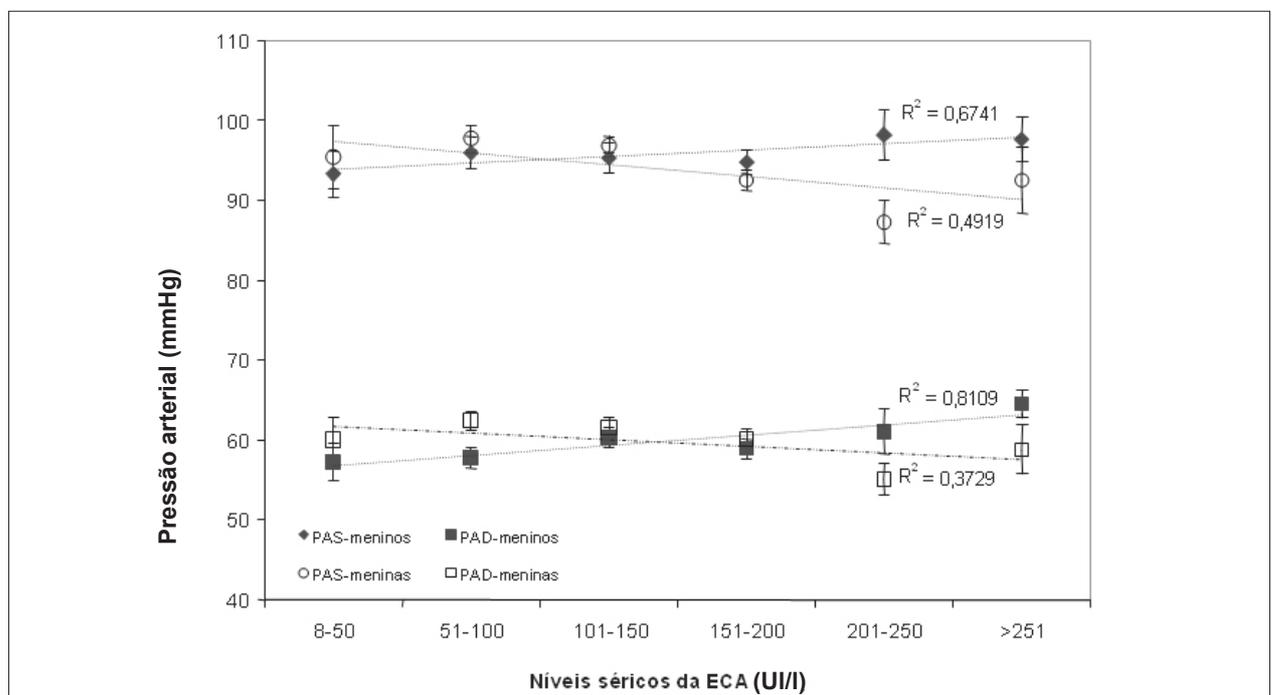


Fig. 3 - Relação entre níveis séricos da ECA e pressão arterial; Pressão arterial sistólica em meninas, círculos vazios; pressão arterial sistólica em meninos, losangos pretos; pressão arterial diastólica em meninas, quadrados vazios; pressão arterial diastólica em meninos, quadrados pretos; valores apresentados com média \pm desvio-padrão; Os valores da pressão arterial sistólica diferiram significativamente ($p < 0,001$) mediante níveis séricos da ECA de 201-250 UI/L; Os valores da pressão arterial diastólica diferiram significativamente ($p < 0,001$) mediante níveis séricos da ECA de 50-100 UI/L.

eram substancialmente reduzidos nos camundongos machos privados de androgênio.

Outros estudos mostraram que os níveis da ECA aumentavam em modelos animais pós-menopáusicos ou ovariectomizados, e que esses níveis diminuía após tratamento com estrogênios^{11,21}. Da mesma forma, Gallagher e cols.¹¹ demonstraram que a terapia crônica de reposição de estrogênio diminuía a atividade da ECA em extratos de tecido e soro de ratos, com redução associada dos níveis plasmáticos de angiotensina II.

Este estudo indica que as propriedades cardioprotetoras do estrogênio podem ser atribuídas, em parte, à redução da atividade da ECA in vivo, mediante inibição da síntese de RNAm da ECA por meio de um mecanismo molecular

desconhecido¹¹. Portanto, os efeitos cardiovasculares benéficos do estrogênio podem ser parcialmente mediados pela redução dos níveis da ECA. Em nosso estudo, a redução significativa na atividade da ECA observada nas meninas, mas não nos meninos, indica que o estradiol e a testosterona podem influenciar de maneira diversa a atividade da ECA em seres humanos. No entanto, é necessário determinar os níveis séricos da ECA e dos hormônios sexuais nessa faixa etária.

Neste estudo, observamos que a PAS e a PAD eram mais altas nos homens (dos 16 aos 18 anos) do que nas mulheres, principalmente após a puberdade (período em que ocorre um aumento nos níveis de testosterona nos homens). A pressão arterial também aumentou com a idade, e esses dois achados

estão de acordo com os estudos publicados na literatura^{8,15}.

Sankar e cols.¹⁵ afirmaram que a pressão arterial sistólica subiu consideravelmente entre o início e o final do crescimento puberal em todos os grupos (sexo masculino e feminino, brancos e negros), com um aumento significativamente maior nos homens do que nas mulheres.

A elevação na pressão arterial durante a infância e a adolescência pode estar relacionada a um aumento nos níveis de hormônios gonadais, embora os mecanismos responsáveis pelas diferenças entre os sexos no controle da pressão arterial ainda não estejam claros. Existem evidências substanciais de que os hormônios sexuais desempenham um papel importante nas diferenças na regulação da pressão arterial entre os sexos^{9,22-24}, mas outros hormônios também podem participar desse processo.

Em diversos modelos animais de apenas três a cinco semanas de idade a castração atenuou o desenvolvimento de hipertensão, enquanto a ovariectomia aumentou a pressão arterial^(9,22-24). Os hormônios gonadais, principalmente a testosterona, podem ter importantes efeitos transcricionais sobre sistemas orgânicos em maturação, como os rins e a vasculatura, com conseqüências duradouras para a pressão arterial. Por outro lado, observamos uma relação inversa entre a ECA e a pressão arterial em meninas, que apresentam uma queda na pressão arterial sistólica e diastólica quando os níveis de ECA estão altos. Esse efeito não era esperado e poderia ser explicado pelos hormônios femininos, pois homens e ratos machos têm PA mais alta que mulheres e ratas. É possível que o estrogênio ajude a proteger o sexo feminino do desenvolvimento de pressão alta mesmo diante de níveis séricos elevados da ECA. Entretanto, a associação entre níveis da ECA, polimorfismo do gene da ECA e hipertensão essencial é objeto de controvérsia. Em diversos estudos^{5,25}, não foi encontrada uma correlação entre níveis plasmáticos da ECA e hipertensão ou entre polimorfismos do gene da ECA e hipertensão. Além disso, Kessler e cols.²⁶, em um estudo com camundongos transgênicos, afirmaram que a concentração sérica da ECA não é suficiente para manter a pressão arterial em níveis normais, e que a ECA endotelial ligada à célula é importantíssima para a manutenção da pressão arterial. Em nosso trabalho, analisamos apenas a

atividade da ECA, o que poderia explicar a inexistência de uma forte relação entre ECA e PA nessa população, apesar das alterações nos níveis séricos da ECA observadas de acordo com o sexo e a idade.

Nossos achados sobre os níveis séricos da ECA e sobre a relação entre essa enzima e a pressão arterial em crianças podem ter importantes implicações clínicas para o tratamento de hipertensão arterial de meninas e mulheres após a menopausa.

Em suma, este estudo demonstrou que existem diferenças relacionadas ao sexo na atividade da ECA em crianças e adolescentes. Observamos também uma elevação na pressão arterial em crianças (de ambos os sexos) entre 8 e 18 anos de idade, faixa etária em que ocorre um dimorfismo sexual na pressão arterial. Com base em nossos achados, embora seja extremamente preliminar, deduzimos que os hormônios gonadais podem afetar a atividade da ECA e a pressão arterial durante o período de maturação sexual, e que a pressão arterial normal não é totalmente influenciada por essa diferença sexual na atividade da ECA em crianças e adolescentes normotensos.

Agradecimentos

Agrademos as crianças, os pais e os funcionários das escolas que participaram deste estudo. Agradecemos também Juanita Trejos, que nos auxiliou com as análises estatísticas. Este trabalho foi financiado pela Universidade de Quindío e registrado sob o número 318.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel Mechanisms Responsible for Postmenopausal Hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 918-923.
2. Reckelhoff JF. Gender Differences in the Regulation of Blood Pressure. *Hypertension* 2001;37:1199-1208.
3. Carey RM, Siragy HM. Newly Recognized Components of the Renin-Angiotensin System: Potential Roles in Cardiovascular and Renal Regulation. *Endocr. Rev.* 2003; 24: 261.
4. Crisan D, Carr J. Angiotensin I-Converting Enzyme Genotype and Disease Associations. *Journal of Molecular Diagnostics.* 2000; 2(3) 105-115.
5. Schmaier AH. The kallikrein-kinin and the renin-angiotensin systems have a multilayered interaction. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol,* 2003; 285: R1-R13.
6. Amlov J, Pencina MJ, Amin S, Nam B-H, Benjamin EJ, Murabito JM, Wang TJ, Knapp PE, D'Agostino RB, Bhasin S, Vasan RS. Endogenous Sex Hormones and Cardiovascular Disease Incidence in Men. *Ann Intern Med.* 2006;145:176-184.
7. Maric C. Sex Differences in Cardiovascular Disease and Hypertension: Involvement of the Renin-Angiotensin System. *Hypertension* 2005; 46:475-476.
8. Jackson LV, Thalange NK S, Cole TJ. Blood pressure centiles for Great Britain. *Arch. Dis. Child.,* Apr 2007; 92: 298 - 303.
9. Xue B, Pamidimukkala J, Hay M. Sex differences in the development of

- angiotensin II-induced hypertension in conscious mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288: H2177-H2184.
10. Freshour JR, Chase SE, Vikstrom KL. Gender differences in cardiac ACE expression are normalized in androgen-deprived male mice, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002; 283:1997-2003.
 11. Gallagher PE, Li P, Lenhart JR, Chappell MC, Brosnihan KB. Estrogen Regulation of Angiotensin-Converting Enzyme mRNA. *Hypertension* 1999; 33[part II]:323-328.
 12. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F: An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86:1343-1346.
 13. Cambien F, Alhenc-Gelas F, Herbeth B, Andre JL, Rakotovo R, Gonzales MF, Allegrini J, Bloch C. Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the Nancy study. *Am J Hum Genet* 1988; 43:774-780
 14. Sánchez-Bayle M, Muñoz-Fernández MT, González-Requejo A. A longitudinal study of blood pressure in Spanish schoolchildren. *Arch. Dis. Child.* 1999; 81:169-171
 15. Shankar RR, Eckert GJ, Saha C, Tu W, Pratt JH. The Change in Blood Pressure during Pubertal Growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 163-167.
 16. Parson JJ, Antioqueño colonization in western Colombia. University of California Press, 1949, Berkeley
 17. Jimenez I, Mora O, Lopez G, Jimenez ME, Zuluaga L, Isaza R, Sanchez J, Uribe CS, Valenzuela CY, Blanco Y, Arcos-Burgos M: Idiopathic epilepsy with generalized tonic clonic seizures in Antioquia, Colombia: Is the joint Amerindian and Negroid racial admixture the cause of its high prevalence? *Biological Research* 1996; 29(3):297-304.
 18. Direct spectrophotometric assay for angiotensin-converting enzyme in serum. *Ronca-Testoni S. Clin. Chem.* 1983; 29:1093-1096.
 19. Gaete VX, Codner DE. Timing of puberty: Secular trend toward earlier development in Chile and variations around the world. *Rev. chil. pediatr.* 2006, 77, (5): 456-465.
 20. Richards RJ, Svec F, Bao W, Srinivasan SR, Berenson GS. Steroid hormones during puberty: racial (black-white) differences in androstenedione and estradiol--the Bogalusa Heart Study. *J. clin. endocrinol. metab.* 1992; 75(2): 624-631
 21. Seltzer A, Pinto J, Viglione P, Correa F, Libertun C, Tsutsumi K, Steele M, Saavedra J. Estrogens regulate angiotensin-converting enzyme and angiotensin receptors in female rat anterior pituitary. *Neuroendocrinology.* 1992;55:460-467.
 22. Reckelhoof JF, Zhang H, and Granger JP. Testosterone exacerbates hypertension and reduces pressure-natriuresis in male spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1998; 31: 435-439.
 23. Hinojosa-Laborde C, Craig T, Zheng W, Ji H, Haywood JR Sandberg K. Ovariectomy Augments Hypertension in Aging Female Dahl Salt-Sensitive Rats. *Hypertension* 2004;44:405-409.
 24. Brosnihan KB, Weddle D, Anthony MS, Heise C, Li P, Ferrario CM. Effects of chronic hormone replacement on the renin-angiotensin system in cynomolgus monkeys. *J Hypertens.* 1997;15:719-726.
 25. Schmidt S, Van Hooft IMS, Grobbee DE, Ganten D, Ritz E: Polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene is apparently not related to high blood pressure: Dutch Hypertension and Offspring Study. *J Hypertens* 1993, 11:345-348
 26. Kessler SP, Senanayake P, Scheidemantel TS, Gomos JB, Rowe T M, Sen GC. Maintenance of Normal Blood Pressure and Renal Functions Are Independent Effects of Angiotensin-converting Enzyme. *J. Biol. Chem.* 2003; 278:21105-21112.