

Abordagem terapêutica da rigidez arterial

Arterial stiffness therapeutics

Roberto de Sá Cunha¹

RESUMO

Recentemente a rigidez arterial tem sido apontada como um importante preditor independente de morbimortalidade cardiovascular. Diversos estudos têm demonstrado efeitos potencialmente benéficos sobre a função arterial dos mais diversos tipos de anti-hipertensivos. A presente revisão tem por objetivo discutir alguns aspectos da mecânica arterial de forma a se poder criticar estes estudos, visto que em sua maioria simplificam em excesso a questão e por vezes a apresentam de forma inapropriada. Estudos clínicos recentes de larga escala, envolvendo a função arterial como alvo terapêutico, são brevemente apresentados aqui de forma a levar ao clínico importantes conceitos de fisiopatologia e subsidiar sua decisões terapêuticas.

PALAVRAS-CHAVE

Rigidez arterial, hipertensão arterial, terapêutica.

ABSTRACT

Recently, arterial stiffness has been recognized as a powerful predictor of cardiovascular morbidity and mortality. Several studies with almost all class of anti-hypertensive drugs has shown a potential benefit in reversion of arterial stiffness. Given the use oversimplification and sometimes with inappropriate concepts in the litterature, this brief revision aims to bring to discussion some essential aspects of arterial mechanics in order to criticize these studies. Recently conducted large clinical trials are briefly reviewed here in order to offer to the clinician, with some important pathophysiological concept that may guide their therapeutical decisions.

KEY WORDS

Arterial stiffness, arterial hypertension, therapeutics

Recentemente, a rigidez dos grandes vasos arteriais tem sido apontada como um marcador independente de risco cardiovascular¹⁻³ e, em consequência disto, um alvo potencial na elaboração de estratégias terapêuticas. Porém, a literatura recente é pródiga em criar novos índices de rigidez arterial de forma que a maioria fica difícil comparar os estudos. Quase todas as intervenções farmacológicas propostas produziram algum efeito positivo nesta área, porém há questões conceituais importantes a serem tratadas antes de se falar em tratamento de rigidez arterial, visto que freqüentemente a questão é excessivamente simplificada ou apresentada de forma

imprópria. Para interpretar aqui, de forma crítica, os estudos de intervenção sobre a rigidez arterial deve-se esclarecer os termos usados nesta área. Para o leitores ainda não familiarizados com o assunto, recomenda-se a leitura de livros-texto recentes que, na medida do possível, extraem a física complexa da mecânica arterial e a colocam em contexto clínico^{4,5}.

TERMINOLOGIA

A rigidez arterial é comumente descrita como redução de complacência arterial (variação de volume sobre variação de pressão,

$\Delta V/\Delta P$). Deve-se evitar este termo, pois, não reflete a propriedade mecânica intrínseca. Um vaso teórico de volume 100 (arbitrário) ao receber um pulso arterial de 80 a 120 mmHg ($\Delta P = 40$ mmHg) aumentaria seu volume para 110, com a complacência de $\Delta V/\Delta P = 0,25$. Se um outro vaso de volume inicial igual a 200 recebesse a mesma pressão e aumentasse seu volume para 210, teria a mesma complacência ($\Delta V/\Delta P = 0,25$). Ao corrigir-se as duas artérias para o volume inicial V , teria, então, a distensibilidade, que representando uma propriedade intrínseca da artéria, ($d = \Delta V/\Delta P/V$) está reduzida em 50% na segunda artéria. O interesse é, portanto, em como reduzir a rigidez (aumentar a distensibilidade) dos grandes troncos arteriais e com isso intervir em um importante fator de risco cardiovascular.

PROBLEMAS METODOLÓGICOS

Esbarra-se agora em outra dificuldade. Como medir a rigidez arterial? Sendo uma relação entre variações simultâneas de volume e pressão, a estimativa clínica da distensibilidade requer uma medida precisa (e não-invasiva) destes dois parâmetros, dentro de uma mesma artéria. Pode-se simplificar um pouco e usar a variação de diâmetro arterial ao invés de volume (distensibilidade transversal), visto que a variação volumétrica da artéria ocorre quase totalmente no sentido transversal. Mas continua o problema. Como medir diâmetro de forma precisa e não-invasiva em aorta e carótidas e ao mesmo tempo medir a variação de pressão arterial dentro destes vasos? No início da década de 1990, foi desenvolvido um sofisticado aparelho de ecografia vascular (*Echo-tracking*) que media de forma não-invasiva as variações sistolodiastólicas de diâmetro arterial com grande precisão⁶. O problema continuava ao se medir a pressão. Fisicamente, é inaceitável qualquer curva de distensibilidade usando-se diâmetros carotídeos e pressão braquial, em face da enorme variação do pulso arterial no trajeto para periferia. O método, portanto, ficou restrito a estudos experimentais (com transdutor de pressão na artéria carótida contra-lateral ou com transdutor de pressão na aorta abdominal) ou a estudos nos quais se estudava a distensibilidade da artéria radial. A facilidade do estudo da distensibilidade radial decorre da simplicidade do acesso do eco e do fato de que a curva de pressão obtida no dedo indicador (*Finapress*) pode ser usada como se estivesse na artéria radial. A grande limitação desta abordagem fica por conta do fato de que uma artéria muscular, como a radial, reflete pouco as propriedades de grandes troncos elásticos, como a aorta proximal e as carótidas. Mas ainda assim, deste estudos saíram importantes resultados acerca da relação entre hipertensão e rigidez arterial^{7,8}. Pode-se ainda estimar a rigidez arterial através da relação entre o volume de ejeção (eco) e a pressão de pulso medida na pressão e "centralizada" por uma fórmula⁹⁻¹¹. Outra alternativa são os modelos modificados de

Windkessel que se servem da análise matemática do descaimento da pressão diastólica para calcular a distensibilidade^{12,13}. Estas duas últimas abordagens têm recebido forte criticismo, pois se baseiam em modelos irreais da circulação, nos quais, por exemplo, as reflexões não são levadas em conta¹⁴.

O entrave metodológico foi resolvido por uma equação do final século XIX (Moens-Korteweg) que correlacionou a velocidade de condução do pulso em uma artéria a sua rigidez¹⁵

$$VOP = \sqrt{(E \cdot h)/(2R \cdot \rho)} \quad (\text{Equação 1})$$

Onde E é igual ao módulo elástico de Young do material, o que reflete a relação entre a tensão e o estiramento. Trata-se de uma propriedade intrínseca de cada material e no caso da artéria depende da composição, da organização da matriz extracelular e claro, da pressão de distensão. O raio do vaso é representado por R , enquanto (ρ) representa a densidade do sangue e h a espessura da artéria.

Esta equação foi modificada em 1922, por Braumen e Hill, e desde então a velocidade de onda de pulso arterial (VOP) tem sido aceita como medida não-invasiva da distensibilidade arterial.

$$VOP = \sqrt{1/d} \quad (\text{Equação 2})$$

Onde δ representa a distensibilidade arterial. Até meados da década de 1990, a VOP carotídeo-femoral era feita com um polígrafo, um eletrocardiógrafo e um tonômetro. Ainda que trabalhoso, boa parte dos principais estudos longitudinais de VOP foram feitos desta forma¹⁶⁻¹⁸. Com o desenvolvimento de aparelhos automáticos validados, este método se popularizou^{19,20}. Diversos estudos usando a VOP e os mais diversos fármacos anti-hipertensivos foram conduzidos e os resultados são quase sempre uma redução da pressão arterial e da VOP²⁰. A interpretação destes estudos fica mais clara se lembrar da relação entre a pressão arterial e a rigidez arterial.

A RELAÇÃO ENTRE PRESSÃO ARTERIAL E RIGIDEZ ARTERIAL

O paradigma vigente prega que a hipertensão arterial enrijece as artérias porque aumenta o estresse sobre a parede arterial, aumenta a síntese de colágeno e favorece a fratura da trama de elastina. Dessa forma, a hipertensão mimetizaria e aceleraria o processo de envelhecimento vascular²¹. Nos últimos 10 anos, porém este paradigma tem sido contestado por sólidas evidências experimentais e clínicas²². De fato, a hipertensão arterial aumenta a rigidez passivamente, isto é, uma artéria com 180 mmHg de pressão sistólica não é mais rígida do que uma artéria de 120 mmHg, ela "está" mais rígida pelo aumento da pressão de distensão, e as propriedades mecânicas de sua parede não

mudaram. Uma elevação aguda da pressão em uma artéria reduz sua distensibilidade por um efeito 100% pressão dependente. Isto é, se a pressão for reduzida, restaura-se a distensibilidade original. Dito de outra forma, a relação entre a distensibilidade e pressão de uma artéria assemelha-se a de uma câmara de ar de borracha. Ao ser inflada, inicialmente a 30 ou 40 libras a câmara de ar terá distensibilidade diferente, porém sem que se tenha mudado a qualidade da borracha. Em termos "isobáricos" não existiria aumento da rigidez arterial na hipertensão.

Em estudos populacionais, isso também se repete. No estudo populacional feito no município de Vitória (ES) (Projeto Mônica OMS, 1.503 indivíduos), a VOP apresenta-se positivamente correlacionada com a pressão sistólica em uma só reta de regressão, isto é ao passar de 140 mmHg de PAS, a relação VOP-PAS continua na mesma função linear. Portanto, não há evidências que corroborem o envelhecimento precoce da parede arterial causado pela hipertensão. Por outro lado, não há dúvida de que o mecanismo responsável pelo aumento da pressão sistólica e de pulso no processo de envelhecimento envolva o progressivo aumento da rigidez arterial.

Portanto, qualquer fármaco que mostre uma redução da rigidez arterial paralela à redução tensional, não apresenta nenhum efeito pressão independente sobre a parede arterial. Em nosso estudo populacional, cerca de 37% da VOP podia ser explicada pelas variáveis do modelo. Destes, 31% eram atribuíveis somente à pressão arterial, o que torna sem sentido qualquer intervenção sobre a rigidez arterial que não considere os efeitos sobre a pressão de distensão.

RIGIDEZ ARTERIAL E CONTORNO DE PULSO ARTERIAL

Outra fonte freqüente de confusão resulta da utilização de parâmetros derivados do contorno do pulso arterial periférico ou central, intrinsecamente ligados às propriedades elásticas das artérias como se fossem a própria rigidez arterial. A onda de pulso arterial central, obtida invasivamente ou por tonometria de aplanção e reconstrução matemática, mostra um componente incidente e um refletido (Figura 1). Com o aumento progressivo da VOP no envelhecimento e na hipertensão este componente refletido atinge precocemente a onda incidente e se soma produzindo uma pressão de incremento (do inglês, *augmentation pressure*). Este incremento pode ainda ser expresso em porcentagem da sua participação na pressão de pulso central (índice de incremento, do inglês *augmentation index*). Deve-se evitar o termo amplificação, pois este reflete o aumento periférico da onda de pulso, que ocorre, sobretudo, em jovens. A questão é que, ao reduzir a pressão arterial com qualquer droga, a VOP cai e toda a reflexão deveria cair sem que se tenha interferido com a estrutura da parede arterial.

Deve-se ainda lembrar que a reflexão central depende não só da VOP, como dos pontos arteriais periféricos de reflexão. Drogas que produzem uma importante vasodilatação em pequenas artérias (por exemplo, nitratos e IECAs) reduzem a reflexão arterial, enquanto drogas que atuam somente em arteríola interferem pouco com este fenômeno (nitritos e dipiridamol).

ESTUDOS CLÍNICOS COM A VOP

Conforme previsto anteriormente, uma metanálise²³ mostrou que quase todos as classes de anti-hipertensivos foram capazes de produzir redução da VOP aórtica. Observa-se, porém que os diuréticos têm pequeno efeito e que no grupo de betabloqueadores só houve efeitos apreciáveis entre aqueles com poder vasodilatador, sendo que o propranolol e atenolol não apresentaram efeitos sobre a VOP. Por ocasião desta metanálise não havia ainda estudos com bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs), porém, recentemente, foi demonstrado que os efeitos desta classe são semelhantes aos dos IECAs e ainda que seriam aditivos a estes quando associados^{24,25}. Os efeitos tróficos do SRRA sobre a estrutura vascular, amplamente documentados em estudos experimentais justificariam esta superioridade dos IECAs e BRAs. Após o ajuste para o efeito hipotensor, observa-se que os antagonistas de cálcio têm efeitos nitidamente inferiores aos betabloqueadores (vasodilatadores), diuréticos e IECAs. Um estudo multicêntrico de larga escala²⁶ (Estudo COMPLIOR,

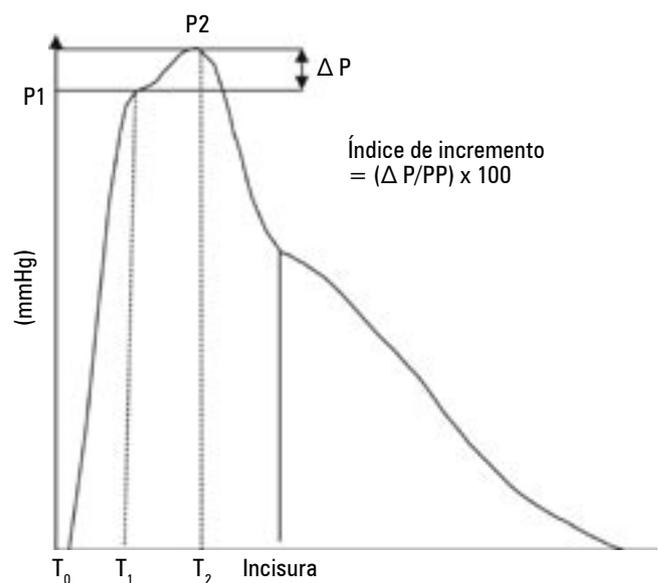


Figura 1. Análise do pulso aórtico central obtido por tonometria de aplanção em artéria radial e resintetizado através de função de transferência. P1 representa o pico da onda incidente e P2 o pico da onda refletida. A participação do componente refletido na amplitude da pressão aórtica central é chamada de pressão de incremento (ΔP) e seu valor relativo (%) na amplitude total do pulso é o índice de incremento ($\Delta P/P \times 100$). Modificado de³².

com > 2.000 pacientes) foi conduzido de forma a mostrar um efeito do perindopril sobre a rigidez arterial após oito semanas de tratamento. Neste estudo, observa-se certa dissociação temporal entre a redução da pressão arterial e da VOP, o que sugere um tênue efeito pressão-independente.

Os efeitos pressão-independentes sobre a rigidez arterial destes fármacos tem sido exaustivamente contestados por O'Rourke. Estudos com impedância arterial falharam em demonstrar estes efeitos diretos sobre a rigidez arterial central. Segundo este autor, ao considerar a histologia de uma artéria de um indivíduo de 55 anos com toda a degeneração da trama elástica, pode-se concluir que a redução da rigidez arterial com um anti-hipertensivo é um ato de esperança⁴. A ausência de efeitos intrínsecos sobre a parede arterial pode ser também explicada pelo fato de que as alterações arteriais levam décadas para se instalar e que a maioria os estudos clínicos ambiciona revertê-las em apenas alguns meses e começam tardiamente em termos de envelhecimento arterial.

Recentemente, uma abordagem totalmente diversa da citada foi posta em prática na terapia da rigidez arterial. Sabe-se que em certas afecções, como no diabetes e na IRC, ocorre grande aumento (desproporcional ao aumento da PA) da rigidez arterial e no caso da IRC é um importante marcador de mau prognóstico²⁷. Nestas condições existe abundante formação de AGEs (*advanced glycation end-products*), produtos finais de glicação protéica, cuja conseqüência imediata para os vasos é a formação de pontes cruzadas de colágeno e aumento da rigidez. Estudos experimentais com derivados da aminoguanidina^{28,29}, um "quelador" de AGEs, produziu redução de rigidez e prevenção de envelhecimento em ratos, sem qualquer efeito hipotensor. Um estudo clínico com uma droga semelhante foi feito há quatro anos em renais crônicos e obteve resultados promissores³⁰⁻³². Desde então, não se publicou nenhum outro estudo sobre esta classe de drogas.

EFEITOS DE DROGAS SOBRE A REFLEXÃO ARTERIAL

Se por um lado é difícil reduzir a rigidez arterial além do efeito hipotensor, pode-se minimizar suas conseqüências sobre a reflexão e o incremento do pulso central. Neste aspecto, as limitações da esfigmomanometria são enormes. O exemplo clássico são os nitratos. Ao levar em conta apenas os efeitos vasculares, seriam drogas perfeitas para tratar as conseqüências da rigidez arterial. Esta classe de drogas produz um potente efeito sobre pequenas artérias, diminuindo consideravelmente a reflectância da árvore arterial. Tal resposta não é apreciada na artéria braquial (Figura 2) pois a pressão sistólica braquial é o pico da onda incidente, enquanto na aorta é o pico da onda refletida (R) que foi significativamente reduzido³³. Portanto,

tradicionalmente, os nitratos não têm efeito apreciável sobre a pressão sistólica, porque esta é sempre medida só na artéria braquial e não na aorta.

Estes efeitos sobre pequenas artérias e conseqüentemente sobre a reflectância é diferente entre as diversas classe de anti-hipertensivos e foi baseado nisso que se propôs comparar no estudo CAFÉ³⁴ (um sub-estudo do ASCOTT, com cerca de 2.000 pacientes) os efeitos hipotensores e centrais de uma regime baseado em atenolol/tiazida com um regime baseado em amlodipino/perindopril, durante cerca de quatro anos de tratamento. Os dois regimes reduziram a PA braquial a valores semelhantes, porém houve no grupo amlo/perindopril redução significativamente maior na pressão sistólica central, na pressão de incremento e no índice de incremento. O atenolol age quase^{35,36} exclusivamente sobre o componente incidente da onda de pulso aórtico e, por isso, em pouco reduziu a pressão central. A análise dos eventos nos dois grupos sugere ainda que o número menor de eventos no grupo amlo/perindopril pode ser atribuído aos seus efeitos centrais. Trata-se, portanto, do primeiro grande estudo clínico randomizado, no qual parâmetros hemodinâmicos centrais fizeram parte da avaliação dos efeitos dos hipotensores e ainda mostraram influenciar na taxa de eventos de cada grupo.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, pode-se dizer que os efeitos arteriais de anti-hipertensivos já merecem ser lembrados nas decisões terapêuticas. Porém, deve-se ser realista sobre o poder de intervir diretamente na rigidez arterial, sobretudo naquele grupo de pacientes idosos com hipertensão sistólica isolada e grande desorganização da parede arterial. Esta rigidez determina, de forma perversa, um progressivo aumento da pós-carga e da

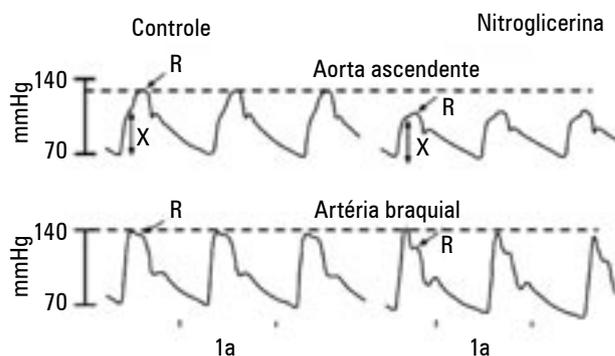


Figura 2. Os efeitos centrais de vasodilatadores arteriais são subestimados na artéria braquial. Observa-se que na aorta ascendente o componente refletido (R) é reduzido acarretando redução da pressão de pulso central, enquanto na artéria braquial a pressão é medida pelo componente incidente, inalterado com a nitroglicerina. Modificado de³¹.

demanda de O₂ acompanhado de redução da oferta diastólica de perfusão coronariana. Justifica-se, portanto, a estratégia de usar os efeitos periféricos de anti-hipertensivos de forma a minimizar as conseqüências de aumento da rigidez e da reflectância arterial. Essa abordagem deve ser ainda implementada com novos estudos e, sobretudo, com a progressiva familiarização do clínico com os conceitos discutidos acima (Figura 3).

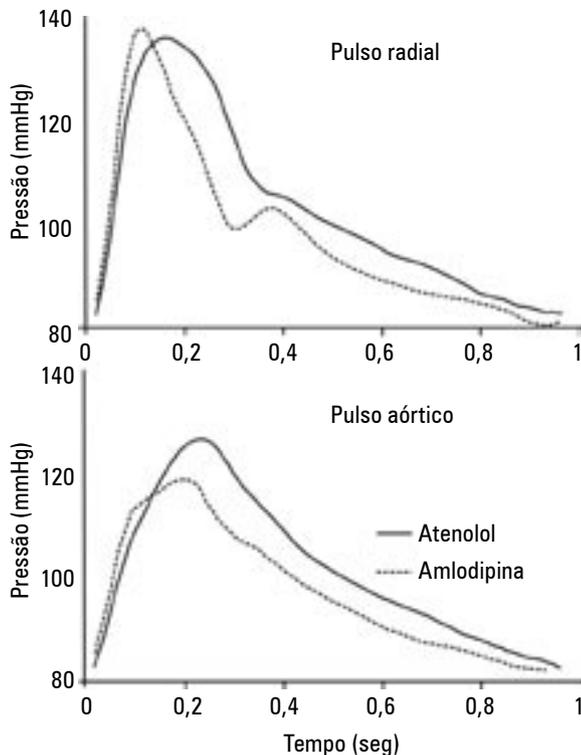


Figure 3. Exemplo de pulso radial e o correspondente pulso aórtico derivado por função de transferência de pacientes com idade semelhantes que usaram atenolol (linha sólida) ou amlodipina (linha pontilhada) como monoterapia. Modificado de ³².

REFERÊNCIAS

1. Laurent S, Katsahian S, Fassot C *et al*. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203-6.
2. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R *et al*. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-5.
3. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R *et al*. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
4. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries. 5th Edition ed. London: Hodder Arnold, 2005.
5. Asmar R. Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity. Paris: Elsevier, 1999.
6. Arcaro G, Laurent S, Jondeau G *et al*. Stiffness of the common carotid artery in treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1991;9:947-54.
7. Laurent S, Lacolley P, Girerd X *et al*. Arterial stiffening: opposing effects of age- and hypertension-associated structural changes. *Can J Physiol Pharmacol* 1996;74:842-9.

8. Laurent S, Hayoz D, Trazzi S *et al*. Isobaric compliance of the radial artery is increased in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1993;11:89-98.
9. Palmieri V, Bella JN, Roman MJ *et al*. Pulse pressure/stroke index and left ventricular geometry and function: the LIFE Study. *J Hypertens* 2003;21:781-7.
10. Cohn JN. Techniques for studying arterial elastic properties. *Hypertension* 2002;39:e20.
11. Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G *et al*. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 1995;26:503-8.
12. Cohn JN. Techniques for studying arterial elastic properties. *Hypertension* 2002;39:e20.
13. Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G *et al*. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 1995;26:503-8.
14. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C *et al*. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002;15:426-44.
15. Moens AI. Die Pulsekurve. **Leiden**. 1878.
16. Laurent S, Katsahian S, Fassot C *et al*. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203-6.
17. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R *et al*. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-15.
18. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R *et al*. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
19. Asmar R, Benetos A, Topouchian J *et al*. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485-90.
20. Laurent S, Kingwell B, Bank A *et al*. Clinical applications of arterial stiffness: therapeutics and pharmacology. *Am J Hypertens* 2002;15:453-8.
21. Cunha RS, Benetos A, Laurent S *et al*. Distension capacity of the carotid artery and ambulatory blood pressure monitoring. Effects of age and hypertension. *Am J Hypertens* 1995;8:343-52.
22. Laurent S, Hayoz D, Trazzi S *et al*. Isobaric compliance of the radial artery is increased in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1993;11:89-98.
23. Delorme S, Boutouyrie P, Laloux B *et al*. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short- and long-term antihypertensive treatment: A meta-analysis of individual data in 294 patients. *Hypertension* 1998;32:789.
24. Nakamura T, Fujii S, Hoshino J *et al*. Selective angiotensin receptor antagonism with valsartan decreases arterial stiffness independently of blood pressure lowering in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2005;28:937-43.
25. Mahmud A, Feely J. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition. *Am J Hypertens* 2002;15:321-5.
26. Asmar R, Topouchian J, Potocka AC *et al*. [Evaluation of the effect of an antihypertensive treatment on arterial distensibility in essential arterial hypertension. The Complior study. A preliminary analysis of data at inclusion]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999;92:949-55.
27. Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension* 2004;43:163-8.
28. Corman B, Duriez M, Poitevin P *et al*. Aminoguanidine prevents age-related arterial stiffening and cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:1301-6.
29. Huijberts MS, Wollenbuttel BH, Boudier HA *et al*. Aminoguanidine treatment increases elasticity and decreases fluid filtration of large arteries from diabetic rats. *J Clin Invest* 1993;92:1407-11.
30. Bakris GL, Bank AJ, Kass DA *et al*. Advanced glycation end-product cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *Am J Hypertens* 2004;17:23S-30S.
31. Ziemann S, Kass D. Advanced glycation end product cross-linking: pathophysiological role and therapeutic target in cardiovascular disease. *Congest Heart Fail* 2004;10:144-9.
32. Ziemann SJ, Kass DA. Advanced glycation endproduct crosslinking in the cardiovascular system: potential therapeutic target for cardiovascular disease. *Drugs* 2004;64:459-470.
33. Kelly RP, Gibbs HH, O'Rourke MF *et al*. Nitroglycerin has more favourable effects on left ventricular afterload than apparent from measurement of pressure in a peripheral artery. *Eur Heart J*. 1990;11:138-144.
34. Williams B, Lacy PS, Thom SM *et al*. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213-1225.
35. Nakamura T, Fujii S, Hoshino J *et al*. Selective angiotensin receptor antagonism with valsartan decreases arterial stiffness independently of blood pressure lowering in hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2005;28:937-943.
36. Mahmud A, Feely J. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition. *Am J Hypertens*. 2002;15:321-325.