

Fatores determinantes da instabilidade de placas em coronariopatas hipertensos

JULIANA ASCENÇÃO DE SOUZA, CARLOS V. SERRANO Jr., JOSÉ CARLOS NICOLAU

A hipertensão arterial sistêmica é um dos principais fatores de risco para doença cardiovascular, incluindo acidente vascular cerebral e doença arterial coronária. Os processos coronários agudos são a maior causa de morte não-traumática no mundo desenvolvido e manifestam-se agudamente como resultado da instabilidade da placa aterosclerótica. O controle dos níveis pressóricos reduz a incidência da doença coronária. A associação hipertensão arterial e doença coronária envolve mecanismos fisiopatológicos múltiplos. Indivíduos hipertensos têm apresentação das síndromes coronárias agudas de forma diferente quando comparados a outros grupos. A ocorrência de trombose coronária aguda e de artérias coronárias epicárdicas doentes é menor nos hipertensos, havendo alto índice de hipertrofia miocárdica, doença de pequenos vasos coronários e rotura de placa

aterosclerótica. A hipertensão produz lesão endotelial estrutural e funcional. As células endoteliais desempenham funções para manutenção da integridade da parede arterial. A disfunção endotelial causada pela hipertensão leva à perda dessas propriedades, induzindo à vasoconstrição e à liberação de substâncias pró-coagulantes, de fatores de proliferação celular e de moléculas de adesão celular. Além disso, as lesões produzidas pelo aumento da pressão arterial na parede dos vasos coronários e no miocárdio também são responsáveis pela indução de isquemia miocárdica e morte súbita.

Palavras-chave: hipertensão, atherosclerosis, hipertrofia ventricular, disfunção endotelial, rotura de placa.

HiperAtivo 1999;1:32-7

Unidade Clínica de Coronariopatias Agudas — Instituto do Coração — HC-FMUSP e Departamento de Cardiopneumologia da FMUSP

Endereço para correspondência:

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 — CEP 05403-000 — São Paulo — SP

INTRODUÇÃO

A maior causa de morte não traumática no mundo atualmente é a doença cardiovascular⁽¹⁾. A doença arterial coronária é a causa mais comum de morbidade e de mortalidade em pacientes hipertensos. A hipertensão arterial sistêmica é importante fator de risco e altamente prevalente, liderando como preditor de risco para doença arterial coronária, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, doença renal e retinopatia⁽²⁾. No Brasil, um estudo recente reafirmou a importância da hipertensão, da hipercolesterolemia, do diabetes, do sobrepeso e da história familiar como fatores de risco cardiovascular, quando determinou a prevalência desses fatores em pacientes com infarto agudo do miocárdio, comparando com grupo controle⁽³⁾.

Em meta-análise de nove estudos prospectivos observacionais, foi demonstrado que os níveis de pressão arterial tinham associação direta, contínua e independente com doença arterial coronária e acidente vascular cerebral⁽⁴⁾. O impacto do tratamento da hipertensão foi evidente em inúmeros estudos epidemiológicos. Houve redução

em cerca de 40% na morbidade e na mortalidade do acidente vascular cerebral. Contudo, esse valor para doença arterial coronária é de 8% a 14%, muito abaixo do risco previsto de 20% a 25%^(5,6).

Esse dado sugere que a relação entre hipertensão arterial sistêmica existente e doença arterial coronária envolve um processo multifatorial. A hipertensão arterial induz diretamente lesões estruturais nos vasos e no miocárdio, que estão envolvidas na isquemia do músculo cardíaco. Somando-se a isso, outros fatores relacionados à hipertensão, como a disfunção endotelial, a resistência à insulina, a obesidade, o diabetes e a ativação simpática, participam no desenvolvimento da doença coronária⁽⁷⁾.

Inúmeros mecanismos fisiopatológicos têm sido alvo de estudo na tentativa de explicar a relação entre doença coronária e hipertensão arterial. Tem-se detectado que, além das alterações estruturais no sistema cardiovascular causadas pelo aumento da pressão, as alterações na função endotelial e na musculatura lisa do vaso, o estímulo à resposta inflamatória crônica no endotélio e a associação com a função plaquetária e com influências no metabolismo lipídico são também induzidos pela hipertensão e estão, direta ou indireta-

mente, envolvidos com a aterogênese e subsequentes síndromes coronárias⁽⁸⁾.

DESENVOLVIMENTO DA PLACA ATEROSCLERÓTICA

A atherosclerose humana é uma doença crônica, contínua, caracterizada por resposta inflamatória e fibroproliferativa da parede arterial induzida por agressões à superfície arterial⁽⁹⁻¹¹⁾.

A hipótese atual que tenta explicar o passo inicial da aterogênese é a da disfunção endotelial levando à inflamação crônica da parede vascular. Possíveis causas de distúrbio na função do endotélio, levando à atherosclerose, são a elevação dos níveis de LDH e LDH modificado^(12,13), presença de radicais livres produzidos por cigarro, hipertensão e diabetes⁽¹⁴⁾, alterações genéticas, homocisteinemia^(15,16) e infecção por herpes vírus e *Chlamydia pneumoniae*⁽¹⁷⁻²¹⁾.

As células endoteliais desempenham diversas funções na manutenção da integridade da parede arterial, pois: 1) constituem uma barreira permeável através da qual ocorrem difusão e trocas ou transporte ativo de diversas substâncias; 2) proporcionam superfície não-trombogênica e não-adherente para plaquetas e leucócitos; 3) atuam na manutenção do tônus vascular por meio da liberação de óxido nítrico (fator de relaxamento derivado do endotélio), prostaciclina e endotelina; 4) secretam fatores de crescimento e citocinas; e 5) mantêm a integridade da membrana basal, rica em colágenos e proteoglicanos, na qual estão apoiadas. Alterações em uma ou mais dessas funções do endotélio representam manifestações iniciais de disfunção endotelial e poderão desencadear interações celulares com monócitos, plaquetas, células musculares lisas e, eventualmente, linfócitos, dando início à formação da placa de ateroma.⁽²²⁾

Ross⁽⁹⁾ recentemente descreveu a natureza da resposta inflamatória na evolução da placa aterosclerótica. Assim, os leucócitos, em especial os monócitos, chegam à superfície endotelial, transmigram para a camada íntima e fagocitam partículas de LDL-colesterol, originando as células espumosas e as estrias gordurosas, consideradas o substrato anatômico inicial da doença aterosclerótica. Existem evidências de que estrias gordurosas estão presentes em crianças e que a extensão do acometimento arterial está correlacionada diretamente com os valores de LDL no plasma e com a presença de outros fatores de risco para doença arterial coronária. Essas observações representam evidências de que a doença aterosclerótica humana pode ter início muito precoce.^(9,23)

Estudos anatomopatológicos avaliaram os tipos de lesões das artérias coronárias. O Comitê de Lesões Vasculares da "American Heart Association" classificou as características morfológicas das várias lesões na progressão da atherosclerose coronária. A incidência dos diferentes tipos morfológicos varia com a faixa etária estudada. Sabe-se que as formas iniciais da atherosclerose surgem precocemente na infância e que as lesões mais avançadas surgem em alguns indivíduos a partir da terceira e da quarta décadas de vida.⁽²⁴⁻²⁹⁾

As diferentes formas de lesão do endotélio levam ao aumento da permeabilidade endotelial, da adesividade leucocitária e da deposição e agregação de plaquetas. Assim como à indução de proprie-

idades pró-coagulantes e produção de moléculas vasoativas, à redução da secreção do óxido nítrico e à produção de citocinas e fatores de crescimento.

A resposta inflamatória iniciada para combater o agente de lesão pode se perpetuar. A progressão da placa é um processo dinâmico, contínuo, de interações celulares, estimulando a migração e a proliferação de células musculares lisas com o espessamento da parede do vaso. Em uma fase inicial, o lúmen vascular não diminui devido à dilatação compensatória (remodelamento). Com o progredir da lesão, há aumento do número de macrófagos e linfócitos, formação de tecido fibroso e acúmulo de gordura, até que a artéria não mais possa compensar com dilatação, reduzindo seu lúmen e alterando o fluxo sanguíneo, propiciando a isquemia⁽³⁰⁾. Tipicamente, a placa avançada é constituída por uma capa fibrosa composta por células musculares lisas, alguns leucócitos e tecido conectivo denso; abaixo e lateralmente (margens da placa) à capa fibrosa, observam-se macrófagos, células musculares lisas e alguns linfócitos T. Mais profundamente, encontra-se um núcleo necrótico contendo restos celulares, cristais de colesterol, macrófagos repletos de gordura (células espumosas), cálcio e, eventualmente, fibrina, trombos em diversos estágios de organização e proteínas plasmáticas. Existem variações na composição das placas, relacionadas ao número de células musculares lisas e macrófagos, da concentração e distribuição de colágeno, da matriz extracelular e do conteúdo lipídico.⁽³¹⁻³³⁾

O acúmulo ou não de células inflamatórias, como monócitos/macrófagos/células espumosas e linfócitos T, na constituição da placa aterosclerótica diferencia placas instáveis, suscetíveis à rotura, das estáveis. Assim sendo, na placa instável ocorre afinamento da capa fibrótica, aparentemente devido a influxo contínuo e ativação de leucócitos, que, por sua vez, liberam metaloproteinases e outras enzimas proteolíticas nas margens da placa. Essas enzimas levam à degradação da matriz e à menor síntese de colágeno e de elastina, componentes estruturais da capa fibrótica. Isso torna a capa suscetível à rotura, que leva rapidamente à trombose.^(9,34)

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

Tem-se demonstrado, ao longo das últimas décadas, que o endotélio exerce papel fundamental na regulação do tônus vascular em condições fisiológicas e patológicas. A liberação de fatores de relaxamento vascular foi evidenciada por diversos autores.⁽³⁵⁻³⁸⁾ Palmer e colaboradores⁽³⁹⁾ demonstraram a produção de óxido nítrico a partir da L-arginina pelas células endoteliais. Essa molécula contribui para a regulação da pressão arterial por meio do relaxamento da musculatura lisa vascular, sendo reconhecida, posteriormente, como fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF). O óxido nítrico modula a ação e a liberação de outros fatores, como a renina⁽⁴⁰⁾ e a endotelina⁽⁴¹⁾, que contribuem para a homeostase cardiovascular. Além disso, tem efeito anticoagulante, por inibir a agregação plaquetária, e reduz a expressão de moléculas de adesão, atuando na diminuição da atividade inflamatória na parede do vaso.

As células endoteliais também secretam as prostaglandinas (substâncias vasodilatadoras), as prostaciclina (vasorrelaxantes e inibidores da agregação plaquetária) e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio. O endotélio funciona, portanto, como órgão autócrino e parácrino, na medida em que produz e secreta substâncias ativas que são mediadoras de alteração na musculatura lisa vascular e no próprio endotélio⁽⁴²⁾.

A lesão endotelial com consequente disfunção leva à redução da liberação de agentes vasodilatadores e à excessiva atividade vasoconstritora, devido à secreção de endotelina (o mais estudado agente vasoconstritor derivado do endotélio).

A angiotensina II é um potente vasoconstritor e seus níveis estão freqüentemente elevados em hipertensos. Além de causar hipertensão arterial sistêmica, a angiotensina II contribui para a aterogênese por estimular o crescimento das células musculares lisas. Essa substância pode estar envolvida na indução de lesão endotelial e na redução da reserva vasodilatadora coronária em indivíduos hipertensos.

A disfunção endotelial também é responsável pela liberação de fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado do endotélio e fator de crescimento epidermal⁽⁴³⁻⁴⁵⁾, exposição de moléculas de adesão celular e leucocitária, aumento da permeabilidade da barreira endotelial e estímulo à proliferação das células musculares lisas.⁽⁴⁶⁾

Konishi e Su⁽⁴⁷⁾ demonstraram que o relaxamento vascular dependente do endotélio está reduzido em ratos hipertensos, dado esse similar ao encontrado em pacientes com hipertensão arterial em resposta à injeção intrarterial de acetilcolina.^(48, 49)

A hipertensão, com seu efeito pró-inflamatório, aumenta a formação de radicais livres, como o ânion superóxido e o peróxido de hidrogênio^(13, 50). Essas substâncias reduzem a formação de óxido nítrico pelo endotélio⁽¹⁴⁾, levando à redução da capacidade vasodilatadora, aumentando a agregabilidade plaquetária e a adesividade do endotélio.

A lesão endotelial na hipertensão tem sido explicada pelo estresse (“shear stress”) exercido na superfície da camada íntima com o aumento da pressão arterial, levando à hipertrofia e ao desalinhamento da célula endotelial, com consequente lesão celular, dando início ao processo inflamatório envolvido na aterosclerose.⁽⁷⁾

LESÕES CARDIOVASCULARES ESTRUTURAIS NA HIPERTENSÃO

Alterações vasculares estruturais

Na camada média

Os pacientes hipertensos apresentam, mais comumente, quando comparados aos normotensos, episódios de isquemia miocárdica sem doença arterial coronária nos vasos epicárdicos. Existem evidências de que as alterações estruturais nos vasos intramiocárdicos explicariam redução da reserva coronária nesse grupo de indivíduos. Tais alterações, que incluem o aumento

da espessura da parede do vaso e a redução do lúmen, foram detectadas em diversos estudos⁽⁵¹⁾.

Acredita-se que a hipertensão arterial sistêmica induz o espessamento da parede vascular por: a) maior síntese de colágeno, elastina e proteoglicanos, aumentando a matriz extracelular; b) aumento da massa das células musculares lisas (maior tamanho e proliferação celular).

Por outro lado, a hipertensão provoca maior estresse na camada média, o que estimula a hiperplasia das células musculares lisas e a produção de tecido conectivo. Além disso, foi encontrado espessamento das arteríolas de biópsias subendocárdicas da parede septal à direita, que não está diretamente exposta à pressão. Isso sugere que o estresse sofrido pela parede do vaso ou os fatores relacionados à circulação coronária seriam responsáveis pela hipertrofia da camada média.⁽⁵¹⁾

Ainda mais, fatores de crescimento, como fator de crescimento derivado das plaquetas, fator de crescimento epidermal e angiotensina II, parecem modular a hipertrofia da camada média em indivíduos hipertensos.

Schwartzkopff e colaboradores⁽⁵²⁾, comparando biópsias miocárdicas de catorze hipertensos com oito indivíduos normotensos, concluíram que o remodelamento de arteríolas intramiocárdicas e o acúmulo de fibrose reduzem a capacidade vasodilatadora em indivíduos hipertensos e com angina sem lesões nos vasos epicárdicos. As arteríolas têm paredes espessadas com aumento da resistência e consequente redução de sua reserva, como evidenciado por Tanaka e colaboradores.⁽⁵³⁾

No entanto, existem ainda dados controversos, como mostrado por Opherd e colaboradores⁽⁵⁴⁾, que não encontraram anormalidades ou alterações estruturais nos vasos coronários de pacientes hipertensos. Bishop e colaboradores⁽⁵⁵⁾ detectaram em cães com hipertrofia ventricular redução na reserva coronária, sem mudanças na parede dos vasos. Esses autores sugerem que alterações funcionais seriam responsáveis pela diminuição da reserva coronária.

Na camada íntima

As alterações estruturais da camada íntima das artérias coronárias desempenham importante papel na indução da aterogênese. A hipertensão é uma das causas de lesão endotelial, sendo responsável por alterações nas células endoteliais.

Foram observados, em estudos experimentais, mudanças na configuração da célula endotelial, na presença de níveis pressóricos elevados, como aumento do número de células e alteração na forma e conteúdo celular.

Ocorre aumento da permeabilidade da parede por contração das células endoteliais, causada por excesso de tensão sofrida pela camada íntima e aumento do cálcio intracelular. Com isso, diversos tipos celulares e substâncias ultrapassam a barreira endotelial. Monócitos, linfócitos e, menos freqüentemente, neutrófilos, aderentes à célula endotelial lesada, penetram na camada íntima e iniciam a liberação de citocinas e fatores de crescimento. As células musculares lisas proliferam sob o estí-

mulo dessas substâncias e passam a ocupar a membrana basal (são as chamadas células miointimais). Ocorre então o espessamento da camada íntima.⁽⁸⁾

A hipótese de que a progressão da lesão endotelial com formação da placa ateromatosa só aconteceria na presença de hipercolesterolemia não foi comprovada. Estudos demonstram que a hipertensão arterial sistêmica favorece a penetração de lipoproteínas na íntima, induzindo o desenvolvimento da placa, independentemente do nível de colesterol sérico. Esses dados poderiam ajudar a explicar a complexa relação multifatorial entre hipertensão arterial e doença arterial coronária⁽⁸⁾. Todavia, maiores detalhes dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos necessitam ser esclarecidos.

A hipertrofia miocárdica

A hipertrofia miocárdica é comumente encontrada em pacientes hipertensos, principalmente os não-controlados, e se associa fortemente com insuficiência cardíaca, morte súbita, arritmia ventricular, doença coronária e acidente vascular cerebral.⁽⁵⁶⁾

Estudando os óbitos por morte súbita, Burke e colaboradores⁽⁵⁷⁾ analisaram os tipos de lesões encontrados nas coronárias de cada grupo de indivíduos conforme fatores de risco. Os hipertensos apresentavam freqüência reduzida de trombose coronária aguda e doença coronária epicárdica, e alto índice de hipertrofia miocárdica, sendo este considerado fator de risco independente. Esses dados sugerem que outros mecanismos estariam envolvidos na indução de morte súbita em hipertensos.

Esses autores demonstraram diferenças nos mecanismos de instabilidade da placa aterosclerótica entre hipertensos de acordo com a idade. Os jovens apresentam incidência maior de ero-

são da placa, enquanto os idosos apresentam rotura. Isso talvez possa ser explicado pelo fato de que os idosos hipertensos apresentam maior freqüência de hipertrofia ventricular. É sabido que a hipertrofia ventricular leva à rotura mecânica da placa aterosclerótica, como resultado de altas pressões geradas durante a sístole ventricular, com consequente lesão endotelial.

Acredita-se ainda que a resistência dos vasos coronários está elevada na hipertrofia miocárdica devido ao aumento das forças compressivas extravasculares e à fibrose perivascular e perimiocondrítica, que alteram as propriedades elásticas do vaso.⁽⁵⁷⁾

Na hipertrofia ventricular, ocorre aumento das demandas metabólicas, explicando a elevação do fluxo sanguíneo coronário e a diminuição da reserva coronária. Se, por qualquer motivo, houver necessidade de aumento do fluxo coronário, este pode não acontecer, produzindo isquemia miocárdica, sem a presença de obstrução coronária total. Assim, corações hipertróficos são mais suscetíveis à isquemia, levando a arritmia e morte súbita subsequente.

Contudo, esses dados são ainda controversos. Scheler e colaboradores⁽⁵⁸⁾ não encontraram diferença estatística na massa ventricular de hipertensos ou não com angina e coronárias epicárdicas normais. Eles sugerem que alterações funcionais e estruturais primárias da microcirculação sejam responsáveis pelos episódios isquêmicos.

O tratamento adequado da hipertensão tem reduzido o nível de hipertrofia ventricular e esses pacientes voltam a ter o mesmo risco para doença arterial coronária e morte que pacientes hipertensos não-hipertróficos. A recomendação atual para o tratamento tem como base essa justificativa, e esforços são empenhados no melhor entendimento do mecanismo fisiopatológico de desenvolvimento da hipertrofia miocárdica e de como evitá-la.

Main risk factors for atherosclerotic plaque instability in hypertensive coronary disease patients

JULIANA ASCENÇÃO DE SOUZA, CARLOS V. SERRANO Jr., JOSÉ CARLOS NICOLAU

Systemic arterial hypertension is one of the main risk factors for cardiovascular disease, including stroke and coronary artery disease. Acute coronary syndromes are the major cause of non-traumatic death in the world and are a result of atherosclerotic plaque instability. Blood pressure control reduces the incidence of coronary disease. The association between arterial hypertension and coronary disease involves multiple pathophysiologic mechanisms. Hypertensive patients have different coronary syndrome presentations when compared with other patients: have less coronary thrombosis and epicardial arterial disease, and more ventricular hypertrophy, small vessel disease and plaque rupture. Hypertension produces structural and functional endothelial alterations. Endothelial dysfunction, caused by hypertension, induces vasoconstriction, release of pro-coagulant substances and growth factors, overexpression of cellular adhesion molecules. Furthermore, the lesions produced on the arterial wall and myocardial muscle can lead to myocardial ischemia and sudden death.

Key words: hypertension, atherosclerosis, ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, plaque rupture.

HiperAtivo 1999;1:32-7

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bierman EL. Atherosclerosis and other forms of arteriosclerosis. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al., eds. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 13th ed., 1994;1:1106-16.
2. Silva MAD, Sousa AGMR, Schargodsky H. Fatores de risco para infarto do miocárdio no Brasil: Estudo FRICAS. *Arq Bras Cardiol* 1998;71(5):667-75.
3. National Center for Health Statistics. Annual summary of births, marriages, divorces and deaths: United States, 1993. Monthly vital statistics report, vol. 42 (13). Hyattsville, MD: Public Health Service, 1994.
4. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part I: effects of prolonged differences in blood pressure. Evidence from nine prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
5. Stanggaard S, Haunso S. Why does antihypertensive treatment prevent stroke but not myocardial infarction? *Lancet* 1987;ii:658-60.
6. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease, part II: effects of short term reductions in blood pressure. An overview of the unconfounded randomized drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38.
7. Lembo G, Morisco C, Lanni F, et al. Systemic hypertension and coronary artery disease: the link. *Am J Cardiol* 1998;82:2H-7H.
8. Forti N, Diament J. Hipertensão arterial e aterogênese. In: Ramires JAF, Lage SHG, César LAM, eds. *Doença Coronária e Aterosclerose — Clínica, Terapia Intensiva e Emergências*. vol. 2. São Paulo: Atheneu, 1998;pp.39-43.
9. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
10. Ross R. Atherosclerosis: a defense mechanism gone awry. *Am J Pathol* 1993;143:987-1002.
11. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
12. Novab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: a review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:831-42.
13. Griendling KK, Alexander RW. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997;96:3264-5.
14. Vanhoutte PM, Boulanger CM. Endothelium-dependent responses in hypertension. *Hypertens Res* 1995;18:87-98.
15. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-28.
16. Nehler MR, Taylor Jr LM, Porter JM. Homocysteinemia as a risk factor for atherosclerosis: a review. *Cardiovasc Surg* 1997;6:559-67.
17. Hendrix MG, Salimans MM, van Boven CP, et al. High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. *Am J Pathol* 1990;136:23-8.
18. Melnick JL, Adam E, Debakey ME. Cytomegalovirus and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1993;14(suppl K):30-8.
19. Jackson LA, Campbell LA, Schmidt RA, et al. Specificity of detection of *Chlamydia pneumoniae* in cardiovascular atheroma: evaluation of the innocent bystander hypothesis. *Am J Pathol* 1997;150:1785-90.
20. Hajjar DP, Fabricant CG, Minick CR, et al. Virus-induced atherosclerosis: herpesvirus infection alters aortic cholesterol metabolism and accumulation. *Am J Pathol* 1986;122: 62-70.
21. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997;350:430-6.
22. Serrano Jr CV, Uint L, Da Luz PL. Papel do endotélio na patogênese da aterosclerose. In: Ramires JAF, Lage SHG, César LAM, eds. *Doença Coronária e Aterosclerose — Clínica, Terapia Intensiva e Emergências*. vol. 2. São Paulo: Atheneu, 1998;pp.151-6.
23. Tracy RE, Newman III WP, Wattingrey WA, et al. Histologic features of atherosclerosis and hypertension from autopsies of young individuals in a defined geographic population: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 1995;116:163-79.
24. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989;99(suppl I):I19-I32.
25. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virch Arch Pathol Anat* 1992;421:277-90.
26. Stary HC. The histological classification of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. vol 1. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996;pp.463-74.
27. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. American Heart Association. A definition of the intima of the human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. *Circulation* 1992;85:391-405.
28. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. American Heart Association. A definition of initial fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. *Circulation* 1994;89:2462-78.
29. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. American Heart Association. Definitions of advanced types of atherosclerotic lesion and historical classification of atherosclerosis. *Circulation* [in press].
30. Nicolau JC, Nogueira C, Maia LN, et al. Evolução dos níveis de colesterol na população adulta de São José do Rio

- Preto (1991-1997). Arq Bras Cardiol 1998;71:699-704.
31. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase atherogenicity. N Engl J Med 1989;320:915-23.
 32. Numano F, Kishi Y, Ashikaga T, et al. What effect does controlling platelets have on atherosclerosis? Ann NY Acad Sci 1995;748:383-93.
 33. Mosse P, Campbell G, Wang ZL, et al. Smooth muscle cell phenotype expression in human carotid arteries: I. Comparison of cells from diffuse and intimal thickening adjacent to atherosomatous plaque with those of media. Lab Invest 1985;53:556-62.
 34. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation 1995;91:2844-50.
 35. Furchtgott RF, Zawadsky JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980;188:373-6.
 36. Furchtgott RF. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. Circ Res 1983;53:557-73.
 37. Luscher TF, Vanohutte PM. The endothelium: modulator of cardiovascular function. Boca Raton: CRC Press, 1990.
 38. Wallace P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. Lancet 1989;ii:997-1000.
 39. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987;327:524-6.
 40. Bieirwaltes WH. Nitric oxide participates in calcium-mediated regulation of renin release. Hypertension 1994;23(suppl I):140-4.
 41. Boulanger CM, Luscher TF. Release of endothelin from the porcine aorta; inhibition by endothelium-derived nitric oxide. J Clin Invest 1990;85:587-90.
 42. Guerra S, Brotherton AFA, Furchtgott Rfodwin PJ, et al. Mechanisms of abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in atherosclerosis: implication for altered autocrine and paracrine functions of EDRF. Blood Vessels 1989;26:300-14.
 43. Harlan JM. Leukocyte-endothelial interactions. Blood 1985;65:513-25.
 44. DiCorleto PE, Fox PL. Growth factor production by endothelial cells. Endothelial Cells. Boca Raton: CRC Press 1988;pp.51-62.
 45. Haller H. Modulation of endothelial function: strategy for long term cardiovascular protection. J Hypertens 1996;14(suppl 4):S27-S32.
 46. Springer TA, Cybulsky MI. Traffic signals on endothelium for leukocytes in health, inflammation, and atherosclerosis. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996;pp.511-38.
 47. Konish M, Su C. Role of endothelium in dilator responses of spontaneously hypertensive rats. Hypertension 1983;5:881-6.
 48. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. N Engl J Med 1990;323:22-7.
 49. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Vasodilatation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. Hypertension 1993;21:929-33.
 50. Lacy F, O'Connor DT, Schimid-Shönbein WG. Plasma hydrogen peroxide production in hypertensive and normotensive subjects at genetic risk of hypertension. J Hypertens 1998;16:291-303.
 51. Van Hoeven KH, Factor S. Endomyocardial biopsy diagnosis of small vessel disease: a clinical study. Int J Cardiol 1990;26:103-10.
 52. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, et al. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. Circulation 1993;88:993-1003.
 53. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, et al. Quantitative analyses of narrowings of intramyocardial small arteries in normal hearts, hypertensive hearts and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1987;75:1130-9.
 54. Opherd D, Mall G, Zebe H, et al. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. Circulation 1984;69:1-7.
 55. Bishop SP, Powel PC, Shen YT, et al. Coronary vascular morphology, in pressure-overload left ventricular hypertrophy. J Mol Cell Cardiol 1996;28:141-54.
 56. Sullivan JM, vander Zwaag R, El-Zeky F, et al. Left ventricular hypertrophy: effect on survival. J Am Coll Cardiol 1993;22:508-13.
 57. Burke AP, Farb A, Liang Y, et al. Effect of hypertension and cardiac hypertrophy on coronary artery morphology in sudden cardiac death. Circulation 1996;94:3138-45.
 58. Scheler S, Motz W, Strauer BE. Mechanism of angina pectoris in patients with systemic hypertension and normal epicardial coronary arteries by arteriogram. Am J Cardiol 1994;73:478-82.