

ESTRESSE OXIDATIVO NA GÊNESE DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES E SUAS IMPLICAÇÕES:

O processo de envelhecimento

André da Silva e Souza
Rosa Maria Braga Lopes de Moura
Alvani Bomfim de Sousa Junior
Marcela Santos de Almeida
Izabel Cristina Amaral de Souza

 **Atena**
Editora
Ano 2023

ESTRESSE OXIDATIVO NA GÊNESE DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES E SUAS IMPLICAÇÕES:

○ processo de envelhecimento

André da Silva e Souza
Rosa Maria Braga Lopes de Moura
Alvani Bomfim de Sousa Junior
Marcela Santos de Almeida
Izabel Cristina Amaral de Souza

Editora chefe

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Editora executiva

Natalia Oliveira

Assistente editorial

Flávia Roberta Barão

Bibliotecária

Janaina Ramos

Projeto gráfico

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Imagens da capa

iStock

Edição de arte

Luiza Alves Batista

2023 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena

Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-Não-Derivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo do texto e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

Conselho Editorial**Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí
 Profª Drª Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes
 Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza
 Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão
 Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
 Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
 Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina
 Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
 Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
 Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
 Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
 Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco
 Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra
 Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
 Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
 Prof. Dr. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia
 Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
 Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará
 Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr
 Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
 Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe
 Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
 Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás
 Profª Drª Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal
 Profª Drª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá
 Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Profª Drª Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
 Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
 Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
 Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará
 Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins
 Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio
 Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
 Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
 Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
 Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino
 Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
 Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará
 Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense
 Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria
 Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí
 Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
 Profª Drª Welma Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Estresse oxidativo na gênese das doenças cardiovasculares e suas implicações o processo de envelhecimento

Diagramação: Natália Sandrini de Azevedo
Correção: Yaidy Paola Martinez
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Autores: André da Silva e Souza
 Rosa Maria Braga Lopes de Moura
 Alvani Bomfim de Sousa Junior
 Marcela Santos de Almeida
 Izabel Cristina Amaral de Souza

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)	
E82	<p>Estresse oxidativo na gênese das doenças cardiovasculares e suas implicações o processo de envelhecimento / André da Silva e Souza, Rosa Maria Braga Lopes de Moura, Alvani Bomfim de Sousa Junior, et al. - Ponta Grossa - PR, 2023.</p> <p>Outras autoras Marcela Santos de Almeida Izabel Cristina Amaral de Souza</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-258-0952-6 DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.526231701</p> <p>1. Doenças do sistema cardiovascular. 2. Envelhecimento. 3. Estresse. I. Souza, André da Silva e. II. Moura, Rosa Maria Braga Lopes de. III. Sousa Junior, Alvani Bomfim de. IV. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 616.1</p>
Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166	

Atena Editora
 Ponta Grossa – Paraná – Brasil
 Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao conteúdo publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que o texto publicado está completamente isento de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

O envelhecimento consiste em um complexo processo biológico relacionado a fatores intrínsecos, como apoptose (morte celular programada), e extrínsecos, como doenças e estilo de vida. Dentre as várias teorias que procuram explicar o processo de envelhecimento, a teoria das espécies reativas de oxigênio tem apontado evidências experimentais sugerindo que o envelhecimento é o resultado do acúmulo de ações tóxicas que podem ocasionar danos ao DNA, aos lipídios e as proteínas. Os vasos sanguíneos e o coração sofrem alterações morfotéciduais mesmo com o envelhecimento normal, relacionadas à senilidade não patológica ou “presbicardia”. A Sociedade Brasileira de Cardiologia estima que, ao final deste ano, quase 400 mil cidadãos brasileiros morrerão por doenças do coração e da circulação. As patologias mais comuns relacionam-se o infarto agudo do miocárdio e a insuficiência cardíaca. O número de óbitos por doenças cardiovasculares corresponde a 154.638 casos com taxa de mortalidade de 3,00%, sendo 3,12% do sexo masculino e 2,83% do feminino, com predominância superior a 80 anos.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que alterações genômicas, metabolismo lipídico, diabetes melito e sedentarismo são os principais fatores de risco para patologias coronarianas. Já hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral são consideradas as doenças cardiovasculares mais prevalentes. Neste contexto, esta pesquisa é uma revisão bibliográfica que teve como suporte de pesquisa os buscadores Google Acadêmico ScienceDirect, dados Medline e Pubmed. Foram usados os descritores “envelhecimento cardiovascular” e “estresse oxidativo”. Assim, o presente livro objetivou revisar o papel do estresse oxidativo como potencial marcador de risco na gênese das doenças cardiovasculares e suas implicações no processo de envelhecimento.

INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 1	
EPIDEMIOLOGIA DO ENVELHECIMENTO	3
CAPÍTULO 2	
AÇÃO DO ÓXIDO NÍTRICO NO ESTRESSE OXIDATIVO.....	7
CAPÍTULO 3	
DIAGNÓSTICO E FATORES DE RISCO	12
CAPÍTULO 4	
ANTIOXIDANTES: TRATAMENTOS PROMISSORES	17
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
REFERÊNCIAS	24
SOBRE OS AUTORES	37

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV), seguindo o mesmo padrão mundial portanto, são líderes de mortalidade no Brasil, com mais de 42 mil óbitos nos primeiros seis meses de 2021, ante quase 38 mil mortes no mesmo período do ano passado. No entanto, as mudanças de estilo de vida no tratamento de doenças cardiovasculares é secundária a uma série de intervenções medicamentosas. A medicina preventiva tem em seu objetivo prevenir lesões doenças ou agravos antes de ter que se colocar para tentar curá-las, ou tratar seus sintomas visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Até 2030, cerca de 20% da população terá 65 anos ou mais. Nesta faixa etária, as DCV irão resultar em 40% de todas as mortes e classificar-se como a principal causa. Além disso, o custo para tratar a doença cardiovascular triplicará nesse tempo. Portanto, continua sendo vital que entendamos por que a idade é um componente tão crítico da etiologia das DCV (WAJNGARTEN et al., 2020).

O estresse oxidativo provoca uma alteração dos lipídeos conhecida como peroxidação lipídica, além de danos oxidativos no DNA e proteínas. A peroxidação lipídica altera a fluidez das membranas, provocando menor seletividade no transporte iônico e na sinalização transmembrana, o que prejudica o transporte celular. O aumento da sensibilidade ao sódio encontrado na população idosa e deficiência de NO resultam em aumento do estresse oxidativo. Essas alterações associadas ao fenótipo das células musculares lisas da aorta modificado favorecem a vasoconstrição e diminuem a complacência arterial. A elasticidade arterial central é extremamente dependente da função da matriz proteica de elastina (FRANKLIN, 2008).

O estresse oxidativo provoca uma alteração dos lipídeos conhecida como peroxidação lipídica, além de danos oxidativos no DNA e proteínas. A peroxidação lipídica altera a fluidez das membranas, provocando menor seletividade no transporte iônico e na sinalização transmembrana, o que prejudica o transporte celular. O aumento da sensibilidade ao sódio encontrado na população idosa e deficiência de NO resultam em aumento do estresse oxidativo. Essas alterações associadas ao fenótipo das células musculares lisas da aorta modificado favorecem a vasoconstrição e diminuem a complacência arterial. (FRANKLIN, 2008).

A hipótese mais aceita atualmente postula que as DCV estejam agrupadas em duas categorias distintas. A primeira categoria estaria associada ao estresse oxidativo mitocondrial, que apresentam comumente mudanças pró-oxidativas no estado redox sistêmico. E a segunda categoria estaria associada com condições inflamatórias oxidativas (HALLIWELL & GUTTERIDGE 2007). Sendo assim, a presente tese objetivou revisar o

papel do estresse oxidativo como potencial marcador de risco na gênese das doenças cardiovasculares e suas implicações no processo de envelhecimento.

EPIDEMIOLOGIA DO ENVELHECIMENTO

O envelhecimento populacional é um fenômeno mundial. Caracterizado pela mudança do perfil etário de uma população, tem levado a importantes transformações sociais e nas condições de saúde. Essas alterações demográficas e epidemiológicas, relacionadas à maior utilização da tecnologia em saúde, avanço nas formas de tratamento, diminuição da mortalidade infantil, fecundidade e, posteriormente, redução na mortalidade acima de 60 anos, têm contribuído para o rápido aumento na proporção de idosos na população (WHO, 2019).

O envelhecimento pode ser definido como um processo que leva a uma diminuição da reserva fisiológica global, trazendo um aumento exponencial de vulnerabilidade a doenças. A interação entre alterações secundárias à idade e o maior tempo de exposição a fatores de risco para diversas doenças explicam a maior morbidade nas faixas etárias mais. A busca de conhecimentos que expliquem as diferenças entre o envelhecimento bem-sucedido, pautado na independência e autonomia, e o envelhecimento mal sucedido, permeado de incapacidades, é de importância vital em nossa sociedade contemporânea (MILLER, 2003).

Entre as doenças crônico-degenerativas, destaca-se o aumento da prevalência de doenças cardiovasculares. A idade é o principal fator de risco para estas doenças. Com o passar dos anos, é documentado espessamento e rigidez da parede arterial não relacionado à aterosclerose em indivíduos saudáveis. Estas alterações são o substrato para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares altamente prevalentes no envelhecimento (LAKATTA, 2003).

A rigidez arterial está relacionada à maior prevalência de hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipertrofia ventricular esquerda e aterosclerose. Além disso, observa-se uma alteração da regulação do tônus vascular, secundária a diminuição da produção de óxido nítrico, o que também contribui para piora da rigidez vascular (LAKATTA, 2003).

Da mesma forma, o envelhecimento cardíaco é substrato para muitas doenças. Com o avançar da idade, é observado o aumento da espessura da parede de ventrículo esquerdo em indivíduos sem HAS ou doença cardiovascular aparente. Isto ocorre porque, embora o número total de miócitos diminua, o aumento do tamanho das células musculares, causa a hipertrofia miocárdica. Esta também está relacionada ao índice de massa corpórea e ao sexo do indivíduo. O aumento da espessura da parede ventricular pode levar à insuficiência cardíaca. Observa-se também um aumento atrial esquerdo, secundário às alterações ventriculares, que elevam a pressão e o volume do átrio. A maior prevalência de fibrilação atrial e outras arritmias) atriais em idosos se deve a este motivo (LAKATTA, 2003; LEVY

et al., 1988).

O crescimento relativo da população idosa em relação ao seguimento mais jovem é um fator determinante na transição demográfica e pode ser observado na configuração das pirâmides etárias ao longo dos anos. A alteração da forma piramidal de base alargada e ápice pontiagudo para uma pirâmide etária de paredes menos inclinadas, estreitamento da base e aumento proporcional do topo reflete a mudança de um padrão de alta natalidade e mortalidade para outro com baixa natalidade e mortalidade (LEBRÃO, 2007).

Embora não ocorra da mesma forma em todas as populações, o estágio do processo de transição demográfica nos diferentes países pode ser observado pela análise do seu crescimento populacional e desenvolvimento socioeconômico (MURTIN, 2013). Nos poucos países que se encontram ainda na primeira fase da transição demográfica, o ritmo de crescimento populacional é acelerado, principalmente devido às altas taxas de natalidade e diminuição da mortalidade. A segunda fase é caracterizada pela redução da natalidade e do crescimento da população, iniciando uma importante mudança na estrutura etária dos países nesse estágio. Nas próximas etapas da transição demográfica, a principal transformação observada é o significativo envelhecimento da estrutura etária, reflexo da diminuição das taxas de natalidade e mortalidade (VASCONCELOS, 2012).

A Organização das Nações Unidas (2015) projeta que a população de idosos passará de 901 milhões para 1,4 bilhões em 2030, um crescimento estimado de 56% nos próximos 15 anos, atingindo cerca de 2 bilhões até o ano 2050, chegando a 20% da população mundial.

Em países desenvolvidos, a mudança do perfil demográfico da população se deu de forma lenta e gradativa. O desenvolvimento econômico desses países foi acompanhado pela diminuição proporcional da população nas faixas etárias mais baixas em relação à porção mais envelhecida, propiciando uma mudança bem definida no perfil da morbidade da população (WILMOTH, 2000).

Segundo estimativa da Organização Mundial de Saúde (OMS), a expectativa de vida após os 60 anos nas últimas duas décadas aumentou consistentemente. A expectativa de vida em anos nos países de alta renda aumentou em 1,6 para os homens e em 1,4 para as mulheres por década, em comparação com o aumento de 0,7 ano para os homens e 0,8 ano para as mulheres em países de baixa e média renda (MATHERS et al., 2015).

Projeções apontam para que em 2030 o Brasil já será o sexto maior país em número de idosos, totalizando mais de 41,5 milhões de indivíduos com 60 anos ou mais (SIMÕES, 2016).

O processo de transição epidemiológica, segundo Frenk et al. (1991), tem sido caracterizado pela substituição de boa parte das causas de morte de doenças

transmissíveis por doenças não transmissíveis e por causas externas, pela maior carga de morbimortalidade nos grupos mais idosos e pela maior importância da morbidade em relação à mortalidade.

Há uma correlação direta entre os processos de transição demográfica e a transição epidemiológica. Nas últimas décadas, o aumento da longevidade propicia um tempo maior de convívio com fatores de risco para doenças não transmissíveis que, por consequência, tornaram-se mais frequentes na população (CHAIMOWICS, 1997).

O aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis vem ocorrendo de maneira rápida também no Brasil nas últimas décadas (BARRETO et al., 2009), com destaque para as doenças cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes e doenças cerebrovasculares, afetando sobretudo idosos (GRUNDY, 2003).

Dados referentes aos reflexos da transição epidemiológica pela qual o Brasil vem passando, as doenças cardiovasculares são consideradas como a principal causa de morte no mundo (NAGHAVI et al., 2015).

Após a transição epidemiológica verificada em países de alta renda, os fatores de risco cardiovasculares têm sido cada vez mais associados a desvantagem econômica e a baixos níveis de escolaridade. Nesses países, a idade média do aparecimento das doenças cardiovasculares tem aumentado, transferindo a carga da doença para as idades mais avançadas. Outro dado importante diz respeito à redução da prevalência das doenças cardiovasculares em toda as faixas etárias. Como a prevalência é um produto da incidência e a duração, uma longa sobrevivência dos portadores de doenças crônicas tem um importante efeito sobre a carga dessa doença na população, em especial sobre os anos vividos com incapacidade e necessidade de cuidados (PRINCE et al., 2015).

Em relação às doenças cardiovasculares nos países de baixa e média renda, observa-se um aumento na carga das DCV, principalmente devido ao aumento da exposição aos fatores de risco para as doenças crônicas, relacionado ao rápido aumento da longevidade (WHO, 2014).

A morbidade por doenças cardiovasculares é também um aspecto importante em saúde pública. O aumento da sobrevivência dos indivíduos com algum tipo de doença crônica não transmissível, influenciado, especialmente, pelo avanço no tratamento das doenças e na tecnologia em saúde, tem aumentado o número de anos vividos entre idosos portadores de doenças crônicas. Nesse contexto, as doenças cardiovasculares, principalmente a doença isquêmica cardíaca e acidente vascular encefálico, apresentam as maiores prevalências nos anos de vida com alguma incapacidade em idosos (PRINCE et al., 2015).

Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), em 2013 a morbidade por doenças cardiovasculares na população adulta brasileira era de 4,2%, apresentando maior

prevalência nos grupos de maior idade na população, chegando a 11,4% entre os indivíduos de 60 anos e mais (THEME et al., 2015).

Alves (2013), apontou correlação quanto à distribuição espacial, relatando menor índice de óbito por DCV em bairros de melhores condições socioeconômicas e maiores taxas de morte pela doença naqueles menos desenvolvidos.

Da mesma maneira, Chaimowics (1997) também estabeleceu relação entre as diferenças locais, envolvendo aspectos como o desenvolvimento socioeconômico, com as diferentes características do processo de envelhecimento, destacando um estágio mais avançado de envelhecimento na região sudeste do Brasil devido ao seu maior desenvolvimento socioeconômico.

Nota-se, assim, a importância do uso de instrumentos que permitam estabelecer relações entre agravos de saúde e ambiente externo, possibilitando o estabelecimento de medidas de controle e planejamento de intervenções junto às áreas externas e populações mais expostas ao risco (GODOY et al., 2007).

As doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade entre idosos, grupo etário em rápido crescimento no país, o que reforça a importância de uma melhor compreensão dos fatores tanto individuais como do ambiente relacionados à morbidade e mortalidade por DCV na população idosa.

AÇÃO DO ÓXIDO NÍTRICO NO ESTRESSE OXIDATIVO

Nas últimas décadas, o papel dos Radicais Livres (RL) ou Espécies Ativas de Oxigênio (EAOs) ou espécies Reativas de oxigênio como em outras publicações pode surgir, estão intrinsecamente imiscuídos em processos fisiopatológicos relacionados a fatores de risco têm sido intensamente investigados. Essa terminologia, Estresse oxidativo, refere-se a uma situação na qual existe um aumento sustentado na concentração, em estado estacionário, dessas espécies ativas de oxigênio, acima de seus níveis fisiológicos e, perde-se a homeostase fica, portanto, sem o devido balanço das substâncias antioxidantes. Inicialmente, o estresse oxidativo pode resultar de uma situação em que ocorra uma diminuição nos níveis das defesas antioxidantes, um aumento na velocidade de produção das espécies ativas de oxigênio, ou de ambos os casos. O consumo de oxigênio pelos organismos aeróbios está intimamente ligado à otimização da extração de energia dos diversos substratos energéticos. Seu alto potencial oxidante pode ser verificado pela comparação da eficiência com que ocorrem as reações do metabolismo aeróbio (SIES, 1991).

A redução completa de uma molécula de oxigênio à água requer quatro elétrons, é uma reação chamada redução tetra eletrônica, que evita as reações intermediárias e ocorre durante cadeia respiratória acoplada à fosforilação oxidativa, pelo sistema citocromo oxidase, pelo ciclo de Krebs o qual forma o ATP (GUYTON, 2002). Neste caso então temos que o Radical livre é, portanto, uma estrutura química que mostra em seu formato, um ou mais elétrons desemparelhados em seu orbital externo, mesmo assim, embora tendo essa instabilidade, continua capaz de existir independentemente.

A molécula de oxigênio, em seu estado natural, é um bi radical que apresenta dois elétrons desemparelhados, sendo um bom agente oxidante, que é capaz de oxidar outros átomos ou moléculas, aceitando um par de elétrons. Este processo de transferência de elétrons, ou a absorção de energia, pode gerar espécies ativas de oxigênio (EAO) os radicais livres (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007).

A abstração de átomos de hidrogênio de um ácido graxo poli-insaturado, acaba levando à formação de um dieno conjugado por um rearranjo molecular. Esta molécula pode sofrer o ataque de oxigênio, formando um radical peroxil. Este radical pode então, continuar o ciclo de lipoperoxidação através da abstração de átomos de hidrogênio de cadeias poliinsaturadas próximas, transformando-se em um peróxido lipídico. Ao mesmo tempo, quando o $ROO\cdot$ abstrai o átomo de hidrogênio das cadeias adjacentes, forma-se um peróxido lipídico (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007).

Furchogott e Zawadzki (1980), demonstraram que o relaxamento vascular induzido

por acetilcolina foi dependente da presença do endotélio, e evidenciaram que este efeito foi mediado por um fator humoral lábil, mais tarde conhecido como fator de relaxamento dependente do endotélio (EDRF). Em 1987 foi demonstrado que esse fator de relaxamento derivado do endotélio era um radical livre, o óxido nítrico (NO). Palmer et al (1987) sugeriu que EDRF e óxido nítrico eram indistinguíveis na atividade biológica, estabilidade química e susceptibilidade à inibidores ou potencialização e que ambos tinham sua ação inibida pela hemoglobina e potencializada por superóxido dismutase. O NO é uma molécula paramagnética, possui um elétron desemparelhado em seu orbital externo, altamente lipofílico, sintetizado pelas células endoteliais, macrófagos e certo grupo de neurônios do cérebro promovendo o relaxamento do músculo liso o que provoca o relaxamento da musculatura endotelial.

O óxido nítrico (NO) é um radical livre, gasoso, inorgânico, incolor, que possui sete elétrons do nitrogênio e oito do oxigênio, tendo, portanto, um elétron desemparelhado. Até meados da década de 1980, o NO era considerado apenas membro de uma família de poluentes ambientais indesejáveis e carcinógenos potenciais. Há muitos anos sabe-se que a resposta vasodilatadora produzida por vários agentes farmacológicos é mediada por uma substância produzida nas células endoteliais, substância essa denominada até pouco tempo de EDRF (endothelium derived relaxant factor) ou fator relaxante derivado do endotélio (MONCADA, 1991). Atualmente, o NO constitui um dos mais importantes mediadores de processos intracelulares e extracelulares. Este radical é produzido a partir da L-arginina, por uma reação mediada pela enzima NO-sintase constitutiva (c-NOS) e induzível (i-NOS). O NO apresenta um papel dúbio, às vezes benéfico, outras vezes prejudicial ao organismo (IGNARO, 1990). O óxido nítrico (NO) representa, por intermédio de sua influência sobre o endotélio e as plaquetas, um importante papel na regulação da homeostase vascular. Este gás de meia-vida curta é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina, pela enzima NO sintase (NOS), levando à produção de guanosina monofosfato cíclica (GMPc) (IGNARRO, 1990).

A superprodução de NO em condições inflamatórias pode ser convertido em espécies reativas de nitrogênio (ERN) como o peroxinitrito (ONOO⁻) potencializando os danos inflamatórios. Estudos bioquímicos demonstraram que as ERN oxidam diversas classes de lipídeos formando malondialdeído, dienos conjugados, peróxidos lipídicos e hidróxidos lipídicos (PALMER et al, 1987).

O LDL é o maior transportador de colesterol plasmático, essa lipoproteína parece estar mais fortemente ligada ao processo de aterosclerose. Ao sofrer modificação oxidativa causada por espécies reativas de oxigênio (EROs), migram para o espaço subendotelial e levam à formação de células espumosas na camada íntima. Como resposta inflamatória, o

LDL oxidado (LDL-ox) leva à ativação dos monócitos por quimiotaxia, que são transformados em macrófagos no espaço subendotelial. O LDL-ox possui grande afinidade pelo receptor *scavenger* do macrófago. Conforme os macrófagos continuam a fagocitar e processar os lipídios, vão se formando placas compostas especialmente de lipídios e tecido fibroso que formam os ateromas. Esses podem obstruir o lúmen arterial e diminuir o seu potencial elástico, afetando a função endotelial (STOCKER, 2004; STEINBERG, 1987).

O estresse oxidativo provoca uma alteração dos lipídeos conhecida como peroxidação lipídica, além de danos oxidativos no DNA e proteínas. A peroxidação lipídica altera a fluidez das membranas, provocando menor seletividade no transporte iônico e na sinalização transmembrana, o que prejudica o transporte celular. O aumento da sensibilidade ao sódio encontrado na população idosa e a deficiência de NO resultam em aumento do estresse oxidativo. Essas alterações associadas ao fenótipo das células musculares lisas da aorta modificadas favorecem a vasoconstrição e diminuem a complacência arterial. A elasticidade arterial central é extremamente dependente da função da matriz proteica de elastina (FRANKLIN, 2008).

Apesar dessa estabilidade, o acúmulo cíclico de estresse de mais de 2 bilhões de expansões aórticas que comumente ocorrem até a sexta década de vida favorece fraturas e desarranjos da elastina que levam a mudanças estruturais da matriz extracelular com proliferação de colágeno e deposição de cálcio. O processo patológico, classicamente denominado arteriosclerose, resulta em aumento da rigidez arterial da parede aórtica independente da pressão arterial. A resistência vascular periférica está caracteristicamente elevada na hipertensão em decorrência de alterações na estrutura, nas propriedades mecânicas e na função das pequenas artérias (OPARIL, 2003).

A pressão arterial sistólica e a pressão de pulso aumentam com a idade principalmente devido à redução da elasticidade das grandes artérias. A importância fundamental da deficiência de NO na hipertensão sistólica isolada (HSI) é suportada pela habilidade dos doadores de óxido nítrico, como os nitratos e derivados, em aumentar a complacência e a distensibilidade arterial e reduzir a pressão sistólica sem diminuir a pressão diastólica. O aumento da rigidez arterial também contribui para alargar a pressão de pulso, comumente observada em indivíduos idosos, por elevação na velocidade de onda de pulso. A cada ejeção de sangue pelo ventrículo esquerdo, a onda de pressão (pulso) é gerada e trafega do coração à periferia com uma velocidade finita que depende das propriedades elásticas das artérias condutoras. A onda de pulso é então refletida em qualquer ponto de descontinuidade no leito arterial e retorna à aorta e ventrículo esquerdo (FRANKLIN, 2008).

Embora a sua associação não seja muito frequente, têm surgido dados que mostram

mudanças no sistema da enzima Óxido Nítrico Sintase Induzível (iNOS) relacionadas com a DCV, parecendo que o NO pode estar relacionado com muitos dos mecanismos patológicos. Acreditava-se que a calcificação dos vasos era um processo irreversível e um resultado do envelhecimento. Contudo, sabe-se agora que o depósito de cálcio é um processo ativamente regulado que está ativamente envolvida na reciclagem de cálcio (SCHURGERS, 2008).

O papel do óxido nítrico na função cardiovascular tornou-se importante após a localização das isoformas no tecido cardíaco e nervoso exercendo influência na região ventrolateral rostral medular importante na modulação da função cardiovascular. o óxido nítrico (NO) é uma molécula paramagnética, possui um elétron desemparelhado em seu orbital externo, altamente lipofílico, sintetizado pelas células endoteliais, macrófagos e certo grupo de neurônios do cérebro formado a partir da L-arginina exercendo um papel fundamental na regulação da pressão arterial, na inibição da agregação plaquetária e na gênese da aterosclerose (IGNARO, 1990; MONCADA, 1991).

Outra abordagem dentro da área de nutrição bastante estudada no tratamento das DCV é a suplementação alimentar pelo uso de vitaminas e aminoácidos. Particularmente, a L-arginina tem sido bastante usada por diversos grupos de investigadores, uma vez que esse aminoácido é a molécula precursora para a síntese do NO, e como grande parte dos comprometimentos do sistema cardiovascular e endócrino-metabólico está diretamente ligada à produção de óxido nítrico e/ou sua biodisponibilidade, sua utilização como terapêutica coadjuvante tem sido muito empregada no controle de doenças como hipertensão arterial, doença arterial coronariana, diabetes mellitus e aterosclerose (BÖRGER, 2005). Assim, o esclarecimento dos mecanismos celulares mais adequado que controlem ou aumentem a disponibilidade de NO podem contribuir para a diminuição dos níveis de hipertensão arterial, bem como, diabetes e obesidade, e promover a melhora da qualidade de vida dos pacientes (MEDEIROS, et al. 2000). Estudos demonstram que a suplementação de L-arginina, similar ao exercício físico, pode atuar tanto na prevenção primária como na prevenção secundária da história natural das DCV.

As células cardíacas também são capazes de expressar a enzima eNOS e nesse sentido, a formação de NO nos miócitos tem uma função específica que é amplamente estudada. Aponta-se que o NO exerce função no controle da frequência e contração cardíaca e protegendo os miócitos de morte isquêmica. Estudos mais recentes verificaram a presença de óxido nítrico sintase neuronal (nNOS) nos estoques de Ca^{2+} das células cardíacas, no nervo vago, na inervação simpática e nas regiões do controle autonômico sugerindo assim que esta isoforma tenha um papel importante ainda não demonstrado no controle e excitabilidade cardíaca. A lesão do endotélio vascular prejudica a vasodilatação e esta lesão

pode estar associada com fatores de riscos para doenças vasculares, como na obstrução coronariana, lesão cardíaca crônica, e diabetes tipo 2 (SEARS, 2004).

A importância morfofuncional do NO produzido pelo endotélio é demonstrada quando a concentração de N-monometil-L-arginina (L-NMMA), um antagonista da L-arginina, é aumentada, inibindo a síntese de NO pela competição com a L-arginina. O composto L-NMMA promove elevação da pressão sanguínea, aumento da parede do vaso (hipertrofia/hiperplasia), formação de trombos e placas de ateroma, mostrando a importância dessa simples molécula no controle dos sistemas orgânicos. (MONCADA,1991).

Diversas doenças, como a aterosclerose e a hipertensão arterial, apresentam em sua gênese as alterações na função endotelial. Assim, a disfunção endotelial, caracterizada por menor produção e/ou biodisponibilidade de NO, é um dos fatores que contribuem para o aparecimento das DCV (LIN, 2008).

As evidências científicas sugerem que o estresse oxidativo desempenha um papel chave no aparecimento de doenças crônicas, tais como as DCV. Por esse motivo, tem sido sugerido que o estresse oxidativo pode ser um evento primário e desencadeador das DCV e não um evento subsequente.

DIAGNÓSTICO E FATORES DE RISCO

Em geral, após os 60 anos, a queda na pressão diastólica e o rápido alargamento da pressão de pulso se tornam indicadores de enrijecimento arterial. O aumento da rigidez arterial central e a amplitude da onda de pulso se tornam os fatores hemodinâmicos dominantes em ambos os indivíduos mesmo os normotensos e hipertensos. Entretanto, a rigidez arterial (medida pela velocidade de onda de pulso carótida-femoral) atinge e excede a rigidez arterial periférica (medida pela velocidade de onda de pulso carótida braquial). Assim, a impedância nos sítios de reflexão proximais promove a redução da reflexão e, dessa forma, o aumento da transmissão da pulsação distalmente, com o resultante aumento na pressão de pulso braquial. A combinação da redução da reflexão proximal e a transmissão de sítios distais resultam em estabilização do aumento da pressão central após os 60 anos (MITCHEL, 2003).

Com a idade ocorrem alterações na anatomia, fisiologia e nos conceitos de normalidade cardiovascular atribuídos à população mais jovem mesmo na ausência de doenças, como: a diminuição da elasticidade das artérias, comprometimento da condução do estímulo elétrico e diminuição da distensibilidade do coração, que, em alguns casos, podem causar arritmias, além de redução na função adaptativa da pressão, diminuindo a adaptação postural (WAJNGARTEN et al., 2020).

A insuficiência cardíaca (IC) é uma causa frequente de incapacidade e de mortalidade no indivíduo idoso. O estudo de Framingham mostrou que a prevalência de IC aumenta, progressivamente, de 1% entre os 50 e 59 anos, para 10% nos indivíduos com mais de 80 anos (KANNEL, 1991).

Dougherty e col (1984) mostraram que outras afecções podem determinar alteração do enchimento ventricular diastólico, condicionando uma redução do débito cardíaco (DC), ainda que a contratilidade e a função sistólica ventricular permaneçam normais. Posteriormente, estudos em portadores de IC mostraram que a prevalência de disfunção diastólica varia de 30% a 40%.

Olivetti (1991) através de análise morfológica em corações de idosos sem cardiopatia, demonstraram redução do número de fibras miocárdicas e aumento de volume das remanescentes, resultando muitas vezes em hipertrofia ventricular.

O colágeno é a proteína predominante na matriz extracelular do miocárdio, estando a rigidez da parede ventricular relacionada diretamente à sua quantidade. Ele constitui um sistema complexo de feixes de fibras e fibrilas que funcionariam como amarras interconectando miócitos adjacentes, miócitos a capilares e formando redes tridimensionais que envolvem miócitos, isoladamente, e em grupos (BORG, 1981).

Os fatores que influenciam a hipertrofia também estimulam a formação do colágeno. Por outro lado, processos que determinam destruição das fibras musculares, como isquemia e inflamação, também causam aumento do colágeno (CARVALHO, 1997).

No envelhecimento, observa-se aumento da densidade e do diâmetro transversal das fibrilas associado ao. Durante o envelhecimento, verifica-se aumento da densidade das fibras, acompanhado de alterações morfológicas, observando-se que as fibras elásticas tornam-se mais espessas e com contornos irregulares das ligações cruzadas entre suas moléculas (EGHBALI, 1990).

O desenvolvimento da doença arteriosclerótica acontece, desde o vaso em estado saudável, influenciado por fatores de risco, determinantes genéticos e modificadores ambientais, passando por uma fase intermediária de aterosclerose até à fase clínica da doença cardiovascular. A fase intermédia da aterosclerose subclínica pode ser caracterizada pelo estudo do coração, rim e vasos sanguíneos (artérias) utilizando marcadores de lesão subclínica de órgão. (MANCIA, 2009).

A sua identificação é necessária na medida em que as lesões de órgão alvo são um componente importante da estratificação de risco cardiovascular global e, por isso, pode ajudar a tomar decisões sobre a necessidade de instituir terapêutica médica em prevenção primária (GRAHAM, 2007).

Para a caracterização estrutural e funcional dos vasos sanguíneos existem técnicas não invasivas: o Ecodoppler das artérias carótidas para estudo da relação da espessura íntima-média (IMT) e das características da placa; o índice tornozelo-braço para detectar doença arterial periférica assintomática. Nos últimos anos, o aumento do interesse pela pressão arterial sistólica e pressão do pulso como preditores de eventos cardiovasculares estimulou o desenvolvimento de técnicas para medir a rigidez arterial (GIANNATTAZIO, 2012; FERINGA, 2006).

O enfoque dado à pressão arterial foi alargado também para a rigidez e ao envelhecimento vascular e depois à disfunção endotelial, que deram origem ao conceito de proteção vascular. Uma das técnicas para estudar a rigidez arterial, a maior determinante do aumento da hipertensão sistólica isolada em relação com o fenómeno da onda reflexa e da pressão do pulso, é a medição da velocidade da onda de pulso (VOP) (ROCHA, 2011).

Contudo, a grande questão é saber se uma medida simples da rigidez arterial, a VOP, perante a estimativa de risco baseada nos fatores de risco, acrescenta algum benefício na estratificação de risco, ou seja, se é um preditor independente de eventos cardiovasculares e, portanto, útil na prática clínica. (BARROSO, 2020; ROCHA, 2011).

O tempo para que a onda seja refletida, depende tanto nas propriedades elásticas quanto no comprimento das artérias condutoras. Em idosos, particularmente se hipertensos,

a velocidade da onda de pulso está muito aumentada, devido ao enrijecimento arterial central. Nessa velocidade, a onda refletida atinge a válvula aórtica antes de seu fechamento, aumentando a pressão sistólica, a pressão de pulso e a pós carga, além de diminuir a pressão diastólica, em alguns casos comprometendo a perfusão coronariana. A elevação na pressão arterial sistólica aumenta as necessidades do metabolismo cardíaco e predispõe à hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e insuficiência cardíaca (OPARIL, 2003).

A hipertensão arterial é afecção que cursa com aumento de rigidez arterial, hipertrofia ventricular esquerda e aterosclerose sendo relacionada ainda a maior risco de acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio. Com o envelhecimento, a pressão arterial sistólica torna-se um problema mais significativa, resultante do enrijecimento progressivo e da perda de complacência das grandes artérias. Em torno de 65% dos indivíduos acima dos 60 anos apresentam HA, e deve-se considerar a transição epidemiológica que o Brasil vem sofrendo, com um número ainda maior de idosos (≥ 60 anos) nas próximas décadas, o que acarretará um incremento substancial da prevalência de HA e de suas complicações (MENNI et al 2013; SINGH et al., 2012). Análise de 449 indivíduos normotensos ou hipertensos não tratados com idade média de 63 anos concluiu que a velocidade de onda de pulso é fator de risco independente ao aumento da pressão arterial sistólica e à incidência de hipertensão (NAJJAR, 2008). O estudo de Framingham, ao avaliar indivíduos entre 50 e 79 anos sem evidência de doença coronariana e na ausência do uso de anti-hipertensivos, mostrou que o aumento na pressão de pulso correlacionou-se melhor com risco cardiovascular que as pressões sistólica e diastólica (FRANKLIN, 2008).

Através do Escore de Framingham, é possível calcular o risco de um indivíduo apresentar algum tipo de evento cardiovascular nos próximos 10 anos, sendo que determina três categorias gerais: baixo, médio e alto risco.

Por fim, um estudo clássico demonstrou correlação direta entre a quantidade de sal habitualmente ingerida e a elevação da pressão arterial com a idade, havendo aumento discreto ou mesmo ausência de elevação da pressão arterial nas comunidades com baixa ingestão salina (INTERSALT, 1988).

Um primeiro consenso sobre aspectos metodológicos e aplicações clínicas da rigidez arterial foi obtido em 2006, onde se justificou a medição da VOP, porque é simples e suficientemente válida para se utilizar como um procedimento diagnóstico na clínica (BLACHER, 1999; LAURENT, 2006).

Posteriormente, os resultados de outros estudos reforçaram a evidência científica e aumentaram o interesse pela avaliação da rigidez arterial. Embora as pontuações de risco sejam ferramentas valiosas para estratégias preventivas adaptadas, existe uma lacuna significativa entre as taxas de eventos previstos e reais. Ferramentas adicionais para

estratificar ainda mais o risco de pacientes em um nível individual são os biomarcadores. (VLACHOUPOULOS, 2015) que são basicamente a VOP, o ITB e o doppler de carótidas. Todos eles relacionados à avaliação dado envelhecimento vascular utilizando métodos de avaliação de elasticidade das artérias isso de forma ambulatorial sem nada invasivo, portanto, de fácil manejo e de fácil reprodutibilidade. (BARROSO, 2020).

O ecocardiograma é exame primordial na avaliação cardiológica do paciente.. Nesse exame tão completo, de fácil execução e não invasivo, temos a avaliação pelo doppler pulsado e pelo doppler tecidual da função diastólica ou avaliação do relaxamento do musculo cardíaco. (NISHIMURA, 1989).

A globalização e a urbanização resultaram em mudanças substanciais na alimentação, com a crescente oferta de alimentos industrializados (ricos em gorduras, açúcares e sódio), facilidade de acesso a alimentos caloricamente densos e de baixo custo e redução generalizada da atividade física (SCHRAMM, 2004; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Alguns dos piores fatores de risco para o aparecimento das doenças cardiovasculares (DVCs) que foram descobertos desde o estudo da cidade de Framingham, destacam-se o fumo, a hipertensão arterial, as dislipidemias e a presença da doença aterosclerótica, e o diabetes mellitus (SIMÃO et al., 2014). A obesidade e a inatividade física foram positivamente associadas com o risco de desenvolver DVC, constituindo-se nos fatores de risco também significativos (GRUNDY, 1998).

O estudo Interhearth mostrou 9 fatores de risco para DCV em 52 países com 15 mil indivíduos recém após o primeiro infarto do miocárdio. O estudo demonstrou que os fatores de risco e de proteção são os mesmos nas diferentes nações, embora a frequência de cada fator possa variar. Estima-se que nove deles respondam por cerca de 90% do risco de desenvolver doenças cardiovasculares, razão por que sua modificação agressiva poderia reduzir significativamente a ocorrência de infarto agudo do miocárdio. Entre eles a hipertensão, o diabetes, a dislipidemia, o tabagismo eram as mais fortemente correlacionadas.

Da mesma forma, o National Cholesterol Education Program (NCEP), a American Heart Association (AHA), a Sociedade Europeia de Cardiologia e a Sociedade Brasileira de Cardiologia têm assinalado a fundamental implicação da obesidade, da dieta e da inatividade física no risco cardiovascular (SIMÃO et al., 2014; KRAUSS, 2000).

A predisposição genética e os fatores ambientais também podem contribuir para simultaneidade desses fatores, em indivíduos com estilo de vida pouco saudável. estes fatores contribuem para o elevado número de mortes, hospitalizações e incapacidades na população adulta identificado na última década. no entanto, dentro da questão mais ampla

da promoção da saúde, esses fatores de risco podem ser considerados como respostas às condições de vida adversas, e as ações devem incluir a criação de ambientes favoráveis à melhora do estilo de vida e conseqüentemente da saúde como um todo. considerando -se que grande parte dos fatores de risco é passível de modificação, investir em ações de promoção e prevenção para mudanças no estilo de vida (mev) que aumentem a qualidade e a expectativa de vida se faz imprescindível (WHO, 2009).

ANTIOXIDANTES: TRATAMENTOS PROMISSORES

Evidências científicas robustas, já há algumas décadas, vêm demonstrando que muitas doenças crônicas poderiam ser evitáveis pelo estilo de vida regrado. Como fatores de risco e doenças subsequentes podem ter início precoce até mesmo na tenra infância, esforços em promoção da saúde e prevenção de doenças são imperativos para adiar a mortalidade, melhorando a qualidade de vida e diminuindo o peso econômico no sistema de saúde (SCHUSTER, 2015).

Por isso percebe-se também alta prevalência de doenças cardiovasculares, preveníveis em populações de classe mais baixa e com menos estudo e menor acesso tanto a informação quanto a saúde e a educação para compreender a importância da prevenção pela melhora dos hábitos. Estilo de vida saudável é sabidamente um dos pilares para a prevenção da DCV e a intervenção nutricional, exerce importante papel na prevenção e tratamento da dislipidemia, obesidade, hipertensão arterial, diabetes mellitus e síndrome metabólica (SCHUSTER, 2015).

Estudos experimentais sugerem um papel fundamental do estresse oxidativo na aterogênese; danos mediados por radicais livres induzem alterações oxidativas nas partículas de colesterol de baixa densidade que iniciam e promovem alterações ateroscleróticas. Este processo pode ser prevenido ou revertido através da utilização de antioxidantes (VERMERRIS, 2006).

Estudos observacionais demonstraram uma associação inversa entre a ingestão de antioxidantes e eventos cardiovasculares, mas ensaios clínicos randomizados não demonstraram qualquer benefício dos antioxidantes na prevenção de eventos cardiovasculares. (MANACH, 2004). Embora o plano alimentar ideal deva ser individualizado, certos fatores dietéticos que são benéficos para a perda e manutenção de peso, bem como para a redução do risco cardiovascular e diabetes mellitus tipo 2 devem ser recomendados para todos os indivíduos, como sendo estratégia universal de prevenção primária. O consumo elevado de alimentos e suplementos ricos em antioxidantes, incluindo frutas e verduras, bem como a ingestão de alimentos ricos em gorduras insaturadas, proteínas, sobretudo de fontes vegetais ou animais magros, a utilização equilibrada de carboidratos complexos e baixa ingestão de gordura saturada e trans, em combinação com a prática de exercício regular, é benéfica para a prevenção e controle das condições citadas (SCHUSTER, 2015).

O consumo de quantidades adequadas de vitaminas e minerais na maioria das vezes, é insuficiente na população geral. Sabe-se que essa condição pode atingir diferentes faixas etárias e sexos, mas que a questão financeira como já citada acima pode ser um

fator agravante. Sabemos ser crescente a importância da alimentação e suplementação adequada, especialmente nos grupos de risco (LOPES, 2005).

As deficiências nutricionais também podem se instalar na população sem doenças prévias ou fatores de risco citados, população considerada saudável, principalmente em razão da má alimentação, dietas restritivas e outros fatores ambientais como o estresse, fumo, consumo de álcool, excesso de açúcares e medicamentos, que podem aumentar a utilização e/ou a perda de nutrientes pelo organismo (HUSKISSON, 2007).

As vitaminas e minerais podem desempenhar importantes funções no metabolismo humano, sendo elementos essenciais para a manutenção da boa saúde. Desta forma, a ingestão inadequada desses nutrientes, não raro, pode ocasionar um estado de carência nutricional, sendo conhecidas diversas patologias decorrentes dessa situação (MORATO, 2008). As recomendações nutricionais são elaboradas na intenção de prevenir o surgimento de manifestações de deficiência, sustentando adequadamente a saúde e o bom estado nutricional sem qualquer efeito adverso, risco de inadequação ou ingestão excessiva de algum nutriente. Nestes casos o uso de suplementos seria o ideal exatamente para suplementar o que falta na dieta e então balancear o aporte de nutrientes. O consumo de suplementos vitamínicos ou minerais é amplamente difundido em diversos países, sendo esses utilizados como auxiliares em tratamentos nutricionais. O reconhecimento de sinais causados por deficiência ou excesso é fundamental para o tratamento precoce destas situações (HUSKISSON, 2007).

Os suplementos são capazes de fornecer fontes concentradas de nutrientes (vitaminas e/ou minerais) ou outras substâncias que têm efeito nutricional ou fisiológico, sozinhos ou combinados, podendo ser comprados em doses formuladas e feitos para serem usados em pequenas quantidades dosadas. O consumo regular adequado às necessidades individuais atuará de forma profilática, evitando surgimento de diferentes doenças ocasionadas por carências de vitaminas e minerais (COMINETTI, 2013).

O cálcio sendo percebido como necessário para crianças e para idosos, devido a formação óssea, mas, também é visto como vilão pelos cardiologistas, quanto as placas de ateroma e em doença arterial coronariana, pois a presença de cálcio nas artérias pode calcificar as placas de ateroma, trazendo a possibilidade maior de infarto (WANG, 2008).

O LDL é o maior transportador de colesterol plasmático, essa lipoproteína parece estar mais fortemente ligada ao processo de aterosclerose. Ao sofrer modificação oxidativa causada por espécies reativas de oxigênio (EROs), migram para o espaço subendotelial e levam à formação de células espumosas na camada íntima. Como resposta inflamatória, o LDL oxidado (LDL-ox) leva à ativação dos monócitos por quimiotaxia, que são transformados em macrófagos no espaço subendotelial. O LDL-ox possui grande afinidade pelo receptor

scavenger do macrófago. Conforme os macrófagos continuam a fagocitar e processar os lipídios, vão se formando placas compostas especialmente de lipídios e tecido fibroso que formam os ateromas. Esses podem obstruir o lúmen arterial e diminuir o seu potencial elástico, afetando a função endotelial (STOCKER, 2004; STEINBERG, 1987).

A parede vascular possui vários sistemas de enzimas produtoras de espécies reativas de oxigênio (ERO), dentre eles o NADPH oxidase, xantina oxidase, enzimas da cadeia respiratória mitocondrial, e uma disfunção na óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). Em situações fisiológicas, a eNOS produz óxido nítrico, que exerce função vasoprotetora no endotélio. Porém, em situação de patologia, esta enzima pode tornar-se disfuncional, produzindo ERO. O resveratrol, como polifenol, age como sequestrador de uma série de oxidantes como radical hidroxila, peróxido de hidrogênio e peroxinitrito. A suplementação de resveratrol se mostrou segura para a população idosa e benéfica principalmente para a função endotelial em diferentes populações, tendo efeito positivo também sobre o perfil glicêmico de pacientes com resistência insulínica e a inflamação (XIA, 2017).

Alguns estudos apontam alguns alimentos com ação antioxidante. Antioxidantes são substâncias que reduzem, retardam ou previnem os efeitos deletérios dos radicais e das EROs. O sistema de defesa antioxidante está dividido em enzimático e não enzimático. Os antioxidantes enzimáticos incluem superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona peroxidase (GPx). Entre os antioxidantes não enzimáticos (principalmente provenientes da alimentação), encontram-se as vitaminas A, C e E, os tióis e outros. Com o propósito de analisar globalmente a quantidade dos diversos marcadores antioxidantes não enzimáticos, tem sido utilizada a mensuração da capacidade antioxidante total (SHAN, 1990; HALLIWELL, 1988).

Populações com dietas ricas em substâncias antioxidantes apresentam baixa incidência de aterosclerose coronária, já que os antioxidantes aumentam a resistência da LDL à oxidação e vêm sendo associados com a redução de risco para coronariopatias⁵. Acredita-se que os antioxidantes são os principais responsáveis pelos efeitos benéficos do consumo diário das frutas e verduras (SHAN, 1990).

A ação protetora dos flavonóides inclui a ação anti-inflamatória, indicada pela redução dos níveis de fator de necrose tumoral do tipo alfa (TNF- α), e a inibição da calcificação vascular patológica, revelada por estudos que mostraram a diminuição da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas (CANNELL, 2008).

A menaquinona (MK), também conhecida como vitamina K₂, forma uma parte essencial da cadeia de transferência de elétrons em microrganismos que usam a respiração para energizar a célula. O cofator metabólico K₂, por sua vez, é encontrado principalmente em queijos e em grãos de soja fermentada (nattō). Existem relatos sobre a produção de

menaquinona por bactérias do trato gastrointestinal humano e sua utilização como cofator em uma série de reações bioquímicas de oxirredução (SCHWALFENBERG, 2017).

Estudos com resveratrol se intensificaram a partir do chamado “paradoxo francês”, quando pesquisadores observaram uma baixa incidência de doenças cardiovasculares entre a população francesa, apesar da dieta rica em colesterol e gorduras saturadas (SIEMANN, 1992). O calcitriol conhecido popularmente como vitamina D₃, desempenha papel principal na regulação do metabolismo do cálcio, por aumentar a absorção intestinal desse mineral e mobilizá-lo adequadamente para o osso. O mecanismo pelo qual o calcitriol reduz o número de fraturas está provavelmente relacionado com a prevenção de quedas, por meio do fortalecimento do músculo esquelético e da melhora do equilíbrio postural e dinâmico (BALLEGOOIJEN, 2017). O calcitriol apresenta efeitos antioxidantes tendo em vista a diminuição ou a supressão do estresse oxidativo, pois induz a produção de superóxido dismutase, uma enzima importante na proteção contra efeitos lesivos das espécies de oxigênio. Foi demonstrado, o envolvimento do calcitriol na proteção ao estresse oxidativo em um estudo com células endoteliais da veia umbilical humana causado por H₂O₂, enquanto outra parte não foi exposta a vitamina D. O grupo de células tratado com a vitamina D₃ foi protegido desse estresse oxidativo mediado por ânion superóxido. Além disso, foi observado que a apoptose mediada pela ativação da cascata foi inibida e reduziu disfunção e lesão endoteliais causadas pelo estresse oxidativo (POLIDORO, 2013).

Do ponto de vista da saúde cardiovascular, sabe-se que a presença de calcificação vascular, tanto da camada íntima vascular (na placa aterosclerótica) quanto da camada média da musculatura vascular, atrapalha diminuindo fortemente a capacidade de relaxamento da parede dos vasos. De qualquer forma são substâncias que associadas mostram-se sinérgicas em seus efeitos. O envolvimento amplo e pleiotrópico do calcitriol e menaquinona na homeostase do cálcio e na saúde óssea e cardiovascular, com as contribuições de ambas para a redução da morbidade e mortalidade prematura, tem implicações significativas para a saúde pública. Ambos os nutrientes são seguros para uso, prontamente disponíveis e relativamente baratos. A considerável sobreposição metabólica e a provável sinergia de benefícios tornam esses dois nutrientes ferramentas poderosas para melhorar a saúde pública (KIDD, 2010; BALLEGOOIJEN, 2017).

Em um estudo envolvendo indivíduos saudáveis, a administração de L-arginina pelo período de um mês aumentou a produção de NO e diminuiu a adesão de monócitos nas células endoteliais. Avaliando a adição de L-arginina a uma refeição rica em gordura, observou-se diminuição da lipídemia pós-prandial, demonstrando o efeito protetor contra o desenvolvimento de aterosclerose, e conseqüentemente, menor risco cardiovascular com a suplementação do aminoácido elencado acima (LIN, 2008; MARCHESI, 2001).

Poucos estudos avaliaram os efeitos da suplementação de L-arginina nas DCV metabólicas. A maioria dos trabalhos existentes apontam que a combinação entre o treinamento de exercícios físicos e a suplementação de L-arginina não promovem maiores benefícios (LUCOTTI, 2006). Por outro lado, estudos avaliando pacientes com insuficiência cardíaca crônica mostram que a suplementação com L-arginina melhora a tolerância ao exercício físico. Assim, sugere-se que a relação entre a suplementação de L-arginina e o exercício é eficaz em indivíduos saudáveis e com DCV (SCHAEFER, 2004).

A suplementação de L-arginina promove a liberação e aumento da biodisponibilidade de NO em vários tecidos cardíacos. Esse efeito parece ocorrer por dois mecanismos. No primeiro, ocorre um aumento da atividade da eNOS no endotélio vascular coronariano. No segundo, verifica-se o aumento dos níveis de NO permitindo que as áreas de controle autonômico cardíaco tenham maior sensibilidade as alterações da pressão arterial e fluxo sanguíneo (GREEN et al., 2004).

Em um estudo envolvendo indivíduos saudáveis, a administração de L-arginina pelo período de um mês aumentou a produção de NO e diminuiu a adesão de monócitos nas células endoteliais. Avaliando a adição de L-arginina a uma refeição rica em gordura, observou-se diminuição da lipemia pós-prandial, demonstrando o efeito protetor contra o desenvolvimento de aterosclerose, e conseqüentemente, menor risco cardiovascular com a suplementação do aminoácido elencado acima (LIN, 2008; MARCHESI, 2001).

Segundo Palloshi (2004), a suplementação oral de L-arginina, com 6g diárias por quatro semanas, melhorou a classe da angina, diminuiu a pressão arterial sistólica e aumentou o fluxo sanguíneo local no antebraço em pacientes hipertensos de meia idade. Hurson (1995), avaliou idosos saudáveis demonstrou que a suplementação de L-arginina, 17g diários por 2 semanas, diminuiu o colesterol total e proporcionou redução do colesterol LDL, sugerindo que a suplementação deste aminoácido pode ser usada para a diminuição ou proteção contra a aterosclerose.

Woodman (2005), corrobora com Palloshi (2004) que, o exercício físico aumenta a pressão que o sangue exerce sobre a parede vascular e a força de cisalhamento, sob as células endoteliais com a sua capacidade de estimular a síntese de células endoteliais e aumentar a expressão e atividade das enzimas antioxidantes e reduzir o estresse oxidativo. No entanto, o excesso de L-arginina está ligado a riscos, principalmente quando há uma infusão deste aminoácido, levando a uma superprodução de NO e conseqüente vasodilatação e hipotensão arterial, além do potencial destrutivo nas células em altas concentrações (COMAN, 2008).

Os efeitos benéficos são mais encontrados em indivíduos com algum comprometimento no sistema cardiovascular. Além disso, a diversidade das populações

estudadas, assim como a diferença entre as intervenções tanto nas dosagens e tempo de intervenção, quanto na qualidade do controle dos testes clínicos, comprometem conclusões mais precisas (ADAMS, 1997). Segundo Palloshi (2004), a suplementação oral de L-arginina, com 6g diárias por quatro semanas, melhorou a classe da angina, diminuiu a pressão arterial sistólica e aumentou o fluxo sanguíneo local no antebraço em pacientes hipertensos de meia idade.

Hurson (1995), avaliou idosos saudáveis demonstrou que a suplementação de L-arginina, 17g diários por 2 semanas, diminuiu o colesterol total e proporcionou redução do colesterol LDL, sugerindo que a suplementação deste aminoácido pode ser usada para a diminuição ou proteção contra a aterosclerose.

Woodman (2005), corrobora com Palloshi (2004) que o exercício físico aumenta a pressão que o sangue exerce sobre a parede vascular e a força de cisalhamento sob as células endoteliais com a sua capacidade de estimular a síntese de células endoteliais e aumentar a expressão e atividade das enzimas antioxidantes e reduzir o estresse oxidativo. No entanto, o excesso de L-arginina está ligado a riscos principalmente quando há uma infusão deste aminoácido, levando a uma superprodução de NO e consequente vasodilatação e hipotensão arterial, além do potencial destrutivo nas células em altas concentrações (COMAN, 2008).

Os benefícios obtidos pela suplementação com L-arginina estão diretamente relacionados como aumento da produção/liberação do NO bem como a sua maior biodisponibilidade prevenindo e/ou reduzindo o desenvolvimento das DCV (ADAMS, 1997).

Os efeitos benéficos, têm sido relacionados ao aumento da síntese de NO, e biodisponibilidade para as células-alvo. Por outro viés, a disfunção endotelial está presente em diversas doenças, como a hipertensão arterial, a aterosclerose, a doença arterial coronariana e o diabetes mellitus, entre outros distúrbios metabólicos e cardiovasculares. Portanto, a disfunção endotelial pode ocorrer por redução da expressão da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) menor produção de NO através da ligação do NO com as espécies reativas de oxigênio, reduzindo sua biodisponibilidade para as células-alvo (TOQUE, 2010; CLAUDINO, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O envelhecimento está relacionado ao aumento do risco de apresentar doenças crônicas como DCV, uma vez que o aumento na longevidade acarreta naturalmente em um maior período de exposição a fatores de risco. A diferenciação entre os conceitos de senescência e senilidade, representa um grande desafio na análise do envelhecimento, por causa da forte correlação existente entre os dois fenômenos.

O envelhecimento populacional é resultado do aumento da expectativa de vida e diminuição da fecundidade acompanhada por mudanças na morbimortalidade, com aumento da prevalência de doenças crônicas degenerativas e diminuição das doenças infecto contagiosas, graças a melhora dos tratamentos, da diminuição das doenças infectocontagiosas, ou melhor, da diminuição do seu impacto na morbimortalidade devido a instituição cada vez melhor dos tratamentos. Esse fenômeno tem o nome de transição epidemiológica.

O envolvimento amplo e pleiotrópico dos antioxidantes na homeostase do cálcio e na saúde óssea e cardiovascular, com as contribuições de ambas para a redução da morbidade e mortalidade prematura, tem implicações significativas para a saúde pública.

A hipótese mais aceita atualmente postula que as DCV estejam agrupadas em duas categorias distintas. A primeira categoria estaria associada ao estresse oxidativo mitocondrial, que apresentam comumente mudanças pró-oxidativas no estado redox sistêmico. E a segunda categoria estaria associada com condições inflamatórias oxidativas (HALLIWELL & GUTTERIDGE 2007).

De acordo com os resultados apresentados, foi concluído que a diminuição da capacidade antioxidante e imunoprotetora bem como a diminuição da produção de NO sugere que o estresse oxidativo está intimamente relacionado com a gênese das DCV.

REFERÊNCIAS

Adams MR, McCredie R, Jessup W, Robinson J, Sullivan D, Celermajer D. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilatation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129: 261-9.

Alves DSB. Análise espacial da mortalidade de idosos por doenças crônicas no município do Rio de Janeiro [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz; 2013.

Appleton CP, Hatle LK - The natural history of left ventricular filling abnormalities: assessment by two-dimensional and Doppler echocardiography. *Echocardiography* 1992; 9: 437-57.

Aronow WS, Ahn C, Kronszon I - Prognosis of congestive heart failure in elderly patients with normal versus abnormal left ventricular systolic function associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1257-9.

Aronow WS, Kronzon I - Effect of Enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1993; 71: 602-4.

Arrighi JA, Dilsizian V, Perrone-Filardi P, Diodati JG, Bacharach SL, Bonow RO - Improvement of the age related impairment in left ventricular diastolic filling with verapamil in the normal human heart. *Circulation* 1994; 90: 213-9.

Bache RJ - Effects of hypertrophy on the coronary circulation. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31: 403-40.

Ballegooijen AJ, Pilz S, Tomaschitz A, Gröbler MR, Verheyen N, The Synergistic Interplay between Vitamins D and K for Bone and Cardiovascular Health: A Narrative Review, *Int J Endocrinol*. 2017; 2017:7454376.

Bareiss P, Roul G, Facello A et al - Insuffisance cardiaque congestive à fonction systolique conservée. *Arch Mal Coeur* 1991; 84: 321-7.

Barreto ML, Teixeira MG, Morais Neto OL, Duarte EC. O nascimento, a vida, o adoecimento, a morte e a atenção à saúde da população brasileira durante 20 anos de Sistema Único de Saúde: uma síntese. In: Ministério da Saúde. *Saúde Brasil 2008: 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS)*. Brasília (DF); 2009. p. 407-16.

Barretto ACP, Precoma D, Serro-Azul JB et al - Amiloidose cardíaca. Uma doença de muitas faces e diferentes prognósticos. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69: 89-93.

Benetos A, Safar M, Rudnich A, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-5.

Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;33:1111-7.

Bobbio N. O tempo da memória: de senectude e outros escritos autobiográficos. Rio de Janeiro: Campus; 1997.

Bonotto MG. et al. Conhecimento dos fatores de risco modificáveis para doença cardiovascular entre mulheres e seus fatores associados: um estudo de base populacional *Ciência & Saúde Coletiva*, vol. 21, núm. 1, pp. 293-302, janeiro, 2016.

Bonow RO, Dilsizian V, Rosing DR et al - Verapamil induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Short and longterm effects. *Circulation* 1985; 72: 853-64.

BOOTH SL. Roles for Vitamin K Beyond Coagulation. *Annu. Rev. Nutr.* 2009; 29: 5.1–5.22.

Borg TK, Ranson WF, Moslehy FA, Caulfield JB - Structural basis of ventricular stiffness. *Lab Invest* 1981; 44: 49-54.

Börger RH, Ron ES. L-arginine improves vascular function by overcoming the deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Altern Med Rev* 2005; 10(1): 14-23.

Brecker SJD, Gibson DG - Echocardiographic evaluation of ventricular diastolic function: implications for treatment. *Heart* 1996; 76: 386-7.

Brogan III WC, Hillis D, Flores ED, Lange RA - The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Med* 1992; 92: 627-30.

Cacciapuoti F, D'Avino M, Lama D, Bianchi U, Perrone N, Varricchio M – Progressive impairment of left ventricular diastolic filling with advancing age: A Doppler echocardiographic study. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 245-50.

Caldwell MD, Awad. Cyp4f2 genetic variant alters required warfarin dose. *blood* 2008; vol 4, p. 108-112.

Caluwé R. Vitamin K2 supplementation in haemodialysis patients: a randomized dose-finding study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Jul;29(7):1385-90.

Cannell JJ, Hollis BW, Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev* 2008; 13:6-20.

Carvalho Filho ET, Ferraz de Carvalho CA, De Souza RR - Age-related changes in elastic fibers of human heart. *Gerontology* 1996; 42: 211-7.

Carvalho Filho ET, Ferraz de Carvalho CA, Moraes SR, De Souza RR – Estudo morfológico das fibras colágenas nas paredes ventriculares direita e esquerda do coração de idosos. *Arq Bras Cardiol* 1997; 69(supl 1): 130.

Carvalho Filho ET, Hedaya CB, Klein EL, Liberman S, Alencar YMG - Comprometimento cardíaco em idosos portadores de diabetes mellitus. *Gerontologia* 1996; 4: 61-7.

Carvalho Filho ET, Paschoal SMP - Coração do idoso: envelhecimento cardíaco. *Rev Soc Cardiol Est SP* 1996; 4: 499-508.

Carvalho JAM, Garcia RA. O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico. *Cad Saúde Pública* 2003; 19(3):725-733.

Castelpoggi CH, Pereira VS, Fiszman R, Cardoso CR, Muxfeldt ES, Salles GF. A blunted decrease in nocturnal blood pressure is independently associated with increased aortic stiffness in patients with resistant hypertension. *Hypertens Res.* 2009 Jul;32(7):591-6. Epub 2009 May 15.

Castro LC, O sistema endocrinológico vitamina D, *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55-8.

Chaimowicz, F. A saúde dos idosos brasileiros às vésperas do século XXI: problemas, projeções e alternativas. *Rev. Saúde Pública.* 1997;31(2):184-200.

Chaves GR, Chung HJ, Bernstein L - Insuficiência cardíaca diastólica. *Rev Bras Med* 1993; 50: 1337-52.

Cheng CP, Pettersson K, Little WC - Effects of felodipine on left ventricular systolic and diastolic performance in congestive heart failure. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271: 1409-17.

Clarkson PBM, Wheeldon NM, MacLeod C, MacDonald TM - Systolic and diastolic effects of beta-adrenergic stimulation in normal humans. *Am J Cardiol* 1995; 75: 206-9.

Claudino MA, Delbin MA, Franco-Penteado CF, et al. Exercise training ameliorates the impairment of endothelial and nitergic corpus cavernosum responses in diabetic rats. *Life Sci* 2011; 88(5-6):272-7.

Cohn JN, Johnson G - Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT Study. *Circulation* 1990; 81(suppl III): 48-53.

Coman D, Yapfite-Lee J, Boneh A. New indications and controversies in arginine therapy. *Clin Nutr.* 2008; 27: 489-96. *Soc. Exp. Biol. J.*; 3(1):31- 36, 1980.

Cominetti C, Cozzolino SMF. Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição nas diferentes fases da vida na saúde. 1º ed. Barueri, SP: Manole, 2013.

Craig WJ. Health-promoting phytochemicals: beyond the traditional nutrients. In: Sabaté J, editor. *Vegetarian nutrition.* New York: CRC Press, 2001;333-69.

Cuocolo A, Sax FL, Brush JE, Maron BJ, Bacharach SL, Bonow RO - Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: diastolic mechanisms for systolic dysfunction during exercise. *Circulation*

Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet.* 2000;355:1627-32.

Defronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991; 4:173-94.

Devereux RB - Left ventricular diastolic dysfunction: early diastolic relaxation and late diastolic compliance. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 337-9.

Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA – Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984; 54: 778-82.

Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002; 82:47-95.

- Eghbali M - Collagen gen expression and molecular basis of fibrosis in the myocardium. *Heart Failure* 1990; 6: 125-8.
- Elkayam U, Shotan A, Mehra A, Ostrzega E - Calcium channel blockers in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(suppl A): 139-44.
- Evangelista Rocha, Velocidade da onda de pulso arterial: um marcador da rigidez arterial e a sua aplicabilidade na prática clínica Pulse wave velocity: a marker of arterial stiffness and its applicability in clinical practice Hospital Militar Principal, Lisboa, Portugal, *Rev Port Cardiol*. 2011;30(9):699-702
- Farrell AJ, Blake DR. Nitric oxide. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(1):7-20. PMID:8572740.
- Favier AE, Cadet J, Kalyanareman B, Fontecave M, Pierre JL. Analysis of free radicals in biological systems. Basel: Birkhäuser Basel; 1995.
- Feringa HH, Bax JJ, Elhendy A, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006; 166:529-35.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA*. 2002;287: 356-9.
- Franklin SS, Mitchell GF. Aging, arterial function, and systolic hypertension. In: Izzo JL, Sica D, Black HR (eds.). *Hypertension Primer: the essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 144-8.
- Frenk J, Frejka T, Bobadilla JL, Stern C, Lozano R, Sepúlveda J, José M. La transición epidemiológica en América Latina. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana (OSP)*. 1991;111(6):485-96.
- Fricke O, Baecker N, Heer M, Tuttlewski B, Schoenau E. O effect of L-arginine administration on muscle force and power in postmenopausal women. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008; 28: 307-11.
- Fries JF, Bruce B, Chakravarty E. Compression of Morbidity 1980–2011: a focused review of paradigms and progress. *Journal of Aging Research*. 2011.
- Frohlich ED, Apstein C, Chobanian AV et al - The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 998-1008.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980; 288:373-6.
- Galderisi M, Anderson KM, Wilson PWF, Levy D - Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy. The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1991; 68: 85-9.
- Gerszten RE, Tager AM. The monocyte in atherosclerosis: should I stay, or should I go now? *N Engl J Med*. 2012.
- Giannattasio C, Mancia G. Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment. *J Hypertens*. 2002;20:1889-900.

Godoy MF, Lucena JM, Miquelin AR, Paiva FF, Oliveira DLQ, Junior JLA, Neto FC. Mortalidade por doenças cardiovasculares e níveis socioeconômicos na população de São José do Rio Preto, Estado de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(2):200-6.

Goldsmith SR, Dick C - Differentiating systolic from diastolic heart failure: Pathophysiologic and therapeutic considerations. *Am J Med* 1993; 95: 645-55.

Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14 (Suppl 2):E1-E40.

Green, D. J.; Maiorana, A.; O'driscoll G.; Taylor, R. Effect of exercise training on endothelium derived nitric oxide function in humans. *The Journal of. Physiology, Cambridge*, v.561, n.1; 2004,p.1-25 .

Grundy EMD. The epidemiology of aging. In: Tallis RC, Fillit HW, editores. *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology*. Philadelphia: Elsevier Science Ltd; 2003. p. 3-20.

GRUNDY SM, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA task force on risk reduction. *Circulation* 1998; 97:1876-87.

Guimarães AC - Novos conceitos sobre a fisiopatologia da insuficiência cardíaca: disfunção sistólica e diastólica. *Arq Bras Cardiol* 1988; 51: 93-8.

Guyton, A.; Hall, J. *Tratado de fisiologia médica*, 10.ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2002.

Guyton, A.; Hall, J. *Tratado de fisiologia médica*, 10.ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2002.

Halliwel B. Antioxidantes. In: Ziegler EE, Filer JLJ, editors. *Conocimientos actuales sobre nutrición*. 7 ed. Washington: International Life Sciences Institute Press, 1997;636-44. Halliwel B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford: Clarendon Press; 1988.

Halliwel B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford: Clarendon Press; 1988.

Halliwel B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford: Clarendon Press; 1988.

Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(8): 1423-34.

Higashi Y, Sasaki S, Sasaki N, Nakagawa K, Ueda T, Yoshimizu A, et al. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1999; 33:591-7.

Hurson M, Regan MC, Kirk SJ, Wasserkrug H, Barbul A. Metabolic effects of arginine in healthy elderly population. *JPEN J Parameter Enteral Nutr* 1995; 19(3): 227-3.

HUSKISSON E, MAGGINI S, RUF M. The role of vitamins and minerals in energy metabolism and well-being. *J Int Med Res* 2007; 35:277-289.

- Ignarro LJ. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*; 1990;30:535-60.
- Ignarro LJ. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1990; 30:535-60.
- Intersalt. An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results of 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J*. 1988;297:319-28.
- Iskandrian AS, Hakki A-H - Age-related changes in left ventricular diastolic performance. *Am Heart J* 1986; 112: 75-8.
- Jenkins RR, Goldfarb A. Introduction: oxidant stress, aging, and exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25(2):210-2.
- Kannel WB, Belanger AJ - Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121:
- Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989; 149:1514-20.
- Kessler KM - Heart failure with normal systolic function. *Arch Intern Med* 1988;
- Kidd PM, Vitamins D and K as pleiotropic nutrients: clinical importance to the skeletal and cardiovascular systems and preliminary evidence for synergy. *Altern Med Rev*. 2010, 199-222.
- Kingwell BA. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J*. 2000; 14: 1685-96.
- Kitzman DW - Doppler assessment of diastolic function comes of age. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 729-32.
- Lakatos S, Furesz J, Pallinger E, Rischak K, Schweitzer K, Szollar L. Noncovalent interactions in maintaining the native structure of low-density lipoprotein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;216(1):414-21.
- Lakatta EG - Changes in cardiovascular function with aging. *Eur Heart J* 1990; 11(suppl C): 22-9.
- Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* 2003b; 107: 346-54.
- Lakatta EG, Yin, FCP - Myocardial aging: functional alterations and related cellular mechanisms. *Am J Physiol* 1982; 11: H-927-41.
- Lang CC, Prasad N, McAlpine HM et al - Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with isolated diastolic dysfunction. *Am Heart J* 1994; 127: 1635-6.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al; em nome do European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27:2588-605.

Lavie CJ, Ventura HO, Messerli FH - Regression of increased left ventricular mass by antihypertensives. *Drugs* 1991; 42: 945-61.

Lebrão ML. O envelhecimento no Brasil: aspectos da transição demográfica e epidemiológica. *Saúde Coletiva*. 2007;04(17):135-140.

Lenihan DJ, Gerson MC, Hoit BD, Walsh RA - Mechanisms, diagnosis, and treatment of diastolic heart failure. *Am Heart J* 1995; 130: 153-66.

Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 1988; 108:7-13.

Lewis JF, Maron BJ - Elderly patients with hypertrophic cardiomyopathy: a subset with distinctive left ventricular morphology and progressive clinical course late in life. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 36-45.

Libby P, Lichtman AH, Hansson GK. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity*. 2013;38(6):1092-104.

Lima CO - Left ventricular function in hypertension: the role of echocardiography in the elderly. *Cardiol Elderly* 1995; 3: 254-8.

Lin CC, Tsai WC, Chen JY, Li YH, Lin LJ, Chen JH. Supplements of L-arginine attenuate the effects on high-fat meal on endothelial function and oxidative stress. *Int J Cardiol* 2008; 127: 337-41. Lucotti Lekakis JP, Papaioannou S, Papaioannou TG, et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol* 2002; 86: 317-23.

Little WC, Downes TR - Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Progr Cardiovasc Dis* 1990; 32: 273-90.

Litwin SE, Grossman W - Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(suppl A): 49-55.

Liu S, Manson JE, Lee I, Cole SR, Hennekens CH, Willett WC, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the women's health study. *Am J Clin Nutr* 2000;72:4:922-8.

Lorell BH, Isogama S, Grice WN et al - Effects of ouabain and isoproterenol on left ventricular diastolic function during low-flow ischemia in isolated, blood perfused rabbit hearts. *Circ Res* 1988; 63: 457-67.

MacKenna DA, Omens JH, Covell JW - Left ventricular perimysial collagen fibers uncoil rather than stretch during diastolic filling. *Basic Res Cardiol* 1996;

Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):727-47. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007; 25:1105-87.

Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009; 27:2121-58. 702.

Manolas J - "Accurate" noninvasive detection of diastolic dysfunction by current techniques: fact or fancy? *Acta Cardiologica* 1995; 50: 7-12.65.

Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D, Roscini AR, Vaudo G, Sinzinger H. Oral L-arginine administration attenuates postprandial endothelial dysfunction in young healthy males. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 343-9.

Maresz K. Proper Calcium Use: Vitamin K2 as a Promoter of Bone and Cardiovascular Health. *Integr Med (Encinitas)*. 2015 Feb;14(1):34-9.

Martins CRM. O envelhecer segundo adolescentes, adultos e idosos usuários do SESC Maringá: um estudo de Representações Sociais [dissertação]. Florianópolis: Departamento de Psicologia, Universidade Federal de Santa Catarina; 2002.

Matsumoto AY, Ghefter CGM, Tatani SB, Silva CES, Ortiz J – Disfunções sistólica e diastólica: diagnóstico e prognóstico. *Rev Soc Cardiol Est SP* 1993; 3: 34-9.

McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC et al - Left ventricular remodeling following myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circulation* 1986; 74: 693-702.

Medeiros, A.; Gianolla, R. M.; Kalil, L. M. P.; Bacurau, R. F. P.; Rosa, L. F. B. C.; Negrão, C. E.; Brum, P. C. Efeito do treinamento físico com natação sobre o sistema cardiovascular de ratos normotensos. *Revista Paulista de Educação Física, São Paulo, v.14, n.1, 2000; p.7-15.*

Miller RA. The Biology of Aging and Longevity. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. Fifth Edition. Columbus: McGraw Hill; 2003.

Miller TR, Grossman SJ, Schectman KB, Biello DR, Ludbrook PA, Ehsani AA - Left ventricular diastolic filling and its association with age. *Am J Cardiol* 1986; 58: 531-5.

Miller TR, Grossman SJ, Schectman KB, Biello DR, Ludbrook PA, Ehsani, AA - Left ventricular diastolic filling and its association with age. *Am J Cardiol* 1986; 58: 531-5.

Mirsky I, Cohn PF, Levine JA et al - Assessment of left ventricular stiffness in primary myocardial disease and coronary artery disease. *Circulation* 1974; 50: 128-36.

Mitchell GF, Lacourcière Y, Ouellet J, et al. Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension. *Circulation*. 2003;108:1592-8

Moncada, S. Palmer, R. M.; Higgs, E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacological Review*, v.43, n.2, 1991, p.109-142.

Moncada, S. Palmer, R. M.; Higgs, E. A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacological Review*, v.43, n.2, 1991,p.109-142, .

Morato, PN.; Silva, MV. Micronutrients with antioxidant properties and compounds available for brazilian families. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr.*, São Paulo, SP, v. 33, n. 1, p. 43-59, abr. 2008.

Morgan JP - Abnormal intracellular modulation of calcium as a major cause of cardiac contractile dysfunction. *N Engl J Med* 1991; 325: 625-32.

Murtin F. Long-term determinants of the a transition, 1870–2000. *Review of Economics and Statistics*. 2013;95(2):617-631.

Muxfeldt ES, Fiszman R, Castelpoggi CH, Salles GF. Ambulatory arterial stiffness index or pulse pressure: which correlates better with arterial stiffness in resistant hypertension? *Hypertens Res*. 2008 Apr;31(4):607-13

Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*.

Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:1377.

Niess AM, Simon P. Response and adaptation of skeletal muscle to exercise: the role of reactive oxygen species. *Front Biosci*. 2007;12(12):4826-38.

Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo Clin Proc*. 1989; 64: 181-204.

Offstar J, Tonnessen T, Kirkeboen KA, Ilebakk A, Downing SE - Modulation of systolic and diastolic function by endothelin-1: relation to coronary flow. *Acta Physiol Scand* 1995; 154: 103-11.

Olivetti G, Melissari M, Caparso JM, Anversa P - Cardiomyopathy of the aging human heart. *Circ Res* 1991; 68: 1560-8.

Oparil S, Zaman A, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med*. 2003; 139:761-76.

Organização das Nações Unidas. Assembléia Mundial sobre envelhecimento: resolução 39/125. Viena: Organização das Nações Unidas; 1982.

Palloshi A, Fragasso G, Piatti P, et al. Effect of oral L-arginine on blood pressure and symptoms and endothelial function in patients with systemic hypertension, positive exercise tests, and normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2004; 93: 933-5.

Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327:524-6, 1987.

Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 1988; 333:664-

Pena-Vega A, Almeida CRS, Petraglia I. Edgar Morin: ética, cultura e educação. São Paulo: Cortez; 2001.

Pison G. Population ageing will be faster in the South than in the North. *Population & Societies*. 2009;457: 1.

- Plotnick GD - Changes in diastolic function difficult to measure, harder to interpret. *Am Heart J* 1989; 118: 637-41.
- Polidoro L, Properzi G, Marampon F, et al. Vitamin D protects human endothelial cells from H₂O₂ oxidant injury through the Mek/Erk-Sirt1 axis activation. *J Cardiovasc Transl Res.* 2013;6(2):221-31.
- Pomerance A - Cardiac pathology in the elderly. In: Noble RJ, Rothbaum DA, eds - *Geriatric Cardiology*. Philadelphia: FA Davis, 1981: 9.
- Prince MJ, Wu F, Guo Y, Robledo LMG, et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet.* 2015;385:549-562.
- Ramos LR, Veras RP, Kalache A. Envelhecimento populacional: uma realidade brasileira. *Rev Saude Publica.* 1987;21:211-224.
- Robinson TF, Cohen-Gould L, Factor SM - Skeletal framework of mammalian heart muscle. *Lab Invest* 1983; 49: 482-98.
- Ruzumna P, Gheorghide M, Bonow RO - Mechanisms and management of heart failure due to diastolic dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 269-75.
- Safar ME, Frohlich ED. The arterial system in hypertension: a prospective view. *Hypertension* 1995; 26:10-4.
- Sagie A, Benjamin EJ, Galderisi M et al - Reference values for Doppler indexes of left ventricular diastolic filling in the elderly. *J Am Soc Echocardiogr* 1993; 6: 570-6.
- Santos AD, Miller RP, Mathew P et al - Echocardiographic characterization of the reversible cardiomyopathy of hypothyroidism. *Am J Med* 1980; 68: 675-82.
- Schaefer A, Piquard F, Geny B, et al. L-arginine reduces exercise-induced increase in plasma lactate and ammonia. *Int J Sports Med* 2002; 23: 403-7.
- Schaub MC - The aging of collagen in the heart muscle. *Gerontologia* 1964; 10: 38-41.
- Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Cienc Saude Coletiva.* 2004; 9:897-908.
- Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AMJ, Portela MC, et. al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciênc. Saúde Coletiva.* 2004;9:897-908.
- Schramm JMA. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência e Saúde Coletiva* 2004;9:897-908.
- Schurgers LJ, Knapen MH, Vermeer C. K vitamins2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Int. Congr. Series* 2007; 179-187.
- Schurgers LJ. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood.* 2007 Apr 15;109(8):3279-83.

Schurgers, L.J.. Matrix Gla-protein: The calcification inhibitor in need of vitamin K. Theme issue article. *Thromb Haemost* 2008; 100: 593-603.

Schwalfenberg GK. Vitamins K1 and K2: the emerging group of vitamins required for human health. *J Nutr Metab*. 2017.

Sears, C. E.; Ashley, E. A.; Casadei, B. Nitric oxide control of cardiac function: is neuronal nitric oxide synthase a key component? *Philosophical Transactions Royal Society of London*, London, v.359, 2004; p.1021-1044.

Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dog increase coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res*. 1994; 74: 349-53.

Setaro J, Zaret BL, Schulman DS, Soufer R - Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic performance. *Am J Cardiol* 1990; 66: 981-6.

Setaro JF, Soufer R, Remetz MS et al - Longterm outcome in patients with congestive heart failure and intact systolic left ventricular performance. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1212-16.

Shabetai R, Fowler NO, Fenton JC - Restrictive cardiac disease. Pericarditis and the myocardiopathies. *Am Heart J* 1965; 69: 271-8.

Shah PM, Pai RG - Diastolic heart failure. *Curr Probl Cardiol* 1992; 17: 787-845.

Shan XQ, Aw TY, Jones DP. Glutathione-dependent protection against oxidative injury. *Pharmacol Ther*. 1990;47(1):61-71. PMID:2195557.

Shenoy MM, Khanna A, Nejat M, Greif E, Friedman SA – Hypertrophic cardiomiopathy in the elderly. *Arch Intern Med* 1986; 146: 658-61.

Sies H. Oxidative Stress: From basic research to clinical application. *Am, J. Med*. 1991; 91: 31-37.

Simão, A.F. et al. I Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - Executive Summary. *Arquivos Brasileiros*

Siemann EH, Creasy LL. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *Am J Eno Vitic*. 1992;43:49-52.

Simões CCS. Breve histórico do processo demográfico. In: Figueiredo AH, organizador. *Brasil: uma visão geográfica e ambiental no início do século XXI*. Rio de Janeiro: IBGE, Coordenação de Geografia; 2016. p. 40-74.

Simon A, Garipey J, Chironi G, et al. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002; 20:159-69.

Smith ER, Smiseth OA, Knigma I, Manyari D, Belenkie I, Tyberg JV – Mechanism of action of nitrates: role of changes in venous capacitance and in the left ventricular diastolic pressure-volume relation. *Am J Med* 1984, 76(suppl A): 14-21.

Smith VE, White WB, Meeran MK, Karimedдини MK - Improved left ventricular filling accompanies reduced left ventricular mass during therapy of essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1449-54.

Soufer R, Wohlgelemler D, Vita NA et al - Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1032-6.

Stauffer J-C, Gaasch WH - Recognition and treatment of left ventricular diastolic dysfunction. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 32: 319-32.

Steinberg D. Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation*. 1987;76(3):508-14.

Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004;84(4):1381-478.

Suzman R, Beard JR, Boerma T, Chatterji S. Health in an ageing world—what do we know? *Lancet*. 2015;385:484-486.

Takahashi T, Schunkert H, Isoyama S et al - Age-related differences in the expression of proto-oncogene and contractile protein genes in response to pressure overload in the rat myocardium. *J Clin Invest* 1992; 89: 939-46.

Takenaka T, Inoue T, Ohno Y, et al. Calcitriol supplementation improves endothelium-dependent vasodilation in rat hypertensive renal injury. *Kidney Blood Press Res*. 2014; 39(1):17-27.

Theme FMM, et al. Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e associação com autoavaliação de saúde: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18:83-96.

Toque HA, Da Silva FH, Calixto MC, et al. High-fat diet associated with obesity induces impairment of mouse corpus cavernosum responses. *BJU Int* 2010; 107: 1628-3450.

Tresch DD, McGough MF - Heart failure with normal systolic function: A common disorder in older people. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 1035-42.

Trimarco B, De Luca N, Rosiello G et al - Improvement of diastolic function after reversal of left ventricular hypertrophy induced by long-term antihypertensive treatment with tertatolol. *Am J Cardiol* 1989; 64: 745-51.

Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D - Congestive heart failure with normal left ventricular systolic function. *Arch Intern Med* 1996; 156: 146-57.

Vasconcelos AMN, Gomes MMF. Transição demográfica: a experiência brasileira. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2012;1(4):539-548.

Vermerris W, Nicholson R. *Phenolic Compounds Biochemistry*. Dordrecht, Suíça: Springer. 2006.

Wajngarten, M.; Rodrigues, A. G. O coração no idoso. *Artmed*, Porto Alegre, v. 13, p. 9-46, 2020.

Walsh RA - The effects of calcium-entry blockade on left ventricular systolic and diastolic function. *Circulation* 1987; 75(suppl V): 43-55.

Wang TJ, Pencina MJ, Botth SL, et al, Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117:503-511.

Weber KT, Janicki JS, Pick R et al - Collagen in the hypertrophied pressure – overloaded myocardium. *Circulation* 1987; 75(suppl 1): 40-7.

Weinberg EO, Schoen FJ, George D et al - Angiotensin-converting enzyme inhibition prolongs survival and modifies the transition to heart failure in rats with pressure overload hypertrophy due to ascending aortic stenosis. *Circulation* 1994; 90: 1410-22.

Wilmoth JR. Demography of longevity: past, present, and future trends. *Experimental Gerontology*. 2000; 35:1111–29.

Wong WF, Gold S, Fukuyama O, Blanchette PL - Diastolic dysfunction in elderly patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1526-8.

Woodman CR, Thompson MA, Turk JR, Laughlin MH. Endurance exercise training improves endothelium-dependent relaxation in brachial arteries from hypercholesterolemic male pigs. *J Appl Physiol* 2005; 99(4): 1412-21.30.

World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva; 2013.

World Health Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and

World Health Organization. Good health adds life to years: Global brief for World Health Day 2012. Geneva; 2012

World Health Organization. WHO methods for life expectancy and healthy life expectancy. Geneva; 2014.

Xia N, Daiber A, Förstermann U, Li H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2017;174(12):1633-46.

50. Semba RD, Ferrucci L, Bartali

Zarich SW, Kowalchuck GJ, Mc Guire MP, Benotti PN, Mascioli EA, Nesto RW- Left ventricular filling abnormalities in asymptomatic morbid obesity. *Am J Cardiol* 1991; 68: 377-81.

Zarich SW, Nesto RW - Diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1989; 118: 1000-12

ANDRÉ DA SILVA E SOUZA: Formação acadêmica: Doutorado em Ciências da Saúde pela Universidad Martin Lutero - UML Título: Estresse oxidativo na gênese das doenças cardiovasculares e suas implicações no processo de envelhecimento. (2022); graduação em Bacharel em Teologia pelo Centro Universitário Internacional, Uninter, Curitiba-PR (2017 – 2020); pós-graduação Lato Sensu em Ecocardiografia pela Faculdade de Tecnologia em Saúde - Fatesa (2015 – 2016); título de especialista em Ergometria pela Sociedade Brasileira de Cardiologia – SBC (2014); título de especialista em Cardiologista pela Sociedade Brasileira de Cardiologia – SBC (2014); Especialização em Cardiologia pelo Instituto de Pós Graduação Médica Carlos Chagas (2004 – 2005); graduação: Medicina pela Fundação Técnico Educacional Souza Marques - Rio de Janeiro – RJ (1998 – 2003). Experiência/Ocupação Profissional: Diretor Técnico no Hospital Santos Dumont Unidade Caraguatatuba – SP (2015 – atual). Consultório particular: Faleiro e Souza Serviços Médicos LTDA. em Caraguatatuba SP especializado em consultas, exames de ECG, Ecocardiograma, Eco de Carótidas, Holter, Mapa, Ergometria (2009 – atual). Médico Coordenador do Setor de Cardiologia no AME – Ambulatório Médico de Especialidades em Caraguatatuba – SP (2009 – 2014).

ROSA MARIA BRAGA LOPES DE MOURA: Professora e pesquisadora com ênfase em Genética e Neurociências aplicada a Educação com trinta artigos nacionais e internacionais publicados sobre neurônios-espelho, funções executivas, memória, aprendizagem, linguagem, neuroanatomia funcional, neurodegeneração bem como fisiopatologia e perspectiva antioxidante no tratamento da doença de Alzheimer; pós-doutorado em Educação: Universidade Martin Lutero - UML, Flórida-EUA; doutorado em Biologia Celular e Molecular: Universidade Luterana do Brasil - Ulbra; doutorado em Educação: Universidade Martin Lutero - UML. doutorado em Ciências da Saúde: Universidade Martin Lutero, UML e mestrado profissional em Genética e Toxicologia a Aplicada a Saúde: Universidade Luterana do Brasil - Ulbra. Livros publicados: Neurociências e Educação: Um Diálogo Promissor. 1a. ed. Florianópolis: Integralize Corporation, 2022. Tratamentos da Doença de Alzheimer: Perspectivas e Suas Implicações Bioéticas. 1a. ed. São Paulo: Bookerfield, 2021. Capítulo de livro publicado: Evolução da Consciência e seus Desafios Contemporâneos. In: Carlos Eduardo Durgante; Paulo Rogério Aguiar. (Org.). Conectando Ciência, Saúde e Espiritualidade. 1a. ed. V:3, Porto Alegre: Francisco Spinelli, 2015, v. 3, p. 121-132.

ALVANI BOMFIM DE SOUSA JÚNIOR: Formação Acadêmica: Doutorado em Contabilidade pela Universidad Martin Lutero – UML; mestrado em Administração pela Uninter, Bacharel em Ciências Contábeis pela Faculdade de Negócios de Sergipe - Fanece; licenciado em Matemática pela Uninter e Pedagogia pela Faculdade Jardins – Facjardins. Especializações em Auditoria e Perícia Contábil pela Universidade Católica Dom Bosco - UCDB; Estratégias Empresariais pela Universidade das Américas - Uniamerica; Direto do Trabalho, Direto Previdenciário, Direto Tributário todos pela Faculdade Única – Prominas; Metodologia e Didática do Ensino Superior pela Faculdade São Luís de França – FSLF. Docência em Matemática e Práticas Pedagógicas pela Faculdade Única - Prominas. Membro da Associação dos Peritos Judiciais do Estado de Sergipe – APJESE, sob nº 75 hoje atual presidente para o biênio 2021/2022; membro da Academia Sergipana de Ciências Contábeis – ASCC na Cátedra 16; membro do Grupo de Pesquisa História das Práticas Educacionais,





cujo a linha de pesquisa é Os Saberes Acadêmicos e suas Práticas – UNIT e participou do Grupo de Pesquisa em Contabilidade e Finanças – UFS. Experiência/Ocupação Profissional: Empresário contábil e docente. Tem atuado na área de auditoria e perícias nos ramos contábil, fiscal e trabalhistas, previdenciário e na área financeira, além de atuação com consultoria e assessoria contábil e financeira em terceiro setor. Atua como docente nas IES no curso de graduação e pós-graduação. Inscrito como perito no Cadastrado Nacional de Peritos Contábeis - CNPC com atuação em diversas varas cíveis do tribunal estadual e federal no estado de Sergipe. Por fim, possui várias publicações de artigos em revistas nacionais e internacional, capítulo de livros e autor de livro e colunista permanente do Jornal Brasileiro de Contabilidade.

MARCELA SANTOS DE ALMEIDA: Formação acadêmica: Graduada em Ciências Biológicas - Licenciatura, pela Universidade Federal de Sergipe - UFS, Campus de Itabaiana-SE, curso concluído em 2011/1. Particpei como voluntária do PICVOL/CNPQ, no período de 2009-2011, trabalhando com pesquisa em formação de professores, professor-pesquisador e estágio supervisionado de ensino de Biologia. Atuei como professora da rede privada em Itabaiana/SE, ministrando a disciplina de Ciências, do 6º Ano ao 9º Ano, durante 2009 até 2016, e também atuei nessa instituição como coordenadora pedagógica da Educação Infantil e Ensino Fundamental I de 2014 à 2016. Foi bolsista de mestrado em Ensino de Ciências e Matemática pela Universidade Federal de Sergipe (NPGECIMA-UFS/OBEDUC-CAPES), de 2012 à 2014. Em 2012 iniciei pesquisas sobre teste de desempenho escolar, dificuldades de aprendizagem, avaliação de desempenho em Ciências, desempenho escolar através do Projeto “Desempenho escolar inclusivo na Perspectiva Multidisciplinar” (Obeduc-Capes). Particpei do grupo de pesquisa: Grupo Interinstitucional Desempenho Escolar e Inclusão Acadêmica (IDEIA- UFSM) e Grupo de Estudos, e atualmente participo do Grupo de Pesquisa Educação e Contemporaneidade (Educon-UFS). Lecionei nos cursos de Licenciatura em Pedagogia, Letras e Biologia no nível superior na Faculdades Integradas de Sergipe - FISE, em Tobias Barreto/SE e fui membro do Núcleo Docente Estruturante (NDE - FISE) (2014-2019). Em 2015 fiz pós-graduação em Didática e Metodologia do Ensino Superior na FSLF/SE, e em 2017 fiz a pós-graduação em Neuropsicopedagogia Clínica e Institucional. Em 2018 fiz o curso de Segunda Licenciatura em Pedagogia pela Uninter/SE. Fui tutora de Biologia do Cesad(UFS) (2017-2018). Lecionei ciências em escola estadual, do do 6º Ano ao 9º Ano, em Simão Dias/SE (2017-2018). Em 2019 á 2021, dei aula de Ciências e Biologia na Comunidade de Atendimento Socioeducativo Masculino (Casem) e em escolas da rede municipal de Aracaju, tanto na modadidade EJA quando no Ensino Fundamental II. Em 2021, fiz pós-graduação em AEE pela Faculdade Jardins, Aracaju-SE e pós-graduação Educação em Sistema Prisionais - Faculdade Única –MG. Experiência/Ocupação Profissional: Atualmente, leciono no curso de graduação em Pedagogia e nos cursos de pós-graduação em Libras, AEE e Educação Especial e Inclusiva da Faculdade Jardins/ SE e polos dos interiores da instituição. Também atua como colaboradora da coordenação pedagógica do polo de Itabaiana da Faculdade Jardins/SE. E trabalho como neuropsicopedagoga clínica no Espaço Multidisciplinar Metamorfose em Itabaiana-SE e também como neuropsicopedagoga institucional de escola particular Amadeus em Aracaju SE.

IZABEL CRISTINA AMARAL DE SOUZA: Nascida em 11/05/1975 em Santa Vitória do Palmar-RS. Formada em Letras pela Universidade Federal do Rio Grande - FURG e pós-graduada em Linguística e ensino do Português pela mesma universidade. Funcionária pública municipal desde 1999 no município de Rio Grande onde já atuou em Educação Infantil, anos iniciais, coordenação pedagógica dos anos finais e Educação de Jovens e Adultos-EJA. Experiência/Ocupação Profissional: ocupa o cargo de vice diretora da EMEF Manoel Martins Mano na modalidade EJA.





ESTRESSE OXIDATIVO NA GÊNESE DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES E SUAS IMPLICAÇÕES:

O processo de envelhecimento

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br

ESTRESSE OXIDATIVO NA GÊNESE DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES E SUAS IMPLICAÇÕES:

O processo de envelhecimento

-  www.atenaeditora.com.br
-  contato@atenaeditora.com.br
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  www.facebook.com/atenaeditora.com.br