

## Leptina, hipertensão arterial e obesidade: importância das ações de enfermagem

*Leptin, obesity and hypertension: importance of nursing actions*

*Leptina, hipertensión arterial y obesidad: importancia de las acciones de enfermería*

Leila Maria Marchi-Alves<sup>1</sup>, Maria Suely Nogueira<sup>2</sup>, Isabel Amélia Costa Mendes<sup>3</sup>, Simone de Godoy<sup>4</sup>

### RESUMO

O objetivo desta revisão sistemática foi o levantamento de tópicos de relevância sobre as implicações da leptina na modulação da pressão arterial e na gênese, prevenção e tratamento da hipertensão arterial associada à obesidade. Considerando o hormônio como um elo comum entre as duas condições patológicas, foram identificadas as ações para a redução da leptinemia, propostas e discutidas na literatura. Constatou-se que a enfermagem carece de produção de conhecimento que subsidie a assistência ao hipertenso obeso com alterações nos níveis séricos de leptina. Foram descritos os sinais e sintomas multifatoriais que se interrelacionam de maneira dinâmica e paradoxal na manifestação do quadro clínico estudado, com ordenação de intervenções eficazes no cuidado a esses clientes.

**Descritores:** Leptina; Pressão arterial/terapia; Obesidade; Hipertensão

### ABSTRACT

The objective of this systematic review was to retrieve topics of relevance to the implications of leptin in modulating blood pressure and in the genesis, prevention and treatment of hypertension associated with obesity. Considering the hormone as a common link between the two pathological conditions, were identified actions to reduce the leptinemia, proposed and discussed in the literature. It was found that nursing lacks production of knowledge to subsidize the assistance to hypertensive obesity that present alterations in serum leptin. Were described signs and multifactorials symptoms dynamically interrelated and paradoxical in the manifestation of the clinical case studied, with effective management interventions in caring for those clients.

**Keywords:** Leptin; Blood pressure/therapy; Obesity; Hypertension

### RESUMEN

El objetivo de esta revisión sistemática fue el levantamiento de tópicos de relevancia sobre las implicaciones de la leptina en la modulación de la presión arterial y en la génesis, prevención y tratamiento de la hipertensión arterial asociada a la obesidad. Considerando a la hormona como un eslabón común entre las dos condiciones patológicas, fueron identificadas las acciones para la reducción de la leptinemia, propuestas y discutidas en la literatura. Se constató que la enfermería carece de producción de conocimiento que subsidie la asistencia al hipertenso obeso con alteraciones en los niveles séricos de leptina. Fueron descritas las señales y síntomas multifactoriales que se interrelacionan de manera dinámica y paradójica en la manifestación del cuadro clínico estudiado, con ordenación de intervenciones eficaces en el cuidado a esos clientes.

**Descriptores:** Leptina; Presión sanguínea/terapia; Obesidad; Hipertensión

<sup>1</sup> Professora Doutora do Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil

<sup>2</sup> Professora Associada do Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil

<sup>3</sup> Professora Titular do Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil

<sup>4</sup> Mestre em Enfermagem. Especialista em Laboratório da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil

## INTRODUÇÃO

A obesidade apresenta taxas de prevalência universal crescente, e vem adquirindo proporções alarmantes em todo o mundo, sendo um dos principais problemas de saúde pública da sociedade moderna<sup>(1)</sup>.

Vários estudos epidemiológicos fornecem evidências para a conexão da obesidade a diversas comorbidades, constatando-se nítida correlação entre o ganho ponderal e o excesso de peso com a ocorrência de doenças cardiovasculares. Dentre as doenças associadas à obesidade, destaca-se a hipertensão arterial (HA), uma vez que o aumento do peso corporal tem sido apontado como um importante fator de risco para a doença hipertensiva. Estudos demonstram que a prevalência de hipertensão é cerca de 50% maior nos indivíduos obesos<sup>(2)</sup>.

O conceito de que o excesso de tecido adiposo visceral está associado às complicações metabólicas e hemodinâmicas envolvidas em mecanismos que levam à doença cardiovascular aterogênica e HA não é recente. Várias linhas de pesquisa têm mostrado, há anos, o envolvimento do tecido adiposo na fisiopatologia da HA e suas complicações<sup>(3-5)</sup>.

Os mecanismos fisiopatológicos que favorecem o desenvolvimento de hipertensão na obesidade são complexos e multifatoriais. Dentre estas alterações destacam-se as hemodinâmicas sistêmicas e renais, resistência à insulina com hiperinsulinemia compensatória, ativação do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina e efeitos do óxido nítrico e da leptina plasmática<sup>(6)</sup>.

### Implicações clínicas da leptina na hipertensão arterial associada à obesidade

Embora a hipertensão seja reconhecida como uma das mais sérias conseqüências da obesidade, a fisiopatologia da elevação pressórica no indivíduo obeso ainda não foi totalmente elucidada. Conceitos atuais sugerem que a recente descoberta do hormônio leptina pode representar um elo comum entre estas duas condições patológicas<sup>(7-8)</sup>.

A leptina é um hormônio peptídico com 167 aminoácidos secretado principalmente pelo tecido adiposo e, em escala menor, pela medula óssea, placenta, estômago e tecido hipotalâmico. As concentrações de leptina são proporcionais ao volume de células adiposas e aumentam em proporção à elevação do percentual de gordura corporal, ou seja, os níveis de leptina se correlacionam positivamente com o grau de obesidade em modelos animais e em humanos<sup>(9)</sup>.

Historicamente, a leptina foi originalmente descrita como o hormônio das células adiposas<sup>(10-11)</sup>. Desde 1994, a descoberta de que uma mutação no gene da leptina causa severa obesidade em roedores sugeriu que a função fisiológica da leptina seria a de evitar a obesidade durante o consumo excessivo de alimentos<sup>(12-13)</sup>.

Entre outras ações, a leptina ativa receptores hipotalâmicos, inibindo a secreção de neuropéptido Y (NPY), que é um neurotransmissor importante no controle do peso corporal liberado pelos neurônios do hipotálamo. A inibição do NPY diminui o apetite e aumenta a termogênese pela ativação do sistema nervoso simpático<sup>(14)</sup>. A deficiência de leptina (mutação no gene da leptina) ou a resistência à ação da leptina (mutação no

gene do receptor de leptina) resulta em aumento do NPY no hipotálamo. O NPY, que atua aumentando o apetite, causa também hipersecreção de insulina e de glicocorticóides, com secreção subseqüente de leptina. Quando a leptina é ineficaz para reduzir a produção de NPY, um círculo vicioso se estabelecerá, originando um fenótipo marcado pela deposição de gordura ou obesidade, dependendo da ingestão alimentar<sup>(13,15-16)</sup>.

A partir destes e outros estudos, infere-se que a leptina inibe a via orexígena - indutora do apetite, e estimula a via anorexígena - indutora da saciedade. Hoje sabemos que as células adiposas não são tidas apenas como estruturas de proteção e sustentação, mas como um verdadeiro órgão dotado de intensa atividade endócrina e metabólica<sup>(17)</sup>.

Os níveis plasmáticos de leptina estão aumentados na obesidade, acarretando múltiplas ações que são potencialmente relevantes não somente para o controle do apetite e da massa corporal, mas também para a regulação do sistema cardiovascular<sup>(18)</sup>.

Dentre as implicações do hormônio na patogênese de doenças cardiovasculares, destacamos os efeitos da leptina na modulação da pressão arterial (PA), através de suas ações potencialmente pressoras e dos seus efeitos depressores<sup>(5)</sup>. Por exemplo, ela age diretamente no rim, aumentando a excreção renal de sódio e a produção de óxido nítrico, o que pode resultar em queda dos níveis pressóricos. Ela também aumenta o tônus simpático no rim, nas adrenais e no coração, o que pode elevar a PA. Estudos experimentais mostram que, ao passo que infusões de leptina a curto prazo são natriuréticas, a retenção de sódio emerge com a redução no fluxo de sangue renal e aumenta a resistência vascular renal durante infusões prolongadas. Essas e outras evidências implicam a leptina em alguns modelos de hipertensão associada à obesidade<sup>(19)</sup>.

Embora ações pressoras e depressoras da leptina tenham sido reportadas, seus efeitos pressores parecem predominar<sup>(20)</sup>. Além disso, em condições patológicas associadas com aumento da ativação simpática, como insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão e obesidade, a difusão renal de norepinefrina correlaciona-se com a leptina plasmática após ajustes para a massa gorda<sup>(21)</sup>.

Diante de tais explanações, observamos que evidências conclusivas das ações da leptina sobre a PA em humanos permanecem por ser desvendadas. Embora a real importância do hormônio sobre a regulação pressórica ainda não esteja completamente estabelecida, parece-nos plausível que intervenções para a redução da leptinemia são convenientes e desejáveis na abordagem do hipertenso. A hiperleptinemia parece ter importante papel nos mecanismos fisiopatológicos da HA associada à obesidade, podendo ser considerada como um fator de risco independente para esta e outras doenças cardiovasculares<sup>(22)</sup>.

Refletindo sobre a importância do papel do enfermeiro na assistência ao portador de HA, objetivou-se realizar uma revisão sistemática da literatura sobre as ações para a redução da leptinemia na assistência ao paciente com alteração pressórica associada à obesidade.

## MÉTODOS

A metodologia utilizada foi a de revisão sistemática da literatura, na qual pesquisas anteriores são sumarizadas e

conclusões são estabelecidas. Os artigos selecionados foram subsidiados na questão: “Quais as ações de enfermagem propostas ou efetuadas para a redução da leptinemia na assistência ao paciente com alteração pressórica associada à obesidade?”.

A busca foi realizada pelo acesso *on-line* e compreendeu as publicações científicas indexadas nas bases de dados eletrônicas: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Eletronic Library Online) e MEDLINE (Medical Literature Analysis).

Inicialmente, as palavras-chave pesquisadas foram “leptina”, “hipertensão”, “obesidade”, “pressão arterial” e “enfermagem”, utilizando-se descritores em português, inglês e espanhol. Os critérios adotados para seleção dos artigos foram: versarem sobre o tema; serem indexados nas bases de dados referidas; estarem disponíveis na íntegra e nas línguas dos descritores usados para o levantamento de dados. Não houve restrição quanto ao período e desenho das investigações.

Não foi encontrado nenhum artigo que atendesse aos critérios apresentados. Então, foi excluído o descritor enfermagem e refinada a busca de modo a serem incluídos apenas artigos cujo desenho metodológico classificasse o estudo na categoria artigo de revisão. Neste segundo momento, quando da análise crítica dos textos que embasaram este estudo, atentou-se para a possibilidade das idéias expostas pelos autores darem resposta a questão norteadora.

Foram selecionados 56 artigos, publicados no período de 1997 a 2009, em periódicos de circulação internacional indexados nas bases de dados MEDLINE e SciELO. Não foi identificado nenhum periódico ou publicação específica da área de enfermagem. Este achado mostra que o enfermeiro carece de informações e investimento na temática, abrindo um leque de possibilidades para a produção de conhecimento de enfermagem abordando a assistência ao hipertenso obeso com alterações nos níveis séricos de leptina.

Apresentamos a síntese dos textos selecionados, acrescida de recortes de publicações científicas de outra natureza, com o intuito de construir subsídios para a prática clínica dos profissionais de enfermagem, por meio de listagem das principais recomendações sobre o assunto.

### **Ações de enfermagem para redução da leptinemia**

Estudos apontam que tratamentos multidisciplinares em longo prazo, incluindo mudanças no estilo de vida, são fundamentais no acompanhamento do obeso portador de HA<sup>(23-25)</sup>.

Modelos de intervenção multidisciplinar não medicamentosa se mostraram eficientes na melhora da saúde metabólica de pacientes, reduzindo a glicemia de jejum e a concentração circulante de insulina. Para autores<sup>(26)</sup>, a concentração circulante de glicose e insulina explica 86% da variação na concentração circulante de leptina. Isto significa que a leptinemia é fortemente modificável, dependendo da homeostase glicêmica e insulinemia, sugerindo que identificar as adaptações na leptinemia pode gerar subsídios para estratégias clínicas e em saúde pública.

As intervenções para redução da leptina circulante podem conferir efeitos protetores cardiovasculares e renais em obesos hipertensos<sup>(27)</sup>. Constata-se a necessidade de investir na prevenção e controle dos fatores de risco que afetem a concentração de glicose e insulina circulante, entre eles a alimentação e o aumento do índice de massa

corpórea (IMC), além de tratar e controlar efetivamente as alterações da pressão sanguínea.

O enfermeiro possui um papel de extrema importância nas ações de prevenção, tratamento e controle pressórico junto à população hipertensa. Dentre as estratégias que podem auxiliar o profissional na redução significativa da PA citamos a instituição de medidas eficazes e pertinentes para a o controle da pressão sanguínea e tratamento da hipertensão<sup>(28-29)</sup>.

A prevenção primária da hipertensão, obesidade e fatores relacionados a esses estados mórbidos, se faz com interceptação de fatores pré-patogênicos e inclui promoção da saúde e proteção específica, devendo ser direcionada à remoção dos fatores de risco. A prevenção secundária é realizada no indivíduo, sob a ação do agente patogênico, ao nível do estado de doença e está relacionada ao diagnóstico, tratamento precoce e prevenção de seqüelas. Já a prevenção terciária consiste em prevenção de incapacidade por meio de medidas relativas à reabilitação<sup>(30)</sup>. A promoção de saúde deve ser realizada em todos os níveis de cuidado aos pacientes hipertensos, mas o foco do enfermeiro e demais profissionais da saúde deve estar direcionado à atenção primária, evitando os estágios de instalação e progressão da doença.

Em relação às orientações nutricionais, o tratamento dietético a longo prazo, consistindo em moderação do consumo calórico e da ingestão de sal, é o tratamento o mais eficaz e o mais seguro para hipertensão associada a obesidade. O uso dos tratamentos diferentes da limitação da caloria deve ser considerado com cuidado. As drogas que aumentam o gasto energético ou reduzem o apetite podem aumentar a pressão sanguínea e são inadequadas para uso em portadores de HA<sup>(31)</sup>.

Mas, dentre todas as estratégias descritas, talvez a redução de peso seja a primeira e essencial artifice no manejo da hipertensão relacionada à obesidade. Considerações especiais para o paciente obeso, adicionados ao controle adequado da PA, incluem a correção de anormalidades metabólicas e proteção renal<sup>(32)</sup>.

O diagnóstico da obesidade pode ser feito por diversos métodos, porém os antropométricos são os de mais fácil manuseio, inócuos, de baixo custo e os mais indicados para a prática diária. A forma mais recomendada pela Organização Mundial da saúde (OMS)<sup>(33)</sup> para o diagnóstico da obesidade é a avaliação do peso corporal através do IMC.

Quando se deseja classificar a obesidade, deve-se levar em conta que é uma enfermidade heterogênea, multifatorial, seja pela sua etiopatogenia, suas características anatomopatológicas, a apresentação e evolução de seu quadro clínico, assim como pela concomitância ou não de fatores de risco de saúde, o que determina que se a classifique de várias formas, dependendo do fator a considerar<sup>(34-35)</sup>.

O tratamento básico da obesidade apóia-se na modificação do comportamento alimentar e no incremento da atividade física. Estudos apontam redução na concentração de leptina circulante após exercícios sistematizados, com intervenções realizadas a longo prazo<sup>(36-37)</sup>, provavelmente devido ao aumento na produção de ácidos graxos não esterificados durante o exercício, refletindo um estado catabólico do tecido adiposo e, desse modo, menor secreção de leptina<sup>(27)</sup>.

O tratamento medicamentoso da obesidade está indicado na presença de índice de massa corpórea maior que 25 kg/m<sup>2</sup> ou adiposidade central ou andróide, com outras doenças associadas

à obesidade (inclusive HA) ou em pacientes com IMC maior que 30 kg/m<sup>2</sup> quando da falência do tratamento não-medicamentoso isoladamente. Pode-se, didaticamente, dividir os fármacos para o tratamento da obesidade em três grupos básicos: medicamentos anorexiantes de ação central, medicamentos termogênicos e medicamentos que afetam a absorção de nutrientes<sup>(38)</sup>. Entretanto, embora drogas anti-obesidade ofereçam potente farmacoterapia para o obeso hipertenso, seu uso deve ser limitado e estudos adicionais são imprescindíveis para testar a segurança e eficácia destes agentes. A associação dos demais fatores de risco cardiovasculares, além da elevação da PA, necessita ser considerada ao escolher o antihipertensivo para pacientes obesos<sup>(31)</sup>.

Não podemos deixar de ressaltar a abordagem psicológica, que é uma vertente imprescindível no tratamento dessa doença, numa concepção biopsicossocial de saúde que contribui para assegurar o êxito do mesmo. Estudos demonstraram que o emprego de uma abordagem conjunta composta por tratamento clínico aliado a um programa de intervenção para controle de diversos fatores de risco, por meio de orientação educativa ou intervenção comportamental, é mais eficaz na redução das taxas de morbidade e mortalidade cardiovascular do que um tratamento exclusivamente farmacológico<sup>(39)</sup>. Para autores<sup>(39)</sup> o tratamento clínico associado com intervenção psicológica no estilo de vida é útil para pacientes hipertensos com dois ou mais fatores de risco cardiovascular, como estresse, sobrepeso/obesidade e dislipidemia, pois essa estratégia mostrou-se capaz de alterar um grande número de fatores de risco. Cabe ao enfermeiro colaborar com a efetivação das estratégias necessárias ao bom acompanhamento psicológico deste paciente, sendo propostas terapêuticas instituídas por profissional de saúde habilitado para tal.

Com o propósito de contribuir e somar esforços para a melhoria da assistência de enfermagem, apresentamos uma síntese de ações passíveis de serem realizadas pelo enfermeiro, em colaboração com a equipe de saúde, para avaliação do indivíduo hipertenso e obeso e detecção de possíveis anormalidades relacionadas à leptinemia. Citamos a intervenção clínica, através de avaliação clínica diagnóstica do estado geral de saúde (história familiar e da obesidade); a intervenção nutricional, por meio do encaminhamento dos pacientes para consultas nutricionais com o objetivo específico de reeducação alimentar; intervenções relacionadas à realização de atividade física, com avaliação de atividade física habitual e encaminhamento para profissionais habilitados para a determinação das atividades indicadas; informações sobre alterações no estilo de vida e estímulo à realização das mudanças; monitorização da PA; mensuração e acompanhamento de medidas antropométricas, com cálculo do IMC e avaliação periódica do peso do paciente; consultas de enfermagem; obtenção e monitorização de análises plasmáticas, através de dosagens hormonais e glicemia, sendo desejável a

avaliação dos índices de resistência insulínica e sensibilidade insulínica; intervenção psicológica, de acordo com a anuência e desejo do paciente.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hipertensão associada à obesidade deve ser considerada uma doença crônica de difícil manejo, com um traço multifatorial que envolve a interação de influências metabólicas, fisiológicas, comportamentais, sociais e moleculares. Assim, torna-se uma grande preocupação dos profissionais da saúde, sendo que as intervenções devem se originar nas consultas de rotina nas unidades de atenção primária.

O enfermeiro tem uma função crucial no controle do tratamento para o hipertenso obeso, sendo a terapêutica semelhante à indicada aos pacientes com a síndrome metabólica. Dieta, exercícios e modificação do estilo de vida compõem o padrão ouro do tratamento destes indivíduos. Se essas medidas falharem, tratamento medicamentoso e até mesmo intervenções mais drásticas, como procedimentos cirúrgicos, podem ser considerados.

O profissional de enfermagem deve acompanhar o usuário do sistema de saúde ou realizar intervenções na comunidade. Para uma prevenção adequada, deve-se sempre focar a orientação sobre os riscos da doença. Uma vez já instalada, o enfermeiro deve trabalhar no aconselhamento sobre os benefícios de um tratamento adequado, evitando conseqüências desfavoráveis, além de orientar a equipe multidisciplinar sobre as abordagens terapêuticas indicadas, para que a terapia aconteça de forma integrada, buscando um prognóstico mais eficaz.

Embora a compreensão da fisiopatologia da hipertensão associada à obesidade tenha progredido substancialmente nos últimos anos, o tratamento do hipertenso obeso permanece empírico e merece ser avaliado em experimentos controlados e grandes estudos randomizados.

O profissional de enfermagem precisa ampliar seu conhecimento acerca dos determinantes fisiológicos dessa condição patológica. Nesta perspectiva, a leptina deve ser alvo de muita atenção de pesquisadores da área, pois é importante marcador de adiposidade corporal e destaca-se como sinalizadora e moduladora da obesidade. E a obesidade, enquanto um dos maiores riscos para o desenvolvimento da doença hipertensiva, não deve ser considerada um simples preditor de risco cardiovascular, mas reconhecida enquanto elemento primordial na patogênese da hipertensão.

Ao distinguir os mecanismos fisiopatológicos associados às morbidades tratadas neste estudo, o enfermeiro pode atuar de maneira mais efetiva na promoção, proteção e recuperação da saúde, pois à medida que seus conhecimentos aumentam, torna-se capaz de atuar no combate aos grandes males do século: a hipertensão arterial e a obesidade.

## REFERÊNCIAS

1. Morris MJ. Cardiovascular and metabolic effects of obesity. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(4):416-9. Review.
2. Mancini MC. Obstáculos diagnósticos e desafios terapêuticos no paciente obeso. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001;45(6):584-608.
3. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*. 1956;4(1):20-34.
4. Donahue RP, Abbott RD, Bloom E, Reed DM, Yano K. Central

- obesity and coronary heart disease in men. *Lancet*. 1987;1(8537):821-4.
5. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*. 2001;14(6 Pt 2):103S-115S. Review.
  6. Frohlich ED. Clinical management of the obese hypertensive patient. *Cardiol Rev*. 2002;10(3):127-38.
  7. Mukherjee R, Villarreal D, Reams GP, Freeman RH, Tchoukina I, Spear RM. Leptin as a common link to obesity and hypertension. *Timely Top Med Cardiovasc Dis*. 2006;10:E1. Review.
  8. Mathew B, Patel SB, Reams GP, Freeman RH, Spear RM, Villarreal D. Obesity-hypertension: emerging concepts in pathophysiology and treatment. *Am J Med Sci*. 2007;334(1):23-30.
  9. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*. 1995;1(11):1155-61.
  10. Coleman DL. Obese and diabetes: two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice. *Diabetologia*. 1978;14(3):141-8. Review.
  11. Harris RB, Hervey E, Hervey GR, Tobin G. Body composition of lean and obese Zucker rats in parabiosis. *Int J Obes*. 1987;11(3):275-83.
  12. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32. Erratum in: *Nature*. 1995;374(6521):479. Comment in: *Nature*. 1995;374(6518):124. *Nature*. 1994;372(6505):406-7.
  13. Green ED, Maffei M, Braden VV, Proenca R, DeSilva U, Zhang Y, et al. The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res*. 1995;5(1):5-12.
  14. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995;269(5223): 546-9. Comment in: *Science*. 1995;269(5223):475-6.
  15. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404(6778):661-71. Review.
  16. Haynes WG. Role of leptin in obesity-related hypertension. *Exp Physiol*. 2005;90(5):683-8. Review.
  17. Harvey J, Ashford ML. Leptin in the CNS: much more than a satiety signal. *Neuropharmacology*. 2003;44(7):845-54.
  18. Bravo PE, Morse S, Borne DM, Aguilar EA, Reisin E. Leptin and hypertension in obesity. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2(2):163-9. Review.
  19. Monroe MB, Van Pelt RE, Schiller BC, Seals DR, Jones PP. Relation of leptin and insulin to adiposity-associated elevations in sympathetic activity with age in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(9):1183-7.
  20. Correia ML, Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(6):603-10.
  21. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension*. 2003;41(5):1072-9.
  22. Alvarez-Aguilar C, Mondragón-Jiménez LI, Ramírez-Enríquez J, Gómez-García A, Paniagua-Sierra R, Amato D. [Hyperleptinemia as a risk factor in obesity-related hypertension]. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(20):766-9. Spanish. Comment in: *Med Clin (Barc)*. 2004;123(20):780-1.
  23. Cakir H, Pinar R. Randomized controlled trial on lifestyle modification in hypertensive patients. *West J Nurs Res*. 2006;28(2):190-209; discussion 210-5.
  24. Villarreal DT, Miller BV 3rd, Banks M, Fontana L, Sinacore DR, Klein S. Effect of lifestyle intervention on metabolic coronary heart disease risk factors in obese older adults. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(6):1317-23. Comment in: *Am J Clin Nutr*. 2006;84(6):1257-8.
  25. Tonstad S, Alm CS, Sandvik E. Effect of nurse counselling on metabolic risk factors in patients with mild hypertension: a randomised controlled trial. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2007;6(2):160-4.
  26. Fisher JS, Van Pelt RE, Zinder O, Landt M, Kohrt WM. Acute exercise effect on postabsorptive serum leptin. *J Appl Physiol*. 2001;91(2):680-6.
  27. Davidhizar R, Shearer R. Assisting patients to maintain a healthy blood pressure. *J Pract Nurs*. 2004;54(3):5-8.
  28. Jesus ES, Augusto MAO, Gusmão J, Mion Júnior D, Ortega K, Pierin AMG. Perfil de um grupo de hipertensos: aspectos biosociais, conhecimentos e adesão ao tratamento. *Acta Paul Enferm*. 2008;21(1):59-65.
  29. Rouquayrol MZ, Almeida Filho N. Epidemiologia, história natural e prevenção de doenças. In: Rouquayrol MZ, Almeida Filho N. *Epidemiologia e saúde*. 6a. ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. p.15-31.
  30. Redon J. Hypertension in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2001;11(5):344-53.
  31. Hall JE, Jones DW, Kuo JJ, da Silva A, Tallam LS, Liu J. Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5(5):386-92.
  32. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452.
  33. Riebe D, Greene GW, Ruggiero L, Stillwell KM, Blissmer B, Nigg CR, Caldwell M. Evaluation of a healthy-lifestyle approach to weight management. *Prev Med*. 2003;36(1):45-54.
  34. Organização Mundial da Saúde. *Obesidade: prevenindo e controlando a epidemia global: relatório da Consultoria da OMS*. São Paulo: Roca; 2004.
  35. Gutin B, Ramsey L, Barbeau P, Cannady W, Ferguson M, Litaker M, Owens S. Plasma leptin concentrations in obese children: changes during 4-mo periods with and without physical training. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(3):388-94.
  36. Kraemer RR, Chu H, Castracane VD. Leptin and exercise. *Exp Biol Med*. 2002;227(9):701-8. Review.
  37. Mancini MC, Halpern A. Investigational therapies in the treatment of obesity. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006;15(8):897-915.
  38. Travado L, Pires R, Martins V, Ventura C, Cunha S. Abordagem psicológica da obesidade mórbida: caracterização e apresentação do protocolo de avaliação psicológica. *Aná Psicológica*. 2004;22(3):533-50.
  39. Pugliese R, Zanella MT, Blay SL, Plavinik F, Andrade MA, Galvão R. Efficacy of lifestyle change psychological intervention in coronary risk reduction. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(4):225-30.