

Rigidez Arterial: Aspectos Fisiopatológicos e Genéticos

Arterial Stiffness: Pathophysiological and Genetic Aspects

Rafael de Oliveira Alvim,^{1,2} Paulo Caleb Junior Lima Santos,^{1,3} Luiz Aparecido Bortolotto,¹ José Geraldo Mill,² Alexandre da Costa Pereira¹

Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP;¹ Departamento de Saúde Coletiva, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES;² Departamento de Farmacologia, Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP);³ SP – Brasil

Resumo

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte e representam uma percentagem significativa das internações. No cenário de minimização dos custos ao sistema de saúde, métodos que identifiquem DCV subclínica seriam importantes. Algumas diretrizes incluem a medida da rigidez aórtica e da espessura íntima-média da artéria carótida como métodos para identificação de DCV subclínica em hipertensos. A velocidade de onda de pulso (VOP) é considerada padrão-ouro para avaliar a rigidez arterial. Nesta revisão, abordamos a fisiopatologia e os determinantes da rigidez arterial e justificamos sua inclusão na avaliação do paciente hipertenso dada a associação direta com o risco cardiovascular, como estabelecido na I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. Apresentamos ainda os principais estudos genéticos deste fenótipo que, dada sua complexidade, pode ser modulado por dezenas de genes. No entanto, um melhor entendimento da relação genética-rigidez arterial, e até mesmo uma intervenção baseada em genótipos, devem ser investigadas em estudos futuros.

Introdução

Um artigo recente publicado no periódico *Circulation*, “*Cardiovascular Health in Brazil – Trends and Perspectives*”, abordou a questão do envelhecimento e a prevalência

Palavras-chave

Doenças Cardiovasculares, Envelhecimento, Fatores de Risco, Aterosclerose, Rigidez Vascular / Fisiopatologia, Polimorfismo Genético.

crescente de obesidade, hipertensão e diabetes na população brasileira. Apesar da redução de 24% nas taxas de mortalidade para DCV, ajustadas por idade, no período de 2000 a 2011, as DCV ainda constituem grande problema de saúde pública no país, pois são a principal causa de morte e representam uma percentagem significativa dos gastos em saúde com internações hospitalares.¹

A VII Diretriz Brasileira de Hipertensão inclui a medida de rigidez arterial e da espessura íntima-média da artéria carótida como métodos para avaliação do risco adicional no paciente hipertenso. A medida da VOP constitui o padrão-ouro para a avaliação da rigidez arterial, por conta da reprodutibilidade e confiabilidade do método, além da demonstração de sua associação com o risco cardiovascular em diferentes populações.^{2,3}

Nesta revisão narrativa, abordamos a fisiopatologia e os determinantes da rigidez arterial. Ainda, levantamos os principais estudos genéticos para este fenótipo.

Aspectos da rigidez arterial

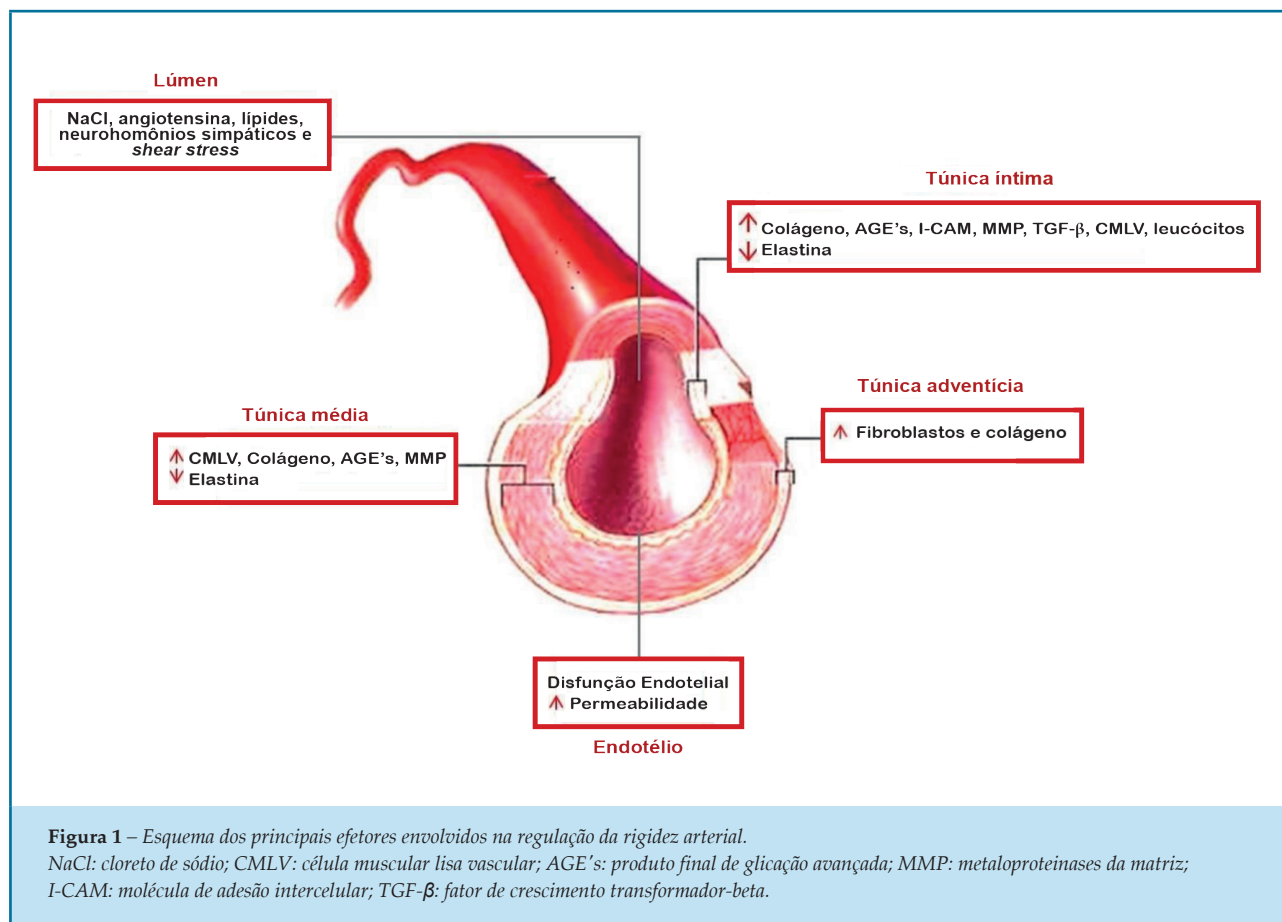
Fisiopatologia

O aumento da rigidez arterial é um fenômeno complexo caracterizado pela diminuição da complacência (distensibilidade) das grandes artérias. O fenômeno ocorre com o envelhecimento⁴ e em presença de doenças associadas ao sistema cardiovascular, tais como: diabetes,⁵ aterosclerose⁶ e doença renal crônica.⁷ Clinicamente, a rigidez arterial aumentada pode se manifestar por meio do aumento da pressão de pulso (PP) e da hipertensão sistólica isolada.^{8,9} O enrijecimento da aorta resulta na elevação da pressão arterial sistólica (PAS) e na diminuição da pressão arterial diastólica (PAD). Assim, o enrijecimento arterial associa-se ao aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo e à diminuição da

Correspondência: Rafael de Oliveira Alvim

Rua Alaor de Queiroz Araujo, 135/202. CEP: 29050-245, Enseada do Suá, Vitória, ES – Brasil

E-mail: r.alvim@hotmail.com; alvimfaefd@ig.com.br



pressão média de perfusão coronariana¹⁰ que ocorre, principalmente, na diástole. Essas mudanças resultam em hipertrofia do ventrículo esquerdo,¹¹ agravamento da isquemia coronária¹² e aumento do estresse na parede vascular¹³ que, por sua vez, podem facilitar a ruptura de placas ateroscleróticas.¹⁴

O enrijecimento arterial acontece por uma complexa interação entre adaptações dinâmicas e estáveis envolvendo elementos celulares e a matriz extracelular da parede vascular. Essas alterações são influenciadas por forças hemodinâmicas^{15,16} e fatores extrínsecos, tais como: hormônios¹⁷ e mediadores inflamatórios,¹⁸ que podem estar vinculados ao balanço do sódio e da glicose.¹⁹ A rigidez arterial é modulada por meio de um fino balanço entre a produção e a degradação de elastina e de colágeno. A perda ou a desorganização da elastina e sua substituição por colágeno determina o aumento da rigidez da parede. Portanto, o desequilíbrio desse sistema, que pode ser causado por substâncias pró-inflamatórias, alterações na inibição ou na ativação de metaloproteinases e sobrecarga de pressão pode acarretar na superprodução de colágeno e/ou redução da elastina,

contribuindo assim para a diminuição da distensibilidade vascular,²⁰ conforme esquema apresentado na Figura 1.

Avaliação da rigidez arterial e fenótipos cardiometabólicos

A avaliação da rigidez arterial pode ser realizada por métodos invasivos e não invasivos. Na clínica, os métodos não invasivos encontram aplicabilidade crescente e três técnicas podem ser utilizadas: avaliação da distensibilidade (dado pela medida simultânea do volume e da pressão intravascular),²¹ análise do formato da onda de pulso arterial (tonometria arterial)²² e medida da VOP. Este último, segundo consensos, o método padrão-ouro para medir a rigidez arterial.²³

A consolidação da medida da VOP na avaliação da rigidez arterial levou diversos estudos a demonstrarem a associação deste fenótipo com diversas condições patológicas. Blacher et al.,²⁴ estudando indivíduos portadores de aterosclerose, mostraram que a VOP está associada não só com a presença, mas também com a extensão do processo aterosclerótico.

Em outro estudo, London et al.,²⁵ mostraram maiores valores de VOP em pacientes com doença renal crônica, comparados a controles saudáveis. Toto-Moukoko et al.,²⁶ avaliando as propriedades das grandes artérias de obesos e de não obesos com hipertensão essencial, observaram que a VOP era maior em obesos. Além disso, estudos epidemiológicos reportaram o papel da rigidez arterial na predição de morbidade e mortalidade, independentemente de outros fatores de risco cardiovascular. Recentemente, Vlachopoulos et al.,²⁷ em uma metanálise com 17 estudos, reportaram que valores elevados de VOP (≥ 12 m/s) prediziam aumento de 102% no risco de mortalidade decorrentes de eventos cardiovasculares. Além disso, mostraram que o aumento de 1 m/s na VOP correspondeu ao incremento de 15% no risco cardiovascular. Tais dados levaram à inclusão da VOP carotídeo-femoral como parte da avaliação do risco cardiovascular na atenção primária e secundária.

Determinantes da rigidez arterial

O principal fator biológico associado ao aumento da rigidez arterial é a progressão da idade.⁴ A hipertensão arterial,²⁸ o diabetes,⁵ a dislipidemia²⁹ e a obesidade³⁰ são apontados como promotores potenciais do incremento da rigidez arterial. Alguns estudos sustentam que a ancestralidade africana estaria associada a maior rigidez arterial.³¹ Dentre todos os fatores supracitados, a idade e a pressão arterial elevada demonstram ser os mais relevantes.³²

Dados do *Framingham Heart Study* apontam que, até os 50 anos de idade, a proporção de indivíduos com VOP alta (≥ 12 m/s) é relativamente baixa (apenas 5-10%). Essa proporção cresce rapidamente a partir desta idade, de modo que, na faixa etária superior a 70 anos, a prevalência é maior que 60%.³³ Nos últimos anos, estudos mostraram que o aumento da VOP com o envelhecimento não é uniforme ao longo da aorta.^{34,35} Hickson et al.³⁴ reportaram que grande parte do enrijecimento vascular ocorre na aorta abdominal e apresenta taxa de incremento de 0,9 m/s por década. Estudos recentes têm demonstrado que o aumento da rigidez arterial associado ao envelhecimento está intimamente relacionado à elevação da atividade nervosa simpática³⁶ e, conseqüentemente, da exacerbação do processo inflamatório.³⁷ Importante notar que as doenças crônicas mais associadas ao aumento da VOP (diabetes, hipertensão e a própria obesidade) têm um componente inflamatório subjacente. Assim, a medida da VOP

poderia representar a sentinela clínica de monitoramento do processo inflamatório crônico nestas condições.

A associação entre hipertensão arterial e incremento da rigidez arterial está bem estabelecida. O aumento da pressão gera aumento do estresse pulsátil na parede vascular resultando em degradação mais rápida das fibras de elastina.³⁸ Entretanto, a relação de causa/efeito entre hipertensão e rigidez arterial elevada tem sido muito discutida na última década. Estudos apontam que a rigidez arterial elevada, em indivíduos normotensos, está associada à progressão dos níveis de pressão arterial e aumento do risco de hipertensão,^{39,40} sugerindo que a rigidez poderia ser também causa e não consequência do incremento pressórico. O mais provável é a existência de relação biunívoca entre estas duas variáveis. Apenas estudos longitudinais de longo prazo poderão delimitar a contribuição do aumento pressórico para o aumento da rigidez ou, inversamente, o aumento da rigidez (que eleva a pós-carga) determinando resposta adaptativa de elevação da pressão.

O aumento da rigidez arterial associado ao diabetes tem sido amplamente retratado nos últimos anos.^{41,42} Alvim et al.,⁵ estudando indivíduos da população geral brasileira, demonstraram que os diabéticos possuíam maiores valores da VOP, comparados aos não diabéticos. A presença do diabetes representou um risco 127% maior para rigidez arterial aumentada quando comparado ao grupo de indivíduos sem diabetes. Estudos experimentais demonstraram que níveis glicêmicos elevados podem intensificar o processo inflamatório, aumentar os produtos de glicação avançada e reduzir a biodisponibilidade de NO nos vasos.^{43,44} Apesar dos dados apresentados, a associação entre diabetes e rigidez arterial aumentada tem sido contestada. Uma revisão sistemática, publicada no periódico *Hypertension*,⁴⁵ indicou que somente 52% dos estudos sugeriram a associação entre estas variáveis.

O perfil lipídico inadequado é reconhecidamente um importante fator de risco cardiovascular. Nas últimas décadas, inúmeros estudos têm demonstrado a relação entre as concentrações de LDL-c, HDL-c, triglicérides e colesterol total e a progressão da doença aterosclerótica.^{46,47} Parte desses resultados pode ser explicada pela disfunção vascular gerada pelo incremento do processo inflamatório, aumento do estresse oxidativo e oxidação das partículas de LDL-c.^{48,49} Contudo, apesar da forte correlação entre aterosclerose e disfunção vascular, os resultados dos estudos associando o perfil lipídico com fenótipos de rigidez arterial são controversos.^{50,51} Parte dessas contradições pode ser justificada, entretanto,

ou pelas diferenças entre as populações investigadas ou pelos distintos métodos utilizados na determinação da rigidez arterial.

O aumento da incidência de diabetes, síndrome metabólica e hipertensão arterial sistêmica está fortemente relacionada à epidemia da obesidade.⁵² Além disso, sabe-se que a obesidade aumenta significativamente a mortalidade decorrente das DCV.⁵³ Recentemente, tem sido sugerido que a disfunção vascular, incluindo a rigidez arterial aumentada, pode ser o link entre a obesidade e as DCV.⁵⁴ Alguns estudos mostraram que adultos^{55,56} e crianças⁵⁷ obesos apresentam rigidez arterial aumentada, comparados aos seus pares eutróficos. Entretanto, associação inversa,⁵⁸ ou ausência de associação após ajuste pela pressão arterial⁵⁹ entre VOP e obesidade visceral foram também relatadas em outros estudos, indicando a necessidade de investigações adicionais para se detectar o elo causal entre estes fenótipos.

Os estudos mais robustos mostram que a idade e a pressão arterial são os principais determinantes da rigidez arterial. No entanto, há a possibilidade de que outras variáveis, como o diabetes, as dislipidemias e a obesidade serem importantes atores neste cenário complexo.

Tratamento

Devido ao comprovado impacto da rigidez arterial aumentada no risco de morbidade e mortalidade cardiovascular, uma questão que se coloca é a possibilidade de tratamento. Levando em consideração que a degeneração estrutural dos componentes elásticos das grandes artérias é pouco reversível com as terapias farmacológicas atuais,⁶⁰ é de extrema importância avaliar o impacto de intervenções preventivas, isto é, que diminuíssem o impacto do envelhecimento no aumento da rigidez. Os fatores até aqui propostos incluem a restrição de sódio na alimentação,⁶¹ a realização de exercício físico regular,⁶² a eliminação do tabagismo⁶³ e a redução do consumo de álcool,⁶⁴ a utilização de óleos derivados de peixe⁶⁵ e o consumo de alimentos ricos em isoflavonoides.⁶⁶ Existem controvérsias sobre a contribuição dos fármacos na redução da rigidez arterial. Alguns estudos identificaram resultados positivos mediante a utilização de anti-hipertensivos^{67,68} e de hipolipemiantes.^{69,70} O efeito dos anti-hipertensivos, entretanto, decorre da redução da pressão arterial. Desta forma, o tratamento farmacológico para outras doenças, associado às medidas citadas acima, que podem

atenuar a perda de fibras elásticas nas artérias, pode ter um efeito adicional no controle da rigidez arterial.

Aspectos genéticos da rigidez arterial

Herdabilidade da rigidez arterial

Diversos estudos mostraram a influência de fatores genéticos na modulação de fenótipos relacionados à rigidez arterial.^{71,72} Concomitantemente, inúmeras investigações com famílias demonstraram herdabilidade moderada (21-66%) para traços associados à rigidez arterial.^{73,74}

Em estudo com 1480 indivíduos pertencentes a 817 núcleos familiares do *Framingham Study Offspring Cohort*, Mitchell et al.⁷⁵ demonstraram que a herdabilidade da VOP foi de 40%. Em outro estudo envolvendo pares de gêmeos dizigóticos e monozigóticos residentes na Hungria e nos Estados Unidos, Tarnoki et al.⁷⁶ observaram 51%, ajustada para idade, sexo e país de origem. Sayed-Tabatabaei et al.,⁷⁷ estudando 930 indivíduos pertencentes ao grupo familiar do *Erasmus Rucphen Family Study*, identificaram que a herdabilidade da VOP foi de 26%, ajustada para diversos fatores de risco (sexo, idade, pressão arterial média, LDL-c, frequência cardíaca e glicemia de jejum). Alvim et al.,⁷⁸ estudando 1675 indivíduos de uma população brasileira (*Baependi Heart Study*), observaram uma herdabilidade da VOP moderada (26%), após ajustes para diversos fatores de confusão.

Assim, estes estudos indicam haver uma significativa variação nos valores da herdabilidade da VOP. Grande parte dessa discrepância poderia ser explicada por diferenças relacionadas ao desenho do estudo (gêmeos ou núcleos familiares), diferenças populacionais (etnia) e tipos de ajustes utilizados nas análises estatísticas.

Marcadores genéticos e rigidez arterial

O número de estudos genéticos envolvendo fenótipos vasculares cresceu exponencialmente nos últimos anos. Investigações utilizando métodos de varredura de genoma apontou que o fenótipo de rigidez arterial pode ser modulado por diferentes regiões cromossômicas.^{75,79} Apesar do crescente investimento em métodos mais sofisticados de avaliação genética, os estudos de associação com genes candidatos continuam sendo os mais abundantes na literatura. Tendo em vista o fenótipo de rigidez arterial, os polimorfismos mais investigados

Tabela 1 – Variantes genéticas associadas à rigidez arterial

Gene	Polimorfismo	Associação com fenótipos de rigidez arterial
Enzima conversora de angiotensina (ECA), cromossomo 17; localização 17q23.3	rs4340: I/D (inserção no íntron 16)	Alelo I: aumento do VOP ⁷³
Angiotensinogênio (AGT), cromossomo 1: localização 1q42-q43	rs699: c.704T>C (éxon 2, p.Met235Thr)	Alelo T: redução da distensibilidade carotídea ⁷⁴
Óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), cromossomo 7; localização 7q36	rs1799983: c.894G>T (éxon 7, p.Glu298Asp)	Genótipo GG: PP central elevada ⁷⁶
Receptor β de endotelina (ETBR), cromossomo 13; localização 12q22	rs5351: c.831A>G (éxon 5, p.Leu277Leu)	Alelo G: aumento da VOP, ⁷⁷ somente em mulheres
Subunidade p22phox da NADPH oxidase (p22phox ou CYBA), cromossomo 16; localização 16p2	rs4673: c.242C>T (éxon 3, p.Tyr72His)	Genótipo TT: aumento da VOP, maior risco de rigidez arterial aumentada ⁷⁹
Proteína que interage com tioredoxina (TXNIP), cromossomo 1; localização 1p13	rs7212: 1035C>G 3'UTR (região não traduzida)	Alelo G: aumento da VOP ⁷⁸
Fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), cromossomo 6; localização 6p21.3	rs1800629: -308A>G (região promotora)	Alelo A: aumento do índice de rigidez da carótida em pacientes com doença de Kawasaki ⁸¹
Proteína C-reativa (PCR), cromossomo 1; localização 1q22-q25	rs1130864: 1444C>T 3'UTR (região não traduzida)	Alelo T: aumento do índice de rigidez da carótida em pacientes com doença de Kawasaki ⁸¹
Molécula de adesão de célula vascular (VCAM-1), cromossomo 1; localização 1p32-p31	rs3176878: c.2079T>C (éxon 9, p.Asp693Asp)	Genótipo CC: aumento da VOP ⁸²
Metaloproteinase 9 da matriz (MMP-9), cromossomo 20; localização 20q11.2-q13.1	rs17576: c.855A>G (éxon 6, p.Arg279Gln)	Alelo G: aumento da VOP ⁸⁴
Elastina (ELN), cromossomo 7; localização 7q11.23	3'UTR -/A (região não traduzida)	Alelo A: aumento da VOP ⁸³

VOP: velocidade de onda de pulso.

são provenientes de sistemas que, de forma direta ou indireta, interagem na fisiopatologia do enrijecimento vascular, tais como os integrantes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), proteínas da estrutura vascular, efetores relacionados à função endotelial e agentes pró-inflamatórios (Tabela 1).

O SRAA, além de sua importante função na regulação da pressão arterial, exerce destaque no processo de remodelamento vascular. Portanto, torna-se evidente que variantes genéticas capazes de afetar a atividade de seus efetores (angiotensina, enzima conversora de angiotensina, angiotensinogênio e renina), poderiam influenciar significativamente a fisiopatologia vascular. Neste sentido, diversos estudos observaram associação entre alguns polimorfismos em genes do SRAA com fenótipos de rigidez arterial. Benetos et al.,⁸⁰ estudando

indivíduos saudáveis e hipertensos, demonstraram que a presença do alelo I do polimorfismo I/D da enzima conversora de angiotensina (ECA) estava associada ao aumento da rigidez arterial em ambos os grupos. Bozec et al.,⁸¹ estudando pacientes hipertensos, demonstraram que a presença do genótipo TT do polimorfismo p.Met235Thr do angiotensinogênio (AGT) foi associado a menor distensibilidade e maior rigidez de parede da artéria carótida.

O endotélio, que também tem papel fundamental na fisiologia vascular, atua principalmente no controle do tono e do fluxo vascular, por meio da liberação de óxido nítrico e de outros peptídeos vasoativos.⁸² Comprovada a importância da integridade e funcionalidade endotelial na função vascular, estudos avaliaram o impacto de variantes genéticas ligadas à

fisiologia endotelial com fenótipos de rigidez arterial. Mitchell et al.,⁸³ estudando a população do *Framingham Heart Study*, demonstraram que o genótipo GG do polimorfismo p.Glu298Asp da enzima óxido nítrico sintase endotelial (*eNOS*) foi associado com elevada PP central, principalmente em mulheres. Contudo, os dados não foram reproduzidos, como se esperava, para a VOP. Lajemi et al.,⁸⁴ estudando pacientes hipertensos não tratados, demonstraram a associação do alelo G do polimorfismo c.30G>A do receptor β da endotelina (*ETBR*) com maiores níveis da VOP em mulheres. Além destes, dois estudos com a população geral brasileira observaram associações de polimorfismos nos genes *p22phox* e *TXNIP* com a VOP.^{85,86} O primeiro mostrou que indivíduos com genótipo TT para o polimorfismo *p22phox* c.242C>T apresentaram maior média da VOP e maior risco para rigidez arterial aumentada, comparados aos indivíduos com genótipos CC ou CT.⁸⁶ Já o segundo, identificou que indivíduos com genótipos CG ou GG para o polimorfismo *TXNIP* rs7212 apresentaram maior média da VOP, comparados aos indivíduos com genótipo CC.⁸⁵

O remodelamento da parede vascular resulta da interação de diversos mecanismos, dentre eles, o processo inflamatório. Inúmeros estudos vêm demonstrando o papel de agentes inflamatórios na disfunção endotelial e na aterosclerose.⁸⁷ Assim, pesquisadores investigaram o possível impacto de polimorfismos genéticos em genes pró-inflamatórios nos fenótipos de rigidez arterial. Cheung et al.,⁸⁸ estudando pacientes com histórico de doença de Kawasaki, demonstraram o efeito sinérgico do alelo A do polimorfismo -308 A>G do fator de necrose tumoral alfa (*TNF- α*) e o alelo T do polimorfismo 1444 C>T da proteína C-reativa (*PCR*) com o elevado índice de rigidez arterial em artéria carótida. Além disso, considerando o papel fisiopatológico das moléculas de adesão, Zhu et al.⁸⁹ demonstraram em indivíduos jovens e saudáveis, a associação do genótipo CC do polimorfismo p.Asp693Asp no gene *VCAM-1* (moléculas de adesão de células vasculares) com maiores níveis da VOP.

Além dos fatores endócrinos, inflamatórios e vasoativos derivados do endotélio, os componentes estruturais da parede do vaso também são protagonistas no processo de enrijecimento vascular, visto que o desequilíbrio na síntese de colágeno e/ou elastina contribui para a diminuição da distensibilidade vascular.²⁰ Iwai et al.,⁹⁰ avaliando indivíduos da população japonesa, demonstraram a associação do alelo A do polimorfismo 3'-UTR da elastina (*ELN*) com maiores valores da VOP. A influência de polimorfismos em genes de

algumas metaloproteinases também foi investigada. Yasmin et al.,⁹¹ estudando indivíduos saudáveis, demonstraram a associação do alelo G do polimorfismo c.855A > G da metaloproteinase-9 da matriz (*MMP-9*) com valores aumentados da VOP.

Os estudos acima reforçam a hipótese de que variantes genéticas, localizadas em diferentes genes, contribuam para a modulação do fenótipo da rigidez arterial. Dentro desta temática, estudos mais amplos e que avaliem a utilização de marcadores genéticos na prevenção, no diagnóstico, no tratamento e no prognóstico do paciente são ainda necessários.

Conclusão

Conhecendo os aspectos fisiopatológicos, assim como os determinantes da rigidez arterial, é plausível que a VOP seja incluída como um dos componentes nos esforços de prevenção das DCV, pelo menos em hipertensos, como indicado na VII Diretriz Brasileira de Hipertensão e na I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. A avaliação da rigidez arterial pode ser feita pela medida da VOP ou por outros métodos previamente validados. Já os dados genéticos indicam que dezenas de genes podem modular este fenótipo complexo. No entanto, um melhor entendimento da relação genética-rigidez arterial e, até mesmo uma intervenção baseada em genótipos, devem constituir metas a serem alcançadas em estudos futuros.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Alvim RO, Santos PCJL. Obtenção de dados: Alvim RO, Santos PCJL. Análise e interpretação dos dados: Alvim RO. Redação do manuscrito: Alvim RO, Santos PCJL, Mill JG, Pereira AC. Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Alvim RO, Bortolotto LA, Mill JG, Pereira AC.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

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

Referências

- Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. *Circulation*. 2016;133(4):422-33.
- Tolezani EC, Costa-Hong V, Correia G, Mansur AJ, Drager LF, Bortolotto LA. Determinants of functional and structural properties of large arteries in healthy individuals. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(5):426-32.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VII Diretrizes Brasileiras de hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(1 supl.3):1-82.
- Zhang Y, Agnoletti D, Xu Y, Wang JG, Blacher J, Safar ME. Carotid-femoral pulse wave velocity in the elderly. *J Hypertens*. 2014;32(8):1572-6.
- de Oliveira Alvim R, Santos PC, Musso MM, de Sa Cunha R, Krieger JE, Mill JG, et al. Impact of diabetes mellitus on arterial stiffness in a representative sample of an urban Brazilian population. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):45.
- Tarnoki A, Tarnoki DL, Godor E, Littvay L, Horvath T, Jermendy A, et al. 2d.05: Relationship of coronary atherosclerosis with arterial stiffness and central systolic blood pressure. *J Hypertens*. 2015;33(Suppl 1):e29.
- Chue CD, Townend JN, Steeds RP, Ferro CJ. Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Heart*. 2010;96(11):817-23.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
- Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure--a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(4):975-84.
- Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. 6.ed. Boca Raton (FL): Taylor & Francis Group; 2011.
- Yucel C, Demir S, Demir M, Tufenk M, Nas K, Molnar F, et al. Left ventricular hypertrophy and arterial stiffness in essential hypertension. *Bratisl Lek Listy*. 2015;116(12):714-8.
- Leung MC, Meredith IT, Cameron JD. Aortic stiffness affects the coronary blood flow response to percutaneous coronary intervention. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(2):H624-30.
- O'Rourke MF. Basic concepts for the understanding of large arteries in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1985;7(Suppl 2):S14-21.
- Van Bortel L. Focus on small artery stiffness. *J Hypertens*. 2002;20(9):1707-9.
- Wolinsky H, Glagov S. Structural basis for the static mechanical properties of the aortic media. *Circ Res*. 1964;14(5):400-13.
- Tedla YG, Yano Y, Carnethon M, Greenland P. Association between long-term blood pressure variability and 10-year progression in arterial stiffness: the multiethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2017;69(1):118-27.
- Aroor AR, Demarco VG, Jia G, Sun Z, Nistala R, Meininger GA, et al. The role of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:161.
- Labat C, Temmar M, Nagy E, Bean K, Brink C, Benetos A, et al. Inflammatory mediators in saliva associated with arterial stiffness and subclinical atherosclerosis. *J Hypertens*. 2013;31(11):2251-8.
- Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):932-43.
- Johnson CP, Baugh R, Wilson CA, Burns J. Age related changes in the tunica media of the vertebral artery: implications for the assessment of vessels injured by trauma. *J Clin Pathol*. 2001;54(2):139-45.
- Gepner AD, Tedla Y, Colangelo LA, Tattersall MC, Korcarz CE, Kaufman JD, et al. Progression of carotid arterial stiffness with treatment of hypertension over 10 years: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Hypertension*. 2017;69(1):87-95.
- Chester RC, Gornbein JA, Hundley WG, Srikanthan P, Watson KE, Horwich T. Reflection magnitude, a measure of arterial stiffness, predicts incident heart failure in men but not women: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Card Fail*. 2017;(16):3024-6.
- Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(4):554-66.
- Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;33(5):1111-7.
- London GM, Marchais SJ, Safar ME, Genest AF, Guerin AP, Metivier F, et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int*. 1990;37(1):137-42.
- Toto-Moukouo JJ, Achimastos A, Asmar RG, Hugues CJ, Safar ME. Pulse wave velocity in patients with obesity and hypertension. *Am Heart J*. 1986;112(1):136-40.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.
- Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb*. 1993;13(1):90-7.
- Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):1005-11.
- Strasser B, Arvandi M, Pasha EP, Haley AP, Stanforth P, Tanaka H. Abdominal obesity is associated with arterial stiffness in middle-aged adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(5):495-502.
- Santos PC, Alvim Rde O, Ferreira NE, de Sa Cunha R, Krieger JE, Mill JG, et al. Ethnicity and arterial stiffness in Brazil. *Am J Hypertens*. 2011;24(3):278-84.
- Hae Guen S, Eung Ju K, Hong Seog S, Seong Hwan K, Chang Gyu P, Seong Woo H, et al. Relative contributions of different cardiovascular risk factors to significant arterial stiffness. *Int J Cardiol*. 2010;139(3):263-8.
- Mitchell GF, Wang N, Palmisano JN, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, et al. Hemodynamic correlates of blood pressure across the adult age spectrum: noninvasive evaluation in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;122(14):1379-86.
- Hickson SS, Butlin M, Graves M, Taviani V, Avolio AP, McEnery CM, et al. The relationship of age with regional aortic stiffness and diameter. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(12):1247-55.
- Taviani V, Hickson SS, Hardy CJ, McEnery CM, Patterson AJ, Gillard JH, et al. Age-related changes of regional pulse wave velocity in the descending aorta using Fourier velocity encoded M-mode. *Magn Reson Med*. 2011;65(1):261-8.
- Barnes JN, Hart EC, Curry TB, Nicholson WT, Eisenach JH, Wallin BG, et al. Aging enhances autonomic support of blood pressure in women. *Hypertension*. 2014;63(2):303-8.
- Zubcevic J, Jun JY, Kim S, Perez PD, Afzal A, Shan Z, et al. Altered inflammatory response is associated with an impaired autonomic input to the bone marrow in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*. 2014;63(3):542-50.
- McEnery CM, Spratt M, Munnery M, Yarnell J, Lowe GD, Rumley A, et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study. *Hypertension*. 2010;56(1):36-43.
- Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308(9):875-81.
- O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):426-44.

41. Lukich E, Matas Z, Boaz M, Shargorodsky M. Increasing derangement of glucose homeostasis is associated with increased arterial stiffness in patients with diabetes, impaired fasting glucose and normal controls. *Diabetes Metab Res Rev.* 2010;26(5):365-70.
42. Vyssoulis G, Pietri P, Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Kyvelou SM, Terentes-Printzios D, et al. Early adverse effect of abnormal glucose metabolism on arterial stiffness in drug naive hypertensive patients. *Diab Vasc Dis Res.* 2012;9(1):18-24.
43. Aronson D. Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes. *J Hypertens.* 2003;21(1):3-12.
44. Mazzone T, Chait A, Plutzky J. Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies. *Lancet.* 2008;371(9626):1800-9.
45. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension.* 2009;54(6):1328-36.
46. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97.
47. de Freitas EV, Brandao AA, Pozzan R, Magalhaes ME, Fonseca F, Pizzi O, et al. Importance of high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) levels to the incidence of cardiovascular disease (CVD) in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;52(2):217-22.
48. Aviram M. Hyperlipidaemia and cardiovascular disease: inflammation and oxidative stress in diabetic patients. *Curr Opin Lipidol.* 2009;20(3):258-9.
49. Parthasarathy S, Raghavamenon A, Garelnabi MO, Santanam N. Oxidized low-density lipoprotein. *Methods Mol Biol.* 2010;610:403-17.
50. Homma S, Kato K, Hayashi J, Yamamoto M. Negative associations between arterial stiffness parameter evaluated by cardio-ankle vascular index and serum low-density lipoprotein cholesterol concentration in early-stage atherosclerosis. *Angiology.* 2015;66(2):143-9.
51. Wang F, Ye P, Luo L, Xiao W, Qi L, Bian S, et al. Association of serum lipids with arterial stiffness in a population-based study in Beijing. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(9):929-36.
52. Leopold JA. Cellular and molecular mechanisms of arterial stiffness associated with obesity. *Hypertension.* 2013;62(6):1003-4.
53. Lewis CE, McTigue KM, Burke LE, Poirier P, Eckel RH, Howard BV, et al. Mortality, health outcomes, and body mass index in the overweight range: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2009;119(25):3263-71.
54. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):369-81.
55. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension.* 2001;38(3):429-33.
56. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension.* 2003;42(4):468-73.
57. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet.* 2001;358(9291):1400-4.
58. Ferreira I, Snijder MB, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Seidell JC, et al. Central fat mass versus peripheral fat and lean mass: opposite (adverse versus favorable) associations with arterial stiffness? The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2632-9.
59. Rodrigues SL, Baldo MP, Lani L, Nogueira L, Mill JG, Sa Cunha R. Body mass index is not independently associated with increased aortic stiffness in a Brazilian population. *Am J Hypertens.* 2012;25(10):1064-9.
60. Sakuragi S, Abhayaratna WP. Arterial stiffness: methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol.* 2010;138(2):112-8.
61. Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension.* 2004;44(1):35-41.
62. Endes S, Schaffner E, Caviezel S, Dratva J, Autenrieth CS, Wanner M, et al. Physical activity is associated with lower arterial stiffness in older adults: results of the SAPALDIA 3 Cohort Study. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(3):275-85.
63. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension.* 2007;49(5):981-5.
64. Sierksma A, Lebrun CE, van der Schouw YT, Grobbee DE, Lamberts SW, Hendriks HF, et al. Alcohol consumption in relation to aortic stiffness and aortic wave reflections: a cross-sectional study in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(2):342-8.
65. Nestel P, Shige H, Pomeroy S, Cehun M, Abbey M, Raederstorff D. The n-3 fatty acids eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid increase systemic arterial compliance in humans. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(2):326-30.
66. Teede HJ, McGrath BP, DeSilva L, Cehun M, Fassoulakis A, Nestel PJ. Isoflavones reduce arterial stiffness: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(6):1066-71.
67. Kim JH, Oh SJ, Lee JM, Hong EG, Yu JM, Han KA, et al. The effect of an Angiotensin receptor blocker on arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus patients with hypertension. *Diabetes Metab J.* 2011;35(3):236-42.
68. Mahmud A, Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2003;1(1):65-78.
69. Davenport C, Ashley DT, O'Sullivan EP, McHenry CM, Agha A, Thompson CJ, et al. The Effects of Atorvastatin on Arterial Stiffness in Male Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2015;2015:846807.
70. Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, Kanavos K, Tziolas IM, Zebekakis PE, et al. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *Am J Hypertens.* 2013;26(5):608-16.
71. Camp NJ, Hopkins PN, Hasstedt SJ, Coon H, Malhotra A, Cawthon RM, et al. Genome-wide multipoint parametric linkage analysis of pulse pressure in large, extended Utah pedigrees. *Hypertension.* 2003;42(3):322-8.
72. DeStefano AL, Larson MG, Mitchell GF, Benjamin EJ, Vasan RS, Li J, et al. Genome-wide scan for pulse pressure in the National Heart, Lung and Blood Institute's Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2004;44(2):152-5.
73. Atwood LD, Samollow PB, Hixson JE, Stern MP, MacCluer JW. Genome-wide linkage analysis of pulse pressure in Mexican Americans. *Hypertension.* 2001;37(2 Pt 2):425-8.
74. Levy D, Larson MG, Benjamin EJ, Newton-Cheh C, Wang TJ, Hwang SJ, et al. Framingham Heart Study 100K Project: genome-wide associations for blood pressure and arterial stiffness. *BMC Med Genet.* 2007;8 Suppl 1:S3.
75. Mitchell GF, DeStefano AL, Larson MG, Benjamin EJ, Chen MH, Vasan RS, et al. Heritability and a genome-wide linkage scan for arterial stiffness, wave reflection, and mean arterial pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2005;112(2):194-9.
76. Tarnoki AD, Tarnoki DL, Stazi MA, Medda E, Cotichini R, Nistico L, et al. Heritability of central blood pressure and arterial stiffness: a twin study. *J Hypertens.* 2012;30(8):1564-71.
77. Sayed-Tabatabaei FA, van Rijn MJ, Schut AF, Aulchenko YS, Croes EA, Zillikens MC, et al. Heritability of the function and structure of the arterial wall: findings of the Erasmus Rucphen Family (ERF) study. *Stroke.* 2005;36(11):2351-6.
78. Alvim RO, Horimoto AR, Oliveira CM, Bortolotto LA, Krieger JE, Pereira AC. Heritability of arterial stiffness in a Brazilian population: Baependi Heart Study. *J Hypertens.* 2017;35(1):105-10.

79. Turner ST, Fornage M, Jack CR, Jr., Mosley TH, Kardia SL, Boerwinkle E, et al. Genomic susceptibility loci for brain atrophy in hypertensive sibships from the GENOA study. *Hypertension*. 2005;45(4):793-8.
80. Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O, et al. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation*. 1996;94(4):698-703.
81. Bozec E, Lacolley P, Bergaya S, Boutouyrie P, Meneton P, Herisse-Legrand M, et al. Arterial stiffness and angiotensinogen gene in hypertensive patients and mutant mice. *J Hypertens*. 2004;22(7):1299-307.
82. Trepels T, Zeiher AM, Fichtlscherer S. The endothelium and inflammation. *Endothelium*. 2006;13(6):423-9.
83. Mitchell GF, Guo CY, Kathiresan S, Vasan RS, Larson MG, Vita JA, et al. Vascular stiffness and genetic variation at the endothelial nitric oxide synthase locus: the Framingham Heart study. *Hypertension*. 2007;49(6):1285-90.
84. Lajemi M, Gautier S, Poirier O, Baguet JP, Mimran A, Gosse P, et al. Endothelin gene variants and aortic and cardiac structure in never-treated hypertensives. *Am J Hypertens*. 2001;14(8 Pt 1):755-60.
85. Alvim RO, Santos PC, Ferreira NE, Mill JG, Krieger JE, Pereira AC. Thioredoxin interacting protein (TXNIP) rs7212 polymorphism is associated with arterial stiffness in the Brazilian general population. *J Hum Hypertens*. 2012;26(5):340-2.
86. de Oliveira Alvim R, Santos PC, Dias RG, Rodrigues MV, de Sa Cunha R, Mill JG, et al. Association between the C242T polymorphism in the p22phox gene with arterial stiffness in the Brazilian population. *Physiol Genomics*. 2012;44(10):587-92.
87. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
88. Cheung YF, Huang GY, Chen SB, Liu XQ, Xi L, Liang XC, et al. Inflammatory gene polymorphisms and susceptibility to kawasaki disease and its arterial sequelae. *Pediatrics*. 2008;122(3):e608-14.
89. Zhu H, Yan W, Tan Y, Li K, Kapuku G, Treiber FA, et al. Adhesion molecule polymorphisms and pulse wave velocity in American youth. *Twin Res Hum Genet*. 2008;11(5):517-23.
90. Iwai N, Kajimoto K, Kokubo Y, Tomoike H. Extensive genetic analysis of 10 candidate genes for hypertension in Japanese. *Hypertension*. 2006;48(5):901-7.
91. Yasmin, McEniery CM, O'Shaughnessy KM, Harnett P, Arshad A, Wallace S, et al. Variation in the human matrix metalloproteinase-9 gene is associated with arterial stiffness in healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(8):1799-805.