

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA COMO FATOR DE RISCO PARA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Daniela Ravizzoni Dartora^{1,2}, Bruna Eibel¹, Eduardo Costa Duarte Barbosa¹, Melissa Medeiros Markoski^{1,3}, Maria Cláudia Costa Irigoyen^{1,4}

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis pela maior taxa de morbimortalidade além de representar elevados custos sociais e econômicos. As DCV têm sido estimadas em causar 17 milhões de mortes por ano, representando uma das formas mais comuns de morte no mundo.¹

Nas sociedades modernas a morbidade e a mortalidade ligadas às doenças infecciosas e má-nutrição diminuíram de forma bastante significativa, enquanto doenças crônicas como a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a aterosclerose, bem como suas complicações, emergem nos países desenvolvidos e naqueles em desenvolvimento como grandes problemas de saúde.²

FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES

Estudos epidemiológicos atuais demonstram que HAS, tabagismo, dislipidemias, diabetes *mellitus* (DM), intolerância à glicose, resistência à insulina, insuficiência renal crônica, história familiar, obesidade (desproporção cintura-quadril), sedentarismo, fatores psicossociais, idade, sexo, e deficiência de estrógeno são fatores de risco reconhecidos para o desenvolvimento futuro de DCV.³ Outros fatores de risco são considerados, onde várias substâncias dosadas no sangue têm demonstrado relação com risco coronário maior, valor total de homocisteína, lipoproteína, marcadores da função fibrinolítica (PAI-1, t-PA e d-dímero), fibrinogênio e marcadores inflamatórios (proteína C reativa - PCR, interleucina 6 - IL-6, ICAM-1 e fator de necrose tumoral- α - TNF- α).^{4,5} Esses fatores de risco, isolados ou associados, determinam um processo acelerado de envelhecimento dos vasos, fazendo com que mais precocemente aconteça uma resposta endotelial.⁶⁻⁸

Na dislipidemia, os lípidos biologicamente mais relevantes são os fosfolípidos, o colesterol, os triglicérides e os ácidos graxos. Os fosfolípidos formam a estrutura básica das membranas celulares; o colesterol é precursor dos hormônios esteroides, dos ácidos biliares e da vitamina D, além disso, como constituinte das membranas celulares, o colesterol atua na fluidez destas e na ativação de enzimas; os triglicérides são formados a partir de três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol e constituem uma das formas de armazenamento

energético mais importante no organismo, depositados nos tecidos adiposo e muscular; os ácidos graxos podem ser classificados como saturados (sem duplas ligações entre seus átomos de carbono), mono ou polinsaturados de acordo com o número de ligações duplas na sua cadeia. Bases fisiopatológicas das dislipidemias primárias mostram que o acúmulo de quilomícrons e/ou de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) no compartimento plasmático resulta em hipertrigliceridemia e decorre da diminuição da hidrólise dos triglicérides destas lipoproteínas pela lipase lipoprotéica ou do aumento da síntese de VLDL. O acúmulo de lipoproteínas ricas em colesterol como a lipoproteína de baixa densidade (LDL) no compartimento plasmático resulta em hipercolesterolemia, este acúmulo pode ocorrer por doenças monogênicas, em particular, por defeito no gene do receptor de LDL ou no gene da apo B100. Mais comumente, a hipercolesterolemia resulta de mutações em múltiplos genes envolvidos no metabolismo lipídico, as hipercolesterolemias poligênicas. Nestes casos, a interação entre fatores genéticos e ambientais determina o fenótipo do perfil lipídico.⁹

A HAS é a maior representante dos fatores de risco cardiovasculares, cerca de 40% dos óbitos por doença arterial coronariana (DAC) são resultantes de HAS.^{6,7,10} Estima-se que até o ano 2025 mais de 1,56 bilhões de pessoas no mundo se tornem hipertensas¹¹ mantendo a HAS como um problema global de saúde pública¹² e, embora, seja um fator de risco modificável ainda possui alta prevalência e baixas taxas de controle.¹³ O estudo de Framingham apontou que a HAS é um fator de risco independente para a mortalidade por DAC e acidente vascular encefálico (AVE).¹⁴

A compreensão completa sobre HAS é muito difícil de alcançar já que estas possuem características multifatoriais, que surgem da ação combinada de muitos genes, dos fatores ambientais e dos comportamentos de risco do indivíduo.¹⁵ Junto aos demais fatores já citados anteriormente, a HAS é importante fator de risco para o desenvolvimento de DAC, que por sua vez, representa uma importante complicação do processo hipertensivo, e é mediada por mecanismos diversos que possuem em seu cerne o achado comum de disfunção endotelial. Quando presente, a DAC altera significativamente o prognóstico do hipertenso.¹⁶

1. Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC), Porto Alegre/RS, Brasil.

2. Sainte-Justine University Hospital Research Center, University of Montreal, Montreal, Canada.

3. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSA), Porto Alegre/RS, Brasil.

4. Instituto do Coração (InCor) - Unidade de Hipertensão Experimental - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo/SP, Brasil.

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A HAS pode estar associada ou mesmo fazer parte de um conjunto de fatores de risco metabolicamente interligados, os quais determinarão a presença futura de complicações cardiovasculares. É importante o conhecimento dos mecanismos envolvidos com o aumento da pressão arterial (PA) e o os níveis elevados das lipoproteínas ricas em colesterol. Evidências sugerem que a hipercolesterolemia colabora para a progressão da HAS por meio da ativação do sistema renina-angiotensina (SRA), da redução da disponibilidade de óxido nítrico e da disfunção endotelial. Outros mecanismos descritos são sensibilidade ao sal, secreção de substâncias vasoativas e enriquecimento das membranas celulares com excesso de colesterol. Esses mecanismos agem sinergicamente na exacerbação do processo aterosclerótico.¹⁷

A HAS figura discretamente atrás dos lipídios na lista de fatores clássicos para a aterosclerose, já que assim como no processo aterosclerótico a inflamação pode participar no desenvolvimento da hipertensão e representar um *link* patofisiológico entre essas condições.¹⁸ Dentre os fatores que ligam diretamente a HAS à DAC incluem um efeito lesivo direto da pressão sanguínea nas artérias coronárias, modificando o endotélio e propiciando o início e progressão da aterosclerose, além dos distúrbios metabólicos aos quais a HAS se associa e que são reconhecidamente aterogênicos.¹⁶

No paciente hipertenso coronariopata, o controle integral dos diversos fatores de risco se faz necessário, e dentre os mais importantes estão a mudança de hábitos, a redução do consumo de sal, a prática regular de exercícios físicos, a cessação do tabagismo e, quando necessário, o controle rigoroso do DM.¹⁶

Vem sendo fortemente demonstrado que a inflamação vascular tem participação evidente na patofisiologia da HAS.^{19,20} Desde então, a relação entre HAS e aterosclerose parece bastante plausível, na qual, ambas são permeadas por alterações pró-inflamatórias através de mediadores, como moléculas de adesão leucocitárias, citocinas, fatores de crescimento, endotelina-1 (ET-1) e angiotensina II (Ang II).²⁰

Estudos que relacionam HAS e inflamação foram desenhados metodologicamente muitas vezes exclusivamente para demonstrar associação com marcadores inflamatórios, ainda com um número de participantes pequeno, que não permitem ajustes para outros fatores.²¹ A PCR ultrasensível parece ser o marcador mais forte e reprodutível da inflamação vascular. Este marcador parece induzir potente diminuição da transcrição e desestabilização da função do RNA mensageiro (mRNA) da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) nas células endoteliais, tendo por resultado a redução na liberação de óxido nítrico constitutivo e induzível pelo endotélio.²²

Sabe-se que os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da HAS e da dislipidemia compartilham anormalidades metabólicas comuns, que podem agir sinergicamente ou até mesmo acelerar processo de aterogênese.¹⁷

DESENVOLVIMENTO DA ATEROSCLEROSE

A existência da aterosclerose é reconhecida há mais de 500 anos, porém há 150 é considerada uma condição patológica.²³ O processo aterosclerótico inicia-se na infância e é

influenciado por fatores genéticos, dietéticos e pelo estilo de vida.²⁴ No século 20, o número de pacientes afetados pela aterosclerose aumentou dramaticamente e, a doença isquêmica devido à aterosclerose se tornou a primeira causa de morte no mundo em relação as doenças infecciosas no início do século.²⁵ As lesões ateroscleróticas são chamadas de ateroma e caracterizam-se como espessamentos focais assimétricos do interior da camada íntima da artéria, constituído por células, os elementos do tecido conjuntivo, lipídios e debris celulares; já a DAC é caracterizada pela insuficiência de irrigação sanguínea no coração por meio das artérias coronárias.^{26,27}

A aterosclerose é marcada pela perda da elasticidade vascular aliada a uma função anormal do endotélio, podendo ou não ocorrer um estreitamento obstrutivo do lúmen do vaso. O conhecimento crescente acerca dos mecanismos patofisiológicos da aterosclerose estabelece uma relação entre processos inflamatórios e oxidativos com a lesão da parede vascular. A acumulação de derivados de colesterol, lipídios e detritos da apoptose celular originam uma placa fibro-lipídica característica, o ateroma, susceptível a eventual ruptura e extravasamento para a corrente sanguínea.²⁸

O desenvolvimento da placa aterosclerótica é um processo complexo, antecedendo a DAC sintomática por muitos anos e envolvendo uma série de respostas sistêmicas.²⁹ Após o acúmulo de partículas lipoprotéicas na camada íntima, o estresse oxidativo promove a liberação de citocinas e a atração de células inflamatórias que recrutam os lipídios, tornando-se células espumosas. Mediadores celulares ainda influenciam a liberação da sinalização de efetores, tais como metaloproteínases de matriz (MMP) e a migração de células musculares lisas da camada média para a íntima. Subsequente elaboração da matriz extracelular, calcificação e fibrose ocorrem, resultando em uma cápsula fibrosa relativamente acelular em torno de um núcleo lipídico. Ruptura da placa e posterior trombose estão relacionadas a uma série de características, incluindo o tamanho e consistência da lesão, tensões de cisalhamento (*shear stress*), função endotelial e o grau de inflamação.³⁰

A doença aterosclerótica das artérias coronárias epicárdicas, ao reduzir a luz arterial, provoca diminuição do fluxo sanguíneo coronário restringindo a perfusão miocárdica, já em estado basal, ou aumentos proporcionais quando há necessidade de maior fluxo.³¹ Menos frequentemente, trombos arteriais, espasmos e êmbolos coronários podem determinar redução do fluxo sanguíneo nas artérias coronárias epicárdicas, levando a um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio a nível miocárdico.³¹ Esforço físico, estresse emocional, taquicardia ou HAS, associados à obstrução coronária, alteram não só a demanda como a oferta de oxigênio, desencadeando isquemia miocárdica.³⁰

Portanto, a doença aterosclerótica consiste numa entidade sistêmica de caráter não apenas obstrutivo, mas também inflamatório, cuja manifestação inicial pode variar desde a morte súbita, como o infarto agudo do miocárdio (IAM), à doença arterial periférica. Deste modo, a mudança no estilo de vida, incluindo-se uma alimentação adequada restrita em sal, rica em fibras, vegetais e potássio; a prática de exercícios físicos regulares e uma vida não estressante compõem os pilares de sustentação da prevenção primária contra a doença aterosclerótica.³² Nos casos de doença instalada, além das mudanças no estilo de vida,

precisam-se tratar os fatores de risco modificáveis que levaram ao surgimento das lesões. E nos casos que surgem as complicações, adiciona-se as primeiras o tratamento das últimas.³²

A inflamação desempenha papel em todas as fases da aterosclerose, incluindo a ruptura da placa e trombose.³³ Apesar de seu papel no desenvolvimento da patologia aterosclerótica ainda ser incerto, tem-se mostrado que moléculas de adesão (p. ex., moléculas de adesão intracelular e vascular, ICAM-1 e VCAM-1) permitem o contato dos monócitos ao endotélio.^{33,34} Recentemente, estudos prospectivos bem conduzidos demonstraram que a inflamação precede o desenvolvimento de doença clínica e pode servir como um marcador para eventos futuros.^{35,36} Células envolvidas no processo aterosclerótico incluem células vasculares (endoteliais e musculares lisas), monócitos/macrófagos, linfócitos (T, B e células natural killer - NK), células dendríticas e mastócitos. Estas células secretam ou são estimuladas por fatores solúveis, incluindo peptídeos, glicoproteínas, proteases e um grande conjunto de citocinas.³⁷

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA E ESTRESSE OXIDATIVO

A aterogênese é um processo complexo no qual a combinação de fatores patogênicos ativam vias moleculares comuns que levam ao desenvolvimento das placas ateroscleróticas.^{38,39} Dentre essas vias, a ativação do SRA é uma das mais importantes.⁴⁰

O SRA é uma cascata hormonal coordenada e um potente regulador na fisiologia humana atuando no controle da PA sanguínea, volume e balanço hidroeletrólítico, afetando coração, vasculatura e rins.^{41,42} Sua ação sobre o controle da homeostase cardiovascular e demais funções fisiológicas relacionadas já estão bem estabelecidas, porém, é recente o conhecimento acerca da hiperatividade do SRA, o qual pode desempenhar um papel fundamental na fisiopatologia das DCV.⁴³ Essa condição pode dar origem a uma série de efeitos deletérios - incluindo HAS, doença arterial coronariana (DAC), aterosclerose, doença cerebrovascular, eventos isquêmicos, entre outros.⁴⁴

Integrante do SRA, a Ang II é um peptídeo multifatorial, considerado o principal efector deste sistema, com várias ações pleiotrópicas e ao interagir com o receptor AT1 desencadeia situações de vasoconstrição, proliferação, inflamação, estresse oxidativo, trombogênese e fibrose, podendo induzir à produção de fatores de crescimento e substâncias vasoativas, além de ter propriedades aterogênicas.⁴⁵ Nas últimas décadas, o conhecimento em relação a este sistema foram expandidos com a descoberta de novas vias enzimáticas e peptídeos, que podem contrabalançar as ações deletérias da Ang II, como a Ang-(1-7).⁴⁶ A Ang-(1-7), através da ligação ao seu receptor Mas,⁴⁷ promove efeitos opostos ao da Ang II, como vasodilatação, potenciação do efeito bradicinina, inibição da proliferação, da trombogênese e da ECA.^{48,49} Já a ECA 2, enzima homóloga a ECA, cataliza a produção de Ang-(1-7) através da degradação da Ang I e da Ang II nos peptídeos protetores Ang-(1-9) e Ang-(1-7) respectivamente.^{50,51} A descoberta da ECA 2 e das vias nas quais atua foi de fundamental importância para a reconfiguração das ações do SRA.

O SRA pode exercer um papel fundamental na fisiopatologia da aterosclerose por desencadear uma série de eventos

celulares e moleculares coordenados, observados nestas lesões. A Ang II regula a expressão de citocinas inflamatórias,⁵² quando aumentada, estimula a disfunção endotelial, agindo de maneira pró-inflamatória e proliferativa, promovendo ativação de monócitos e de células endoteliais.⁵³

A contribuição da Ang II no desenvolvimento da aterosclerose pode ser constatada também através do valor terapêutico relacionado aos moduladores farmacológicos do SRA no tratamento das DCV de forma geral. O bloqueio farmacológico do SRA, tanto com o uso dos inibidores do receptor AT1 quanto inibidores da enzima ECA, culminam em redução do estresse oxidativo, inibição da inflamação e melhora da função endotelial, bem como redução do processo aterosclerótico.⁵⁴ A inibição dos variados componentes do SRA, como a renina, pode atenuar o desenvolvimento e as complicações do processo aterosclerótico em animais de experimentação e em seres humanos.⁵⁵

O mecanismo molecular pelo qual o bloqueio farmacológico do SRA é capaz de atenuar o processo da aterosclerose é complexo e ainda não totalmente esclarecido, mas, possivelmente esteja ligado com o aumento da atuação do eixo contrarregulador das ações da AngII/AT1, o eixo da Ang-(1-7)/Mas, além de parecer suscetível ao modo de inibição do SRA que foi experimentado.⁵⁵

Em estudo realizado pelo grupo de Daugherty, camundongos knockout para o receptor do LDL foram tratados com diferentes moduladores do SRA: inibidores da renina, bloqueadores do receptor AT1 e inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA). O efeito induzido pela intervenção farmacológica reduziu o tamanho da lesão aterosclerótica de maneira dose-dependente neste modelo, sem diferenças relativas quanto o tipo de modulação que o medicamento induzia ao SRA,⁵⁶ denotando uma via final comum envolvida com esta melhora.

As ações da Ang II na mediação do processo aterosclerótico parecem estar ligadas também a produção das espécies reativas de oxigênio (ERO's). O aumento intracelular desses radicais induz à ativação de fatores de transcrição nuclear, os quais irão promover a expressão de genes pró-inflamatórios, bem como hipertrofia e hiperplasia vascular, e maior oxidação da partícula de LDL-colesterol.^{57,58} Interações entre o estresse oxidativo, HAS, dano endotelial e processo aterosclerótico têm sido estabelecidas através da demonstração que a Ang II aumenta a produção dessas espécies,⁵⁹ como o ânion superóxido (O₂⁻), o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), o radical hidroxil (OH·), o óxido nítrico e o peroxinitrito (NO₃⁻). Além disso, participa da cadeia enzimática de sinalização intracelular, com ativação em cascata de quinases e fosforilases, que participam do remodelamento vascular através da ativação do complexo enzimático NADPH/NADH oxidase.⁶⁰ Na HAS, esses mecanismos estão exacerbados, o que aumenta a ativação das oxidases, gerando maior estresse oxidativo e suscetibilidade à aterogênese.^{61,62}

Embora sejam produtos do metabolismo celular normal, reconhecidos por exercerem papéis dualísticos de efeitos benéficos e/ou deletérios para as espécies,⁵⁹ as ERO's medeiam o processo aterosclerótico através da modulação do tônus vascular e da atuação como segundos mensageiros em vias de sinalização específicas que culminam na proliferação celular, apoptose e modificações fenotípicas.

Os efeitos patofisiológicos das ERO's dependem do tipo,

da concentração e do sítio específico de produção. Quando os níveis locais de ERO⁻s estão elevados, essas moléculas tendem a reagir de maneira danosa com proteínas, DNA, membranas celulares e outras moléculas. Quando em baixas concentrações, entretanto, podem agir como segundos-mensageiros, modulando e mediando rotas de sinalização intracelular.⁶³

Embora experimentalmente o desbalanço redox demonstre importante participação na patofisiologia da aterosclerose, os estudos clínicos como - *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) e o grupo Italiano *per lo Estudio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico* (GISSI) - que testaram o efeito da vitamina antioxidante E não demonstraram qualquer redução dos eventos clínicos.⁶⁴⁻⁶⁶ Todavia, existem ressalvas metodológicas na condução destes estudos que podem explicar a ausência de alterações nos desfechos, denotando ainda a necessidade de novas vias de investigação e tratamento para sedimentar de vez os efeitos do estresse oxidativo.

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

O endotélio sintetiza importantes substâncias que desempenham papel fundamental sobre o controle vascular, tanto em situações fisiológicas quanto em processos patológicos, como as síndromes coronarianas. Sabe-se que a monocamada de células endoteliais atua como uma superfície não aderente para plaquetas e leucócitos, produzindo uma variedade de fatores regulatórios, como o óxido nítrico.⁶⁷ Dessa forma, influenciando não somente o tônus vascular, mas também o seu remodelamento, por meio da produção de substâncias promotoras e inibidoras do seu crescimento.⁶⁸ A disfunção nas células endoteliais leva a uma perda das propriedades antitrombóticas da parede vascular e corresponde ao início do processo aterosclerótico.⁶⁷

Entre as múltiplas funções biológicas do endotélio, as relacionadas à vasomotricidade incluem: síntese de substâncias relaxantes (vasodilatadoras) e antiplaquetárias, como fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF), fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF), prostaciclina (PGI₂), prostaglandinas e bradicinina; síntese de substâncias vasoconstritoras e ativadoras da agregação plaquetária ou do fator de contração derivado do endotélio (EDCF), como endotelinas (ET), endoperóxidos (prostaglandina H₂ e tromboxano A₂), leucotrienos, Ang II e ERO⁻s; receptor-modulador de substâncias vasoativas envolvidas na agregação plaquetária e coagulação, como acetilcolina, serotonina, trombina, nucleotídeos da adenosina, vasopressina e ácido araquidônico; metabolismo e inativação de catecolaminas e serotonina (via monoaminoxidase), outros produtos plaquetários e angiotensinas A e C.⁶⁹

O óxido nítrico é produzido no endotélio pela eNOS, induzido pela enzima óxido nítrico sintase induzida (iNOS) e no sistema nervoso pela enzima óxido nítrico sintase neuronal (nNOS), sendo a chave do fator relaxante derivado do endotélio, que desempenha um papel fundamental na manutenção do tônus e reatividade vascular. Além de ser o principal determinante do tônus do músculo liso vascular, o óxido nítrico opõe-se às ações de potentes fatores constritores derivados do endotélio, tais como Ang II e ET-1.⁷⁰

O óxido nítrico inibe a ativação plaquetária e de leucócitos, mantendo o músculo liso vascular em um estado não

proliferativo.⁷¹ Em condições basais, em indivíduos saudáveis, há tônus vasodilatador moderado e constante, causado pelo óxido nítrico endotelial se difundindo para as células da musculatura lisa vascular; se a formação basal de óxido nítrico cessa, aparecerá vasoconstrição.²⁶

Contudo, além do óxido nítrico, o endotélio produz outras substâncias vasodilatadoras (EDHF, prostaciclina, cininas) e também substâncias vasoconstritoras (Ang II e ET-1). Quando a função do endotélio é normal, há um equilíbrio entre a produção destas substâncias com uma tendência à vasodilatação. Durante um processo inflamatório, o endotélio é capaz de expressar as chamadas moléculas de adesão (selectinas e integrinas), que permitem a ativação, o rolamento e a adesão de leucócitos à sua superfície. A oxidação do LDL, por exemplo, ativa a proteína-quinase C (PKC) e um fator de transcrição nuclear (NF-κB) e conseqüentemente, leva ao aumento da transcrição de vários genes (ECA, moléculas de adesão e citocinas). Desta forma, a exacerbação de uma resposta inflamatória e sua posterior cronicidade podem conduzir à disfunção endotelial, propiciando eventos pró-coagulantes, diferenciação das células musculares lisas vasculares e macrófagos, tendo como conseqüência o início da doença aterosclerótica.⁷²

O termo disfunção endotelial refere-se à alteração da vasodilatação dependente do endotélio e a desregulação das interações endotélio - células sanguíneas, que causam uma inflamação localizada e posteriormente lesões vasculares e trombose. A disfunção endotelial ocorre quando os efeitos vasoconstritores se superpõem aos efeitos vasodilatadores, geralmente como resultado de uma diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico, com perda de sua ação vaso-protetora,⁷³ por razões diversas como aumento da degradação do mesmo pelas ERO⁻s em estados patológicos como a HAS e aterosclerose.⁷⁴ Além disso, com a vasoconstrição predominante, ocorre diminuição do relaxamento endotelial vascular para acetilcolina e queda do fluxo sanguíneo, como demonstrado por Sun e colaboradores em coelhos alimentados com colesterol, visto que essa menor vasodilatação pode ser ocasionada pela presença de placas de lipídios na aorta.⁷⁵

Coelhos com 1% de suplementação de colesterol na dieta por 8-10 semanas apresentam prejudicada vasodilatação do endotélio na artéria carótida⁷⁶ e anormalidades na síntese de óxido nítrico, demonstradas em vasos ateroscleróticos.⁷⁷ Considerando hiperlipidemia e aterosclerose, segmentos aórticos de coelhos hipercolesterolêmicos mostram redução significativa de eNOS em relação aos animais-controle.⁷⁸

Em situações patológicas, pode ocorrer o desacoplamento da eNOS, uma situação em que a transferência de elétrons na cadeia oxidativa não se completa adequadamente. Os elétrons vazam e são captados pelo oxigênio molecular, gerando radicais livres, como o superóxido. O desacoplamento da eNOS é, portanto, um importante mecanismo inicial de disfunção endotelial.⁷⁹ Pacientes com DAC tem importante disfunção endotelial e diminuição da disponibilidade de óxido nítrico, particularmente quando a DAC é severa e difusa.^{80,81} O ferimento endotelial e a desnudação resultam na disfunção (vasoconstrição paradoxal em resposta a agentes vasodilatadores), que parece ser o evento inicial para o desenvolvimento da aterosclerose. Percebe-se, portanto, que o dano endotelial e sua disfunção são eventos iniciais da aterosclerose.²⁶

Nesse contexto, a HAS, a inflamação, as dislipidemias e a aterosclerose possuem em sua gênese e/ou em seus mecanismos fisiopatológicos, alterações na função endotelial e quando associadas, potencializam a disfunção endotelial, que por sua vez perpetua a ação lesiva dos mesmos mecanismos citados, agravando a própria disfunção do endotélio.⁸² (Figura 1)

PA ELEVADA COMO DESFECHO PARA DAC: IMPORTÂNCIA DO CONTROLE PRECOZE

Além do tabagismo, índices elevados de colesterol sérico e DM, a PA elevada é um fator de risco envolvido no desenvolvimento da DAC e AVE⁸³⁻⁸⁶. Assim, como outros fatores de risco, a PA elevada mensurada na infância⁸⁷ ou no início da idade adulta pode culminar em um prognóstico desfavorável durante a idade adulta, resultando em desfechos como HAS e posteriormente aterosclerose, DAC e IAM⁸⁸. Até o momento, um número limitado de estudos verificou associações entre a PA no início da idade adulta e o desenvolvimento em longo prazo de DCV ou AVE.

Em uma coorte de estudantes do sexo masculino, a PA foi mensurada aos 20 anos e associada ao risco de mortalidade por DAC 50 anos mais tarde.^{89,90} Resultados semelhantes foram relatados em um estudo com seguimento de homens suecos durante a meia-idade.⁹¹ Recentemente, o *Harvard Alumni Health Study* (HAHS) analisou a associação da PA no início da idade adulta com a mortalidade por DCV, contabilizando os casos de HAS na meia-idade. Verificaram que a elevação da PA foi associada com um aumento significativo de 8% a 9% no risco de morte por DCV, enquanto a HAS na meia-idade foi associada com um risco duas vezes maior para o desenvolvimento de DAC.⁹²

Com o progredir da idade, os níveis pressóricos diastólicos perdem gradativamente o seu impacto sobre a mortalidade cardiovascular. O processo de envelhecimento é acompanhado de elevação gradual da pressão sistólica secundária ao enrijecimento da parede das artérias. Antes de constituir-se em um processo benigno vinculado ao envelhecimento natural, o desenvolvimento da HAS sistólica isolada em todas as idades, principalmente nas faixas etárias avançadas, é um determinante isolado de risco de eventos cardiovasculares.⁹³

Há uma variabilidade individual quanto à propensão para desenvolvimento de doença vascular mais agressiva em portadores de níveis semelhantes de HAS. Essa constatação sugere a necessidade de uma abordagem individual de aferição de risco de complicações cardiovasculares. Em uma abordagem clínica prática de avaliação do risco individual de um paciente portador de HAS leve, deve-se levar em consideração, além da coexistência de outros determinantes de risco cardiovascular (gênero masculino, idade avançada, elevação dos lípidos séricos, tabagismo e intolerância à glicose), a evidência de acometimentos de órgãos-alvo: vasos retinianos, coração, rins e circulação cerebral.⁹⁴

Com o passar das décadas e a mudança da concepção da aterogênese e de todos os fatores de risco que a promovem, tem-se a compreensão que o ateroma culmina em doença cardíaca isquêmica, doença cerebrovascular e/ou doença vascular periférica.⁹⁵ Admitindo que todos os hipertensos essenciais têm disfunção endotelial e que quanto mais acentuada for esta disfunção, pior é o prognóstico, os anti-hipertensivos que aumentam a biodisponibilidade do óxido nítrico deverão estar na linha de frente do regime terapêutico destes doentes. Por este meio, estaremos contribuindo de forma decisiva na

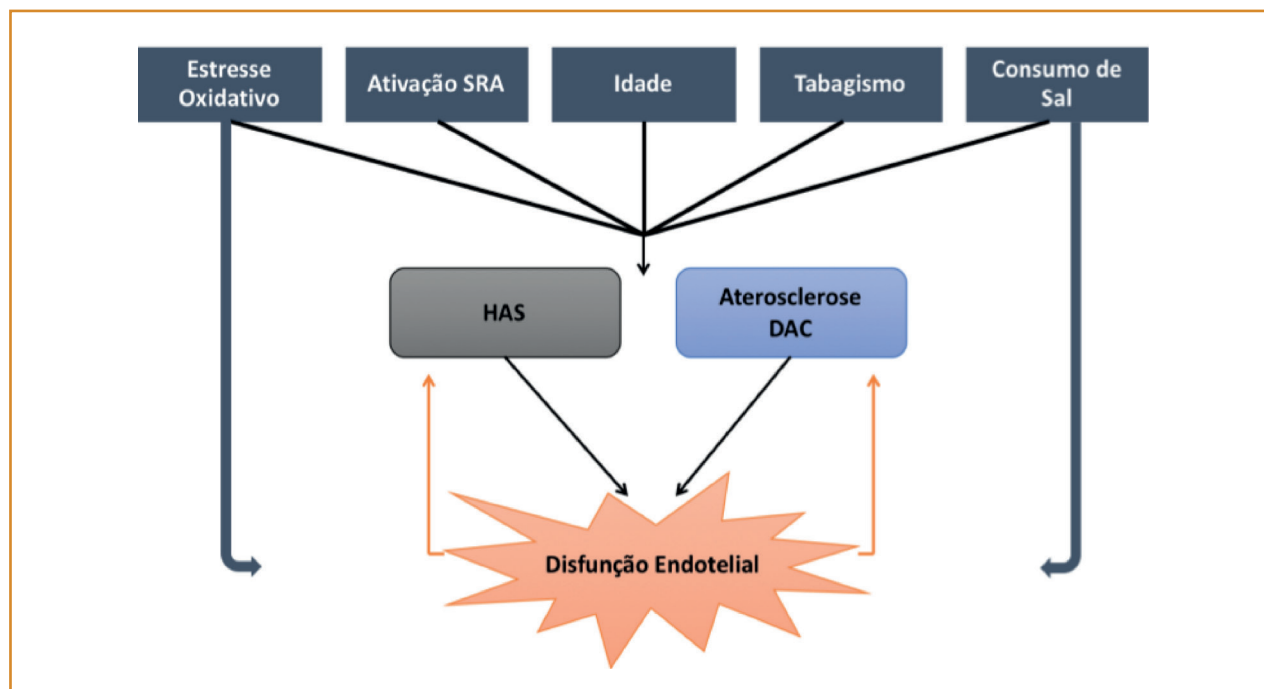


Figura 1. A disfunção endotelial possui papel central nas alterações vasculares induzidas pelas DCV, podendo ser mediada diretamente pelos mesmos fatores de risco envolvidos com HAS, aterosclerose e DAC. A presença de disfunção endotelial por sua vez, pode mediar a patofisiologia das DCV.

prevenção das complicações ateroscleróticas da HAS, como o AVE aterotrombótico, o IAM e outras manifestações da doença coronária.⁹⁶

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença aterosclerótica é considerada multifatorial, sendo os fatores que permeiam o desencadeamento dos processos ateroscleróticos, complexos e variados. A HAS apresenta-se como um importante fator de risco para o surgimento da aterosclerose e consequente desenvolvimento da DAC. A redução na biodisponibilidade de óxido nítrico, junto com a formação de ERO²S na parede vascular, parecem ser os determinantes na disfunção endotelial. O tratamento farmacológico mostra-se capaz de modular a disfunção endotelial tanto em pacientes assintomáticos quanto em pacientes com DAC estabelecida. Assim, o tratamento com estatinas, inibidores da ECA, bloqueadores de receptor AT1, beta-bloqueadores, antioxidantes, entre outros, são capazes de modular o processo de disfunção endotelial e os fatores de risco intimamente ligados a este processo, como a HAS.⁹⁷

Devido à ampla gama de fatores e mecanismos celulares envolvidos na patogênese da aterosclerose, é de suma importância o aperfeiçoamento e o surgimento de novas investigações experimentais e clínicas, com motivação translacional, capazes de beneficiar, de fato, o paciente. A prevenção passa pela identificação do conjunto dos fatores de risco, uma vez que a doença aterosclerótica consiste em uma síndrome sistêmica de alta complexidade, que exige controle apurado das comorbidades associadas. Assim, além de intervenções farmacológicas, faz-se necessária a mudança no estilo de vida dos pacientes, considerando a alimentação, a prática regular de exercícios físicos e a redução de estresse.

Dados epidemiológicos mostram que a probabilidade de um indivíduo de 50 anos, sem exposição a fatores de risco, desenvolver um evento coronariano é de 6% em 10 anos.⁹⁸ A otimização terapêutica no controle pressórico e na redução dos níveis de colesterol deve ser alcançada, principalmente nos pacientes de alto risco para eventos cardiovasculares, juntamente às novas abordagens terapêuticas que estão sendo estabelecidas e testadas, visando à redução dos fatores que acarretam na disfunção endotelial.⁹⁹

REFERÊNCIAS

- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):29-322.
- Dholpuria R, Raja S, Gupta BK, et al. Atherosclerotic risk factors in adolescents. *Indian J Pediatr*. 2007;74(9):823-6.
- Rosengren A, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (The Interheart Study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):953-62.
- Carvalho A, Sousa J. Cardiopatia isquêmica. *Rev Bras Hipertens*. 2001;8(3):297-305.
- Deardorff R, Spinale F. Cytokines and matrix metalloproteinases as potential biomarkers in chronic heart failure. *Biomarkers Med*. 2009;3(5):513-23.
- Simão M, Nogueira MS, Hayashida M, Cesarino EJ. Doenças cardiovasculares: perfil de trabalhadores do sexo masculino de uma destilaria do interior paulista. *Ver Elet Enf*. 2006;4(2):27-35.
- Ortiz MCA, Zanetti ML. Levantamento dos fatores de risco para DM tipo 2 em uma instituição de ensino superior. *Rev LatAm Enf*. 2001;9(3):58-63.
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis-an update. *N Engl J Med*. 1986;314(8):488-500.
- IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(suppl).
- Trudel X, Brisson C, Milot A, Masse B, Vézina M. Adverse psychosocial work factors, blood pressure and hypertension incidence: repeated exposure in a 5-year prospective cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Apr;70(4):402-8.
- Chockalingam A, Campbell NR, Fodor JG. Worldwide epidemic of hypertension. *Can J Cardiol*. 2006;22(7):553-5.
- Zubcevic J, Waki H, Raizada MK, Paton JFR. Autonomic-Immune-Vascular Interaction. *Hypertension*. 2011;57(6):1026-33.
- VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 supl.1):1-51.
- Kannel WB, Larson M. Long Term epidemiologic prediction of coronary disease. *The Framingham Experience*. *Cardiology*. 1993;82:137-52.
- Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links Between Dietary Salt Intake, Renal Salt Handling, Blood Pressure, and Cardiovascular Diseases *Physiol Rev*. 2005;85:679-715.
- Hollanda L, Paladino AT, Froes A, Feitosa R. Hypertension and atherosclerotic disease - A double burden to the same vascular territory. *Rev Bras Hipertens*. 2007;14(4):280-5.
- Marte AP, Santos RD. Dislipidemia and hypertension: psychopathology. *Rev Bras Hipertens*. 2007;14(4):252-7.
- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
- Bautista LE, López-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AL. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens*. 2001;19(5):857-61.
- Grundt SM. Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome. *JAMA*. 2003;290(22):3000-2.
- Boos CJ, Lip GY. Is hypertension an inflammatory process? *Curr Pharm Des*. 2006;12(13):1623-35.
- Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002;106(8):913-9.
- Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference Writing Group III: Pathophysiology. *Circulation*. 2004;109:2617-25.
- Rodrigues NLA, Lima LHO, Carvalho ES, et al. Risk factors for cardiovascular diseases in adolescents. *Invest Educ Enferm*. 2015;33(2):315-24.
- Lloyd-Jones D, Hong Y, Labarthe D, et al. American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010;121(4):586-613.
- Pinho RA, Araújo MC, Ghisi GLM, et al. Doença arterial coronariana, exercício físico e estresse oxidativo. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(4):549-555.
- Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(5):1177-8.
- Libby P. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Intern Med*. 2008;263(5):517-27.
- Wynne J, Braunwald E, Zipes D, Libby P. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. The cardiomyopathies and myocarditis 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders 2001:1783-93.
- Braunwald E. Myocardial oxygen consumption: the quest for its determinants

- and some clinical fallout. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35(5 Suppl B):45B-48B.
31. Luthra S, Leiva-Juárez MM, Taggart DP. Systematic Review of Therapies for Stable Coronary Artery Disease in Diabetic Patients. *Ann Thorac Surg.* 2015; 100(6):2383-97.
 32. Oliveira AM, Tavares AMV, Dal Bosco SM. Nutrição e atividade física - do adulto saudável às doenças crônicas. 1ª edição. Editora Atheneu; 2015.
 33. Ridker P. Novel risk factors and markers for coronary disease. *Adv Int Med.* 2000; 45:391-418.
 34. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res.* 2014;114(12):1867-79.
 35. Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med.* 2015;278(5):483-93.
 36. Paul M, Charles H, Julie E. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000; 342(12):836-43.
 37. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005; 111(25):3481-8.
 38. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001; 104:503-16.
 39. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95.
 40. Jacoby DS, Rader DJ. Renin-angiotensin system and atherothrombotic disease: from genes to treatment. *Arch Intern Med.* 2003;163:1155-64.
 41. Irigoyen MC, Consolim-Colombo FM, Krieger EM. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. *Rev Bras Hipertens.* 2001; 8(1):55-62.
 42. Keidar S, Kaplan M, Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7). *Cardiovasc Res.* 2007;73(3):463-9.
 43. Oudit GY, Crackower MA, Backx PH, Penninger JM. The role of ACE2 in cardiovascular physiology. *Trends Cardiovasc Med.* 2003;13(3):93-101.
 44. Raizada MK, Paton JFR. Recent advances in the renin-angiotensin system: angiotensin-converting enzyme 2 and (pro) renin receptor. *Exp Physiol.* 2008; 93(5):517-8.
 45. Watanabe T, Barker TA, Berk BC. Angiotensin II and the endothelium. Diverse signals and effects. *Hypertension.* 2005;45:163-9.
 46. Santos R, Brosnihan K, Jacobsen D, DiCorleto P, Ferrario C. Production of angiotensin-(1-7) by human vascular endothelium. *Hypertension.* 1992;19(2 Suppl):I156-61.
 47. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100(14):8258-63.
 48. Sampaio WO, Pinheiro SVB, Santos RAS. Aspectos fisiológicos e fisiopatológicos do sistema renina-angiotensina: ênfase na função vascular. *Hipertensão.* 2009; 2(12):44.
 49. Ferrario CM. ACE2: more of Ang-(1-7) or less Ang II? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(1):1-6.
 50. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 2000; 275(43):33238-43.
 51. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000;87(5):1-9.
 52. Ma F, Li Y, Jia L, et al. Macrophage-stimulated cardiac fibroblast production of IL-6 is essential for TGF β /Smad activation and cardiac fibrosis induced by angiotensin II. *PLoS One.* 2012;7(5):e35144.
 53. Ekholm M, Kahan T, Jorneskog G, Broijersén A, Wallén NH. Angiotensin II infusion in man is proinflammatory but has no short-term effects on thrombin generation in vivo. *Thromb Res.* 2009;124:110-5.
 54. Rader DJ, Daugherty A. Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature.* 2008;451:904-13.
 55. Daugherty A, Poduri A, Chen X, Lu H, Cassis LA. Genetic variants of the renin-angiotensin system: effects on atherosclerosis in experimental models and humans. *Curr Atheroscler Rep.* 2010;12:167-73.
 56. Lu H, Balakrishnan A, Howatt DA, et al. Comparative effects of different modes of renin-angiotensin system inhibition on hypercholesterolemia-induced atherosclerosis. *Br J Pharmacol.* 2012;165(6):2000-8.
 57. Touyz RM. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2000;2:98-105.
 58. Touyz RM, Chen X, He G, Tabet F, et al. Expression of a gp91 phox-containing leukocyte-type NADPH oxidase in human vascular smooth muscle cells - modulation by Ang II. *Circ Res.* 2002;90:1205-13.
 59. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84.
 60. Polizio AH, Peña C. Effects of angiotensin II type 1 receptor blockade on the oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *Regul Pept.* 2005;128:1-5.
 61. Tanoue T, Nishida E. Molecular recognitions in the MAP kinase cascades. *Cell Signal.* 2003;15:455-62.
 62. Taniyama Y, Griendling KK. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. *Hypertension.* 2003;42:1075-81.
 63. Seddon M, Looi YH, Shah AM. Oxidative stress and redox signalling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Heart.* 2007;93:903-7.
 64. de Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet.* 2001;357:89-95.
 65. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, et al. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:154-60.
 66. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360:23-33.
 67. Hristov M, Erl W, Weber P. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(7):1185-9.
 68. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342(7):454-60.
 69. Batlouni M. Endotélio e hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens.* 2001;8:328-38.
 70. Vanhoutte PM. Endothelial Dysfunction - The First Step Toward Coronary Arteriosclerosis. *Circ J.* 2009;73:595-601.
 71. Govers R, Rabelink TJ. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2001;280(2):193-206.
 72. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol.* 2002;90(10):40-8.
 73. Hirata Y, Nagata D, Suzuki E, Nishimatsu H, Suzuki J, Nagai R. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease. *Int Heart J.* 2010; 51(1):1-6.
 74. Ketonen J, Mervaala E. Effects of dietary sodium on reactive oxygen species formation and endothelial dysfunction in low-density lipoprotein receptor-deficient mice on high-fat diet. *Heart Vessels.* 2008;23:420-9.
 75. Sun YP, Lu NC, Parmley WW, Hollenbeck CB. Effects of cholesterol diets on vascular function and atherogenesis in rabbits. *Proc Soc Exp Biol Med.* 2000;224 (3): 166-71.
 76. Laight DW, Matz J, Caesar B, Carrier MJ, Anggard EE. Investigation of endogenous nitric oxide vascular function in the carotid artery of cholesterol fed rabbits. *Br J Pharmacol.* 1996;117(7):1471-4.
 77. Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(6):998-1005.
 78. Jiménez A, Arriero MM, López-Blava A, et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression in the vascular wall and in mononuclear cells from hypercholesterolemic rabbits. *Circulation.* 2001;104(15):1822-30.
 79. Nathan D, Lachin J, Cleary P, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2003; 348(23):2294-303.
 80. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SW. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci.* 2015;129(2):83-94.
 81. Fichtlscherer S, Breuer S, Heeschen C, Dimmeler S, Zeiher AM. Interleukin-10 serum levels and systemic endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(1):44-9.
 82. Melo SESFC, Yugar-Toledo JC, Coca AP, Moreno Jr H. Hipertensão arterial,

- aterosclerose e inflamação: o endotélio como órgão-alvo. *Rev Bras Hipertens.* 2007; 14(4): 234-8.
83. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1961;55:33-50.
84. Lichtenstein MJ, Shipley MJ, Rose G. Systolic and diastolic blood pressures as predictors of coronary heart disease mortality in the Whitehall study. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985;291:243-5.
85. Shaper AG, Pocock SJ, Walker M, Phillips AN, Whitehead TP, Macfarlane PW. Risk factors for ischaemic heart disease: the prospective phase of the British Regional Heart Study. *J Epidemiol Community Health.* 1985;39:197-209.
86. Stamler J, Neaton JD, Wentworth DN. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. *Hypertension.* 1989;13(5 Suppl):12-12.
87. Salgado CM, Carvalhaes JTA. Hipertensão arterial na infância. *J Pediatr.* 2003;79 (supl.1):115-24.
88. Nelson MJ, Ragland DR, Syme SL. Longitudinal prediction of adult blood pressure from juvenile blood pressure levels. *Am J Epidemiol.* 1992;136:633-45.
89. McCarron P, Davey Smith G, Okasha M, McEwen J. Blood pressure in young adulthood and mortality from cardiovascular disease. *Lancet.* 2000;355:1430-1.
90. McCarron P, Okasha M, McEwen J, Davey GS. Blood pressure in early life and cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med.* 2002;162:610-1.
91. Falkstedt D, Koupil I, Hemmingsson T. Blood pressure in late adolescence and early incidence of coronary heart disease and stroke in the Swedish 1969 conscription cohort. *J Hypertens.* 2008;26:1313-20.
92. Gray L, Lee IM, Sesso HD, Batty GD. Blood pressure in early adulthood, hypertension in middle age, and future cardiovascular disease mortality: HAHS (Harvard Alumni Health Study). *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(23):2396-403.
93. Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure, arterial rigidity and stroke. The Framingham Study. *JAMA.* 1981;245:1225-9.
94. Arima H, Murakami Y, Lam TH, et al. Effects of prehypertension and hypertension subtype on cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region. *Hypertension.* 2012;59(6):1118-23.
95. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med.* 2000;247:349-58.
96. Soloviev MA, Kulakova NV, Semiglazova TA, Borodulina EV, Udut VV. Correction of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension. *Bull Exp Biol Med.* 2011;151(2):183-5.
97. Briasoulis A, Tousoulis D, Androulakis ES, Papageorgiou N, Latsios G, Stefanadis C. Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis: Focus on Novel Therapeutic Approaches. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2012;7(1):21-32.
98. Tavares A. Polimorfismo dos genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona e as moléstias cardiovasculares. *Rev Bras Hipertens.* 2000;7(3):237-42.
99. Pedrinelli R, Ballo P, Fiorentini C, et al. Hypertension and stable coronary artery disease: an overview. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2013;14(8):545-52.