

Inflamação, disfunção endotelial e eventos agudos na hipertensão arterial

Inflammation, endothelial dysfunction and acute events in hypertension

Days Oliveira de Andrade¹, Sara Patrícia de Oliveira Santos¹, José Fernando Vilela-Martin¹

RESUMO

A inflamação tem sido reconhecida como importante fator no desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica e suas complicações agudas. Evidências indicam que a inflamação vascular possa estar envolvida tanto na gênese quanto na evolução da hipertensão arterial sistêmica, em conjunto com outros fatores bem estabelecidos. Alterações endoteliais causam inflamação localizada e lesões vasculares. A disfunção endotelial ocorre quando os efeitos vasoconstritores se sobrepõem aos efeitos vasodilatadores, sendo definida como uma alteração do relaxamento vascular dependente do endotélio. O endotélio detecta estímulos mecânicos (*shear stress*) e hormonais, e em resposta libera agentes vasomotores e inflamatórios, que afetam a homeostase vascular. O processo inflamatório pode prejudicar os mecanismos de reparação, como o recrutamento de células progenitoras endoteliais. Esses dados têm desencadeado estudos sobre vários marcadores inflamatórios e doenças cardiovasculares, reforçando a importância dos mecanismos de disfunção endotelial.

PALAVRAS-CHAVE

Inflamação; endotélio; hipertensão; citocinas; doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Inflammation has been recognized as an important factor in the development of hypertension and of its acute complications. Evidences indicate that vascular inflammation may be involved in both the pathogenesis and the evolution of hypertension, together with other well-established factors. Endothelial changes cause localized inflammation and vascular injury. Endothelial dysfunction occurs when the vasoconstrictor effects outweigh the vasodilator effects, defined as an alteration of endothelium-dependent vascular relaxation. The endothelium detects mechanical (*shear stress*) and hormonal stimuli and releases vasomotor response and inflammatory agents that affect vascular homeostasis. The inflammatory process can damage repair mechanisms such as the recruitment of endothelial progenitor cell, which contribute to vascular repair. These data have triggered studies on various inflammatory markers and cardiovascular disease, reinforcing the importance of the endothelial dysfunction mechanisms and the participation of endothelium in this process.

KEYWORDS

Inflammation; endothelium; hypertension; cytokines; cardiovascular diseases.

Recebido em 23/07/2014. Aprovado em 20/08/2014.

¹Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) – São José do Rio Preto (SP), Brasil

Correspondência para: José Fernando Vilela Martin – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5.416 – CEP: 15090-000 – São José do Rio Preto (SP), Brasil – E-mail: vilelamartin@uol.com.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

INTRODUÇÃO

A inflamação é reconhecida como um importante fator no desenvolvimento de várias doenças cardiovasculares e de complicações, tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), aterosclerose e acidente vascular cerebral (AVC), cuja etiologia envolve comprometimento morfológico e funcional do endotélio e das plaquetas. Nessas condições, os níveis de mediadores inflamatórios estão aumentados na circulação e nos tecidos.¹

Durante a última década, vários estudos têm relatado que a inflamação sistêmica está associada ao desenvolvimento de HAS. A hipótese de que a hipertensão seja uma desordem inflamatória tem aumentado com estudos que demonstraram que a elevação de marcadores inflamatórios, como fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), proteína C-reativa (PCR) e outros, associam-se com o aumento do risco de hipertensão em indivíduos normotensos.²

Nesta revisão, focaremos fenômenos que envolvem inflamação e a liberação de marcadores inflamatórios, disfunção endotelial e ativação do sistema imunológico em eventos agudos e crônicos da hipertensão arterial.

INFLAMAÇÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

Disfunção endotelial refere-se à alteração da vasodilatação dependente do endotélio, que cursa com uma inflamação localizada e, posteriormente, lesões vasculares. A disfunção endotelial ocorre quando os efeitos vasoconstritores se sobrepõem aos efeitos vasodilatadores, levando a uma alteração do relaxamento vascular.³

O endotélio, o maior órgão do corpo, está estrategicamente localizado entre a parede de vasos sanguíneos e a corrente sanguínea. Ele detecta estímulos mecânicos (*shear stress*) e hormonais, tais como substâncias vasoativas. Em resposta a esses estímulos, libera agentes vasomotores e inflamatórios, que afetam a homeostase vascular. Entre as substâncias vasodilatadoras produzidas pelo endotélio estão óxido nítrico (NO), prostaciclina, fator hiperpolarizante derivado do endotélio e peptídeo natriurético tipo-C. Entre os agentes vasoconstritores, incluem-se endotelina-1 (ET-1), angiotensina II (Ang II), tromboxano A_2 e espécies reativas de oxigênio (ERO). Moduladores inflamatórios incluem NO, molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1), E-selectina e NF- κ B, que por sua vez participam da modulação da homeostase vascular. Fator inibidor de tecido, fator von Willebrand, prostaciclina, tromboxano A_2 , inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e fibrinogênio são outros moduladores que participam desse processo. O endotélio também contribui para a mitogênese, a angiogênese, a permeabilidade vascular e o equilíbrio de fluídos.^{4,5}

AGENTES VASOMOTORES E INFLAMATÓRIOS PRESENTES NA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

As ERO regulam várias classes de genes, incluindo os que controlam a formação de moléculas de adesão, substâncias quimiotáticas e enzimas antioxidantes. Além disso, como eles ativam metaloproteinases e participam do processo de vasoconstricção, sua produção é de particular relevância para doenças vasculares.⁶

Vários mecanismos de indução da disfunção endotelial são atribuídos à Ang II, assim como a produção de prostanoídes vasoconstritores, ERO e a liberação de ET-1. Portanto, inibidores de enzima conversora de angiotensina (ECA) e do receptor do bloqueador da angiotensina têm sido usados para melhorar a vasodilatação dependente do endotélio em vários experimentos.⁷ Dentre os peptídeos vasoconstritores mais potentes destaca-se a ET-1, produzida e liberada principalmente pelas células endoteliais. Esse peptídeo é também envolvido na proliferação e hipertrofia de células musculares lisas vasculares.⁶

A limitação funcional do endotélio vascular é encontrada em todas as formas de doença cardiovascular e também em indivíduos com resistência à insulina, obesidade e diabetes tipo 2. O processo inflamatório está diretamente relacionado à disfunção endotelial, uma vez que essa é caracterizada pela capacidade fibrinolítica prejudicada, superprodução de fatores de crescimento, aumento da expressão de moléculas inflamatórias e de adesão, produção excessiva de ERO, aumento do estresse oxidativo, desregulação hemodinâmica e maior permeabilidade da camada celular.⁸

Células endoteliais inflamatórias, que são liberadas da parede do vaso em locais de lesão vascular, se tornam potenciais marcadores de inflamação endotelial. Essas células são caracterizadas pela expressão de proteínas de aderência vascular (VAP-1), que representam moléculas de adesão celular que contribuem para o extravasamento dos leucócitos e promovem a formação de peróxido de hidrogênio, aumentando o estresse oxidativo e ampliação da resposta inflamatória.⁹ O processo inflamatório pode prejudicar os mecanismos de reparação, que envolvem o recrutamento de células progenitoras endoteliais para o sítio da lesão vascular. Essas células derivadas da medula óssea têm a capacidade de proliferar, migrar e se diferenciar em células endoteliais maduras, contribuindo para a reparação vascular.¹⁰

Alman et al.¹¹ demonstraram que o aumento de níveis de marcadores inflamatórios está associado à progressão da calcificação em artéria coronária de adultos com e sem diabetes tipo 1, fato que evidencia a associação entre doenças cardiovasculares e inflamação.

A PCR está entre as proteínas pró-inflamatórias mais estudadas. É produzida no fígado e também em células de músculo liso vascular e em macrófagos de lesões ateroscleróticas, sob o controle transcricional da IL-6. Por sua vez, a

IL-6 induz o estado protrombótico e tem papel na amplificação de um estado pró-inflamatório ao aumentar a produção de proteínas de fase aguda, como a PCR.¹² A elevação de PCR e moléculas de adesão como E-selectina, ICAM-1, VCAM-1 e P-selectina foi observada em pacientes portadores de hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Além disso, a PCR e a L-selectina foram relacionados com a função diastólica do ventrículo esquerdo, indicando mais um papel para a inflamação na geometria e função anormal do ventrículo esquerdo.¹³

Outro fator participante na modulação da homeostase é o PAI-1, que desempenha um papel importante na inibição da fibrinólise devido à sua inibição de ativação do plasminogênio.¹⁴ Níveis sanguíneos elevados de PAI-1 têm sido associados à elevada recorrência de episódios de infarto agudo do miocárdio (IAM),¹⁵ PAI-1 também tem mostrado uma correlação positiva com o risco de fatores de risco ateroscleróticos, tais como obesidade, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia.¹⁶

A taxa de sedimentação de eritrócitos (TSE) foi usada como uma medida indireta da inflamação em algumas pesquisas. A relação entre TSE e aterosclerose mostrou-se frequentemente prolongada em indivíduos com doença coronária. Autores observaram que a explicação mais provável para a associação observada entre TSE e IAM era justificada pela progressão das alterações ateroscleróticas.^{17,18}

Vella et al.¹⁹ demonstraram que marcadores de resistência à insulina eram significativamente relacionados aos fatores de risco cardiovascular, incluindo a glicemia de jejum, triglicédeos, pressão arterial sistólica e diastólica. Eles também observaram que esses marcadores foram associados com adiponectina e PCR.

Esses estudos evidenciam não só um papel direto entre agentes vasomotores, inflamatórios e as doenças cardiovasculares, mas também sinalizam a importância de reconhecer a disfunção endotelial como uma resposta inflamatória que integra vários órgãos e sistemas.

INFLAMAÇÃO E O PAPEL DO SISTEMA IMUNE NA HIPERTENSÃO ARTERIAL CRÔNICA

Alterações inflamatórias parecem estar envolvidas na gênese da HAS e nos fatores de risco relacionados, contribuindo para a remodelação vascular, crescimento celular, extravasamento de leucócitos, aumento do estresse oxidativo, produção de citocinas, ativação de células imunes e pró-inflamatórias e vias de sinalização.²⁰

A IL-10 é uma citocina anti-inflamatória potente, que desempenha um papel fundamental na regulação das respostas imunes e inflamatórias, incluindo inibição do NF- κ B, o que resulta na redução de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Evidências indiretas indicam que a IL-10 tem um efeito protetor sobre a função endotelial no diabetes e na hipertensão.^{21,22} Kassin et al.²³ identificaram células T reguladoras

CD4⁺CD25⁺ e IL-10 como novos alvos para o tratamento da disfunção endotelial na HAS. Eles demonstraram que a IL-10, liberada pelas células T, reduz a atividade da NADPH oxidase, aumenta a atividade do óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e, posteriormente, melhora o relaxamento microvascular do endotélio em artérias de resistência de ratos hipertensos.²³

Özkan et al.²⁴ mostraram uma associação com ativação plaquetária e marcadores de disfunção endotelial que conduzem à ativação do sistema de coagulação, por meio do aumento do nível de um novo marcador de ativação plaquetária, SCUBE1. Esse marcador se apresentou elevado em pacientes recentemente diagnosticados hipertensos. Os parâmetros que afetaram os níveis de SCUBE1 foram PAS, PAD, ácido úrico, colesterol total, triglicérides e lipoproteína de baixa densidade (LDL).

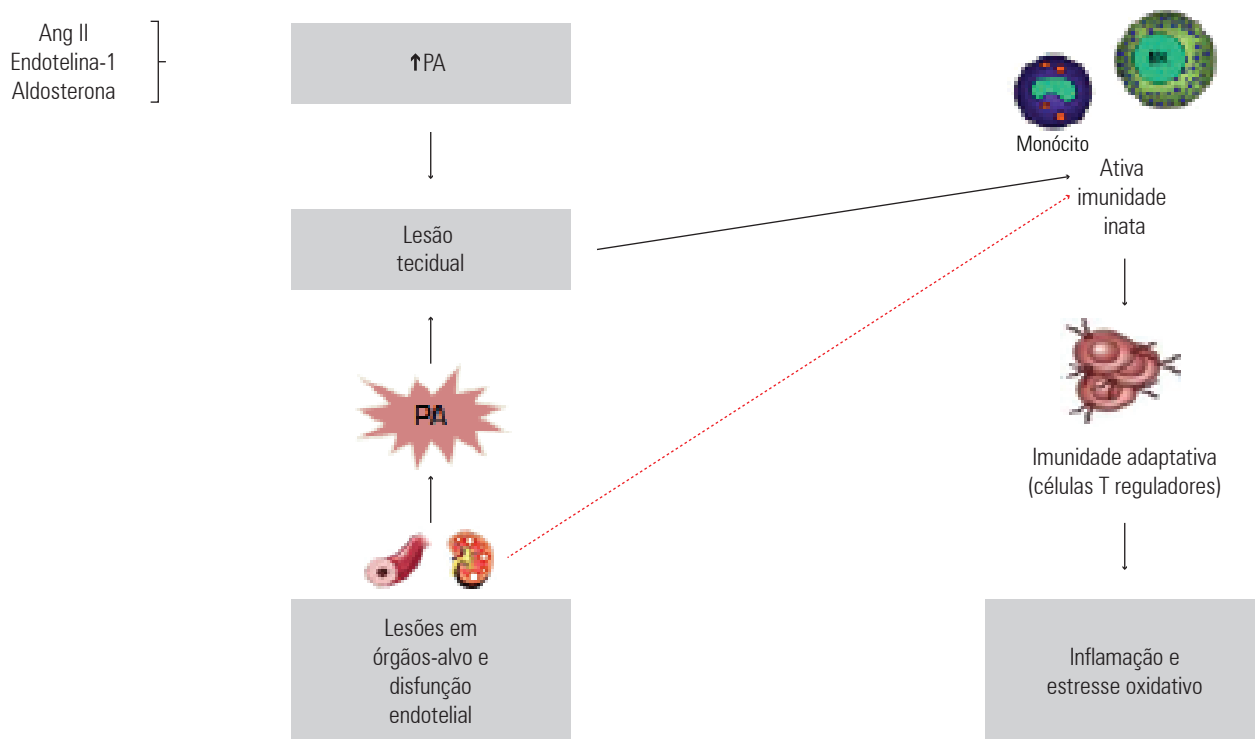
Vários estudos têm demonstrado que os linfócitos T reguladores modulam a elevação da pressão induzida por Ang II, estresse oxidativo vascular, inflamação e disfunção endotelial, estendendo descobertas sobre os efeitos dos linfócitos T reguladores sobre os efeitos de Ang II no coração. Linfócitos T reguladores parecem estar implicados nos mecanismos que modulam o grau em que Ang II pode induzir hipertensão, lesão vascular e resposta inflamatória.^{25,26}

Para compreensão sobre a contribuição das células T na HAS e na disfunção vascular, Guzik et al.²⁷ examinaram o efeito da Ang II na infiltração vascular de células T. Observaram que o número de linfócitos CD4⁺ circulantes e o receptor da quimiocina CCR5 estavam significativamente aumentados em ratos tratados com infusão de Ang II por duas semanas.

Num experimento feito em ratos *knockout* para células B e T, constatou-se que a ausência da expressão de linfócitos T preveniu a hipertensão induzida pela Ang II, a lesão vascular e a infiltração de células imunes.²⁸ O aumento da rigidez arterial está associado à lesão vascular induzida por Ang II tanto em ratos como em seres humanos, e isso se associa ao grau de inflamação.²⁹ Barhoumi et al.²⁸ mostraram que a transferência adotiva de linfócitos T como estratégia de modulação da homeostase imunológica que interfere com a rigidez vascular induzida por Ang II contribui para a fisiopatologia da hipertensão.^{28,30} A Figura 1 exemplifica o papel da imunidade na HAS.

FATORES QUE AJUDAM A COMBATER A LESÃO VASCULAR

A restauração de células progenitoras endoteliais (CPE) observada em ratos espontaneamente hipertensos após exercício físico promoveu melhora na função endotelial vascular e na capacidade de reparação por processo de angiogênese. Além disso, houve aumento na circulação do fator de crescimento endotelial (VEGF) e NO, potentes moléculas que provocam liberação de CPE, acompanhados da redução de ERO.³¹



PA: pressão arterial; Ang II: angiotensina II

Figura 1. Papel da imunidade na hipertensão. Estímulos hipertensivos (ang II, endotelina-1 e aldosterona) causam elevação inicial da pressão arterial que pode progredir em lesão tecidual. Essa lesão provoca ativação da imunidade inata e, posteriormente, da adaptativa. Ambas as imunidades contribuem para inflamação e estresse oxidativo, desencadeando lesões em órgãos-alvo e manutenção da PA elevada. Isso resulta em um círculo vicioso de ativação do sistema imunológico, inflamação e estresse oxidativo, promovendo assim a progressão da doença.

A liberação de mediadores centrais em resposta à HAS induzida por Ang II pode conduzir diretamente à ativação de células T. Por outro lado, alguns anti-hipertensivos (hidralazina) parecem não reduzir a ativação das células T e a posterior infiltração vascular encontrada nesses casos.²⁵

INFLAMAÇÃO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NOS EVENTOS AGUDOS DA HIPERTENSÃO

O risco cardiovascular é contínuo em pacientes com HAS, levando a um maior risco de eventos agudos, tais como: ICC, IAM, AVC e doença renal. Uma das formas de apresentação da hipertensão arterial é uma elevação aguda da pressão arterial (PA) conhecida por crise hipertensiva (CH). A CH, evento agudo hipertensivo, é caracterizada por uma elevação rápida e sintomática da PA com ou sem risco de deterioração de órgãos-alvo (rins, coração, cérebro e artérias), podendo levar a um risco imediato ou potencial de vida.^{32,33} A CH é dividida em urgência hipertensiva (UH) e emergência hipertensiva (EH), caracterizadas respectivamente por ausência ou presença de lesões em órgãos-alvo (LOA).^{34,35}

Um estudo multicêntrico italiano, realizado no período de um ano, forneceu evidências de que eventos agudos como CH envolvem pouco menos de cinco pacientes de cada mil admitidos no

departamento de emergência dos centros envolvidos. A alta frequência de pacientes com hipertensão desconhecida e o maior risco de EH em homens do que em mulheres também foi observado.³⁵ Em um estudo brasileiro foi constatada maior frequência de CH em mulheres, principalmente UH, refletindo provavelmente um maior número de mulheres na população hipertensa, contudo, o maior número de casos de EH foi em homens, assim como no estudo italiano.³⁶ Outro estudo realizado de forma prospectiva também observou um maior número de homens no grupo EH, sugerindo que sejam mais susceptíveis às LOA.³⁷

Em um estudo de caracterização de pacientes com idade ≤ 45 anos internados com diagnóstico de EH, o principal fator de risco foi um diagnóstico prévio de HAS, e apenas 17,3% eram aderentes à terapia no momento da admissão. O AVC hemorrágico foi a forma mais comum de apresentação,³⁸ diferente do estudo de Martin et al.³⁶, no qual a maior frequência foi de AVC isquêmico, seguido pelo hemorrágico e lesões cardiovasculares (insuficiência ventricular esquerda com edema agudo de pulmão e doença coronariana isquêmica aguda).

Recentemente, demonstrou-se que na hipertensão induzida por Ang II ocorre ativação plaquetária, mediada pela P-selectina, e que os níveis de PCR ultra-sensível (PCRus) estavam aumentados durante

o evento agudo (CH) e diminuíram após a resolução da CH. Também houve aumento da leucometria e do fibrinogênio, refletindo aumento da atividade inflamatória. Pacientes com aumento dos níveis de PCR têm vasorelaxamento prejudicado, o que pode contribuir para a EH.³⁹

Van den Born et al.⁴⁰ também comprovaram o aumento da atividade fibrinolítica, ativação plaquetária e geração de trombina em pacientes com CH na presença ou ausência de retinopatia hipertensiva associada com disfunção endotelial. Eles observaram aumento de P-selectina nos indivíduos com e sem complicações de isquemia, sugerindo que a ativação plaquetária é encontrada na CH.

As variações temporais de citocinas pró-inflamatórias em situação de estresse agudo foram o principal foco de um estudo japonês que mostrou elevação transitória da IL-1 β periférica logo após 20 minutos do início do episódio de estresse agudo. A IL-1 β é produzida principalmente por monócitos e macrófagos; portanto, sua migração para a circulação pode resultar em aumento dos seus níveis circulantes. Os autores concluíram que o estresse psicológico agudo induzido causou elevação transitória do número de células do sistema imunológico pela ativação do sistema nervoso simpático.⁴¹

Inflamação vascular, hipertensão arterial, disfunção endotelial e ativação do sistema imune constituem uma grave doença que afeta milhões de indivíduos. Estudos indicam que quando associadas às outras condições como eventos agudos, resistência insulínica, dislipidemias e diabetes, poderiam propor uma nova composição de achados. Para essa finalidade, são necessários mais estudos para compreender melhor os mecanismos pelos quais os marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial atuam nos eventos de elevação aguda da pressão arterial.

REFERÊNCIAS

- Wei SG, Zhang ZH, Beltz TG, Yu Y, Johnson AK, Felder RB. Subfornical organ mediates sympathetic and hemodynamic responses to blood-borne proinflammatory cytokines. *Hypertension*. 2013;62(1):118-25.
- Prujm M, Vollenweider P, Mooser V, et al. Inflammatory markers and blood pressure: sex differences and the effect of fat mass in the CoLaus Study. *J Human Hypertens*. 2013;27(3):169-75.
- Bahia L, Aguiar LGK, Villela NR, et al. O endotélio na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):291-303.
- Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):1983-92.
- Yasunaga T, Ikeda S, Koga S, et al. Plasma pentraxin 3 is a more potent predictor of endothelial dysfunction than high-sensitive C-reactive protein. *Int Heart J*. 2014;55(2):160-4.
- Féletou M, Vanhoute PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(3):H985-1002.
- Versari D, Daghini E, Virdis A, et al. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 2):S314-21.
- Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction: a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2216-31.
- Airas L, Lindsberg PJ, Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Vascular adhesion protein-1 in human ischaemic stroke. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2008;34(4):394-402.
- Eirin A, Zhu ZY, Woollard JR, et al. Increased circulating inflammatory endothelial cells in blacks with essential hypertension. *Hypertension*. 2013;62(3):585-91.
- Alman AC, Kinney GL, Tracy RP, et al. Prospective association between inflammatory markers and progression of coronary artery calcification in adults with and without type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(7):1967-73.
- Rothbacher D, Kleiner A, Koenig W, et al. Relationship between inflammatory cytokines and uric acid levels with adverse cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease. *PLoS One*. 2012;7(9):e45907.
- Masiha S, Sundström J, Lind L. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women. *J Hum Hypertens*. 2013;27(1):13-7.
- Cale JM, Lawrence DA. Structure-function relationships of plasminogen activator inhibitor-1 and its potential as a therapeutic agent. *Curr Drug Targets*. 2007;8(9):971-81.
- Panahloo A, Mohamed-Ali V, Gray RP, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) activity post myocardial infarction: the role of acute phase reactants, insulin-like molecules and promoter (4G/5G) polymorphism in the PAI-1 gene. *Atherosclerosis*. 2003;168(2):297-304.
- Abu-Farha M, Behbehani K, Elkum N. Comprehensive analysis of circulating adipokines and hsCRP association with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in Arabs. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:76.
- Yayan J. Erythrocyte sedimentation rate as a marker for coronary heart disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:219-23.
- Toss F, Nordström A, Nordström P. Inflammation in young adulthood is associated with myocardial infarction later in life. *Am Heart J*. 2013;165(2):164-9.
- Vella CA, Burgos X, Ellis CJ, et al. Associations of insulin resistance with cardiovascular risk factors and inflammatory cytokines in normal-weight Hispanic women. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1377-83.
- Savoia C, Sada L, Zezza L, et al. Vascular inflammation and endothelial dysfunction in experimental hypertension. *Int J Hypertens*. 2011;2011:281240.
- DeMarco VG, Aror AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(6):364-76.
- Tinsley JH, South S, Chiasson VL, et al. Interleukin-10 reduces inflammation, endothelial dysfunction, and blood pressure in hypertensive pregnant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(3):R713-9.
- Kassam M, Galan M, Partyka M, et al. Interleukin-10 released by CD4(+)CD25(+) natural regulatory T cells improves microvascular endothelial function through inhibition of NADPH oxidase activity in hypertensive mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(11):2534-42.
- Özkan G, Ulusoy S, Menteşe A, et al. New marker of platelet activation, SCUBE1, is elevated in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2013;26(6):748-53.
- Marvar PJ, Thabet SR, Guzik TJ, et al. Central and peripheral mechanisms of T-lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-induced hypertension. *Circ Res*. 2010;107(2):263-70.
- Nahrendorf M, Swirski FK. Regulating repair: regulatory T cells in myocardial infarction. *Circ Res*. 2014;115(1):7-9.
- Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med*. 2007;204(10):2449-60.
- Barhoumi T, Kasal DA, Li MW, et al. T regulatory lymphocytes prevent angiotensin II-induced hypertension and vascular injury. *Hypertension*. 2011;57(3):469-76.
- Rehman A, Ismail SB, Naing L, et al. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonism and converting enzyme inhibition. A comparative study among Malay hypertensive subjects with a known genetic profile. *Am J Hypertens*. 2007;20(2):184-9.
- Kassam M, Wecker A, Kadowitz P, et al. CD4+CD25+Foxp3 regulatory T cells and vascular dysfunction in hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(10):1939-43.
- Fernandes T, Nakamura JS, Magalhães FC, et al. Exercise training restores the endothelial progenitor cells number and function in hypertension: implications for angiogenesis. *J Hypertens*. 2012;30(11):2133-43.
- Gasques JCP, Roland DMS, Cesarino CB. Caracterização da crise hipertensiva em pacientes de grupo de hipertensão de um ambulatório-escola. *Rev Enferm UERJ*. 2008;16(1):46-50.
- Carey RM. Overview of endocrine systems in primary hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(2):265-77.
- Salkic S, Batic-Mujanovic O, Ljuca F, et al. Clinical presentation of hypertensive crises in emergency medical services. *Mater Sociomed*. 2014;26(1):12-6.
- Pinna G, Pascale C, Fomengo P, et al. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PLoS One*. 2014 9(4):e93542.
- Martin JFV, Higashiana E, Garcia E, et al. Perfil de crise hipertensiva. Prevalência e apresentação clínica. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(2):125-30.
- Vilela-Martin JF, Vaz-de-Melo RO, Kuniyoshi CH, et al. Hypertensive crisis: clinical-epidemiological profile. *Hypertens Res*. 2011;34(3):367-71.
- Garcia GM, Miúdo V, Lopes CGAM, et al. Characterization of patients aged 45 or under admitted with hypertensive emergencies in the Hospital do Prenda. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(1):19-25.
- Derhaschnig U, Testori C, Riedmueller E, et al. Hypertensive emergencies are associated with elevated markers of inflammation, coagulation, platelet activation and fibrinolysis. *J Hum Hypertens*. 2012;27(6):368-73.
- van den Born B-JH, Löwenberg EC, van der Hoeven NV, et al. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis. *J Hypertens*. 2011;29(5):922-7.
- Yamakawa K, Matsunaga M, Isowa T, et al. Transient responses of inflammatory cytokines in acute stress. *Biol Psychol*. 2009;82(1):25-32