

# Sistema renina-angiotensina-aldosterona e lesão vascular hipertensiva

Roberto de Sá Cunha, Albano Vicente Lopes Ferreira

## Resumo

A participação do sistema renina-angiotensina-aldosterona no controle a longo prazo da pressão arterial sabidamente envolve vasoconstrição, modulação da atividade simpática e do manuseio de sal e água pelo rim. No entanto, nos últimos anos, evidências clínicas e experimentais têm apontado o SRAA como um importante fator humoral que governa tanto os fenômenos tróficos da célula muscular lisa vascular como a qualidade da matrix

extracelular. A participação desse sistema no fenômeno de redução luminal da hipertensão essencial instalada tem sido demonstrado pela inibição farmacológica da enzima conversora ou do antagonismo dos receptores AT<sub>1</sub> da angiotensina I. Por fim, as propriedades mecânicas dos grandes troncos arteriais determinantes da hipertensão sistólica são influenciadas pelo SRAA, uma vez que este estimula a síntese de colágeno e outras proteínas na parede vascular, determinando, assim, suas propriedades viscoelásticas.

**Palavras-chave:** Hipertensão arterial; Sistema renina-angiotensina-aldosterona; Artérias.

Recebido: 14/3/00 – Aceito: 20/4/00

Rev Bras Hipertens 3: 282-92, 2000

## Introdução

Hipertensão arterial é um fator de risco cardiovascular maior e suas complicações podem ser divididas em dois grupos: as complicações relacionadas diretamente com os níveis tensionais, tais como hemorragia cerebral, aneurisma, insuficiência ventricular esquerda, renal e aquelas relacionadas a mudanças na estrutura e na função vascular, tais como na doença aterosclerótica coronária, cerebral e de membros<sup>1</sup>. Este segundo grupo de com-

plicações responde mal à prevenção com o tratamento hipertensivo em massa, fato observado na desproporcional persistência da doença coronariana a despeito de redução significativa na incidência de hemorragia cerebral nos países desenvolvidos<sup>2</sup>. Tal fato sugere que apenas normalizar a pressão arterial não seria suficiente e que uma ação sobre a estrutura vascular alterada na hipertensão arterial seria o mais desejável.

Uma sólida argumentação experimental e clínica foi construída nos

últimos 20 anos, sugerindo que dentre os anti-hipertensivos disponíveis, aqueles cujo mecanismo de ação envolve interrupção do SRAA seriam os mais apropriados para desempenhar esse papel<sup>3</sup>. Receptores de angiotensina II (Ang II) estão presentes universalmente na árvore arterial e produzem acentuada contração em segmentos isolados de todos os leitos arteriais<sup>4</sup>. Além do efeito vasoconstritor extensivamente demonstrado *in vitro* e *in vivo*, Ang II exerce importantes efeitos tróficos sobre a parede arterial, inde-

Correspondência:

Clínica de Investigação Cardiovascular – UFES  
Av. Marechal Campos, 1.468, Maruípe – Vitória, ES – 29040-900

pendentemente da elevação da pressão arterial<sup>5</sup>. Todos os componentes do SRAA estão presentes no endotélio e na parede arterial e a formação de Ang II, no vaso, está solidamente documentada<sup>6</sup>. Ang II, produz hipertrofia arterial (e pouca hiperplasia) e aumento da produção de colágeno em cultura de CMLV<sup>7-9</sup>. Doses subpressoras de Ang II produzem espessamento arterial e uma quantidade enorme de estudos clínicos e experimentais comprova a eficácia de IECAs e antagonista de receptores AT<sub>1</sub> de angiotensinas na reversão de alterações vasculares da hipertensão arterial (ver adiante). Tais efeitos foram demonstrados mesmo na ausência de redução da pressão arterial<sup>10</sup>. Considerando ainda o papel do SRAA na regulação da excreção renal de sódio, na modulação do tonus simpático e na função endotelial, é possível que outros fatores, além da diminuição dos efeitos pressores e tróficos da Ang II, participem na reversão das alterações vasculares estruturais produzidas pelos IECA e antagonistas de receptores AT<sub>1</sub> de angiotensina. Neste artigo, serão revistas as principais alterações estruturais decorrentes da hipertensão arterial em vasos de resistência e de condutância e o papel do SRAA no estabelecimento e na estratégia de normalização dessas alterações. Por questão de brevidade, não será discutida a documentada participação do SRAA nos mecanismos de aterogênese, ainda que estes sejam cruciais na determinação da morbimortalidade relacionada à hipertensão arterial.

## Mecanismos celulares da angiotensina II

A Ang II exerce seus efeitos a longo prazo sobre o sistema cardiovascular por meio de vasoconstrição, modulação do tônus autonômico e

retenção de água e sal pelo rim. Recentemente, a literatura tem apontado para efeitos tróficos sobre a parede vascular como um dos mais importantes mecanismos de ação da Ang II<sup>11</sup>.

Sabe-se que a Ang II induz o crescimento da CMLV em concentrações subpressoras e que os IECA são capazes de inibir a proliferação neointimal após a lesão vascular da angioplastia<sup>12</sup>. A Ang II exerce seus efeitos principalmente pela sua ligação a receptores AT<sub>1</sub><sup>13</sup>. Trata-se de um receptor com sete domínios transmembrana e está acoplado a uma proteína G. Suas ações celulares envolvem a adenilato-ciclase, as fosfolipases C, D e A, e um canal de cálcio. Fazem parte ainda dessa resposta, a ativação da tirosina quinase e a ativação de uma série de proto-oncogenes (*c-fos*, *c-myc*, *myb*, *jun*, *jun-β*, *egr-1*) envolvidos no controle do crescimento celular<sup>14,6</sup>. Vários efeitos da Ang II são também observados com diversos fatores de crescimento e várias ações da Ang II são mediadas por esses fatores. Fator de crescimento do fibroblasto (FGF), fator transformante de crescimento β-1 (TGF β-1), fator de crescimento derivado de plaqueta (PGF) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) têm sua atividade aumentada pela Ang II e têm importantes repercussões no crescimento e na remodelagem vasculares. A ativação de TGF β-1 resulta ainda em aumento da secreção de renina na produção de Ang II, amplificando o sinal humoral de crescimento<sup>15</sup>. Ang II estimula ainda a produção de matrix extracelular com aumento da deposição de colágeno do tipo I-α1 e tipo III, fibronectina e laminina β1 e β2. Estão aumentados também sob ação de Ang II o inibidor do ativador do plasminogênio tipos 1 e 2 (PAI 1 e 2) e genes da aldosterona sintase (CYB11B2) e da sintase do óxido nítrico (NO)<sup>16</sup>. Outros 3 tipos de

receptores de angiotensina foram identificados, porém destes apenas o receptor AT<sub>2</sub> teve parte de seu papel parcialmente elucidado. Como o AT<sub>1</sub>, trata-se de um receptor com 7 domínios transmembrana, mas que se acopla a uma proteína G diferente com ações diametralmente opostas às ações produzidas pela proteína G acoplada ao receptor AT<sub>1</sub>. Entre essas ações inclui-se a ativação de fosfatases que desfosforilam, enquanto os AT<sub>1</sub> promovem ativação de quinases, que fosforilam. Em consequência, ativação de receptores AT<sub>2</sub> resulta na inativação da quinase ativada por mitógeno (MAPK), que desempenha um papel central na transdução de sinais de crescimento da Ang II na CMLV<sup>17</sup>. Em tese, a estimulação de receptores AT<sub>2</sub> contrabalançaria boa parte dos efeitos deletérios da estimulação de receptores AT<sub>1</sub>. No entanto, a expressão desse receptor é bastante discreta em relação ao receptor AT<sub>1</sub>, estando presente principalmente na vida fetal. Na vida adulta está restrito ao endotélio vascular, à medula adrenal, ao útero, ao ovário e às áreas discretas no cérebro<sup>6</sup>. Foi documentada a expressão desses receptores em circunstâncias patológicas, como insuficiência cardíaca, infarto, lesões vascular e cutânea<sup>6</sup>, porém, a importância desses receptores na hipertensão arterial permanece especulativa. Sabe-se, no infarto experimental, que a redução de HVE e da fibrose miocárdica produzida pelo antagonista de receptores AT<sub>1</sub> é abolida se houver bloqueio simultâneo com o antagonista de receptores AT<sub>2</sub>, PD 123 a 177<sup>18</sup>. Conclui-se desses experimentos que boa parte dos efeitos benéficos dos antagonistas de receptores AT<sub>1</sub> resulta da maior disponibilidade de Ang II para atuar em receptores AT<sub>2</sub>.

A participação do SRAA no fenômenos tróficos da parede arterial envolve outras substâncias além da

Ang II. Estudos com inibição farmacológica da ECA mostram que essa enzima, sendo também responsável pela degradação da bradicina, desempenha um papel fisiológico independente da Ang II. A bradicina é capaz de promover a liberação de NO pelo endotélio, e, por meio deste, exercer, entre outras ações, vasodilatação e atividade antiproliferativa. Dessa forma, os IECA teriam parte dos seus efeitos benéficos (inclusive sobre a aterogênese) mediados pela diminuição da degradação de bradicina e melhora da função endotelial<sup>19</sup>.

## Alterações vasculares na hipertensão arterial

### O vaso de resistência na hipertensão arterial

As artérias de resistência são aquelas que têm um diâmetro menor que 500  $\mu$ m, situadas antes de um leito capilar. Têm importância central no controle local de fluxo e na determinação da resistência periférica total porque têm uma espessa camada muscular que responde prontamente, com alterações de diâmetro, a estímulos hemodinâmicos metabólicos e neuro-humorais<sup>20</sup>.

As artérias somente cumprem sua função de assegurar um débito sanguíneo adequado aos tecidos porque são capazes de reagir e alterar sua forma e função em face das mais variadas alterações hemodinâmicas ao longo do desenvolvimento<sup>21</sup>. Duas forças básicas são sentidas continuamente pelas artérias: o estresse de cisalhamento (*shear-stress*) proporcionado pelo atrito do sangue na interface sangue-artéria e a tensão parietal (dada pelo produto da pressão vezes o raio, sobre a espessura do vaso; lei de Laplace) que distende a parede da artéria<sup>22</sup>. Entre as teorias mais clássicas da etiopatogênese da hipertensão

arterial, persiste aquela que aponta para uma elevação precoce do débito cardíaco como o distúrbio original<sup>23</sup>. Considerando que elevações do fluxo arterial são prontamente sentidas pelos vasos, as células endoteliais, diretamente expostas ao aumento do cisalhamento parietal, respondem com liberação de NO que relaxa a célula muscular lisa vascular (CMLV) subjacente, aumenta o diâmetro vascular, elevando por fim a tensão parietal. A parede arterial, em resposta a aumentos sustentados do diâmetro e tensão, aumenta em espessura, o que por sua vez corrige a tensão parietal. Tal correção, porém, acarreta um inevitável aumento (na quarta potência segundo a relação de Poiseuille) da resistência arterial, por vezes suficiente para determinar a instalação da hipertensão arterial. É teoricamente possível que essa seqüência de eventos, ocorrendo em indivíduos normotensos, promova alterações estruturais passíveis de serem compensadas por mecanismos regulatórios a longo prazo da pressão arterial. Originalmente descrito por Folkow<sup>24</sup>, em 1958, esse mecanismo estrutural atuaria no hipertenso como um “amplificador” da resistência periférica tão eficaz que aumentos sustentados de tônus e da reatividade da CMLV (demonstrados de forma inconsistente) não seriam necessários para explicar hipertensão arterial. Em verdade, em condições de vasodilatação máxima, estudos experimentais no modelo SHR<sup>20</sup> e clínicos<sup>25</sup> mostram uma resistência periférica sempre elevada, o que indica um fator “estrutural” na hipertensão arterial estabelecida.

O aumento da espessura da parede arterial foi observado pela primeira vez na descrição original de Richard Bright, em 1827, sobre a hipertrofia cardiovascular na hipertensão arterial. Desde então, por décadas seguidas, esse aumento foi tido como sinônimo de crescimento da parede arterial.

Sabe-se, porém, que no modelo experimental SHR, que reproduz com extraordinária semelhança a hipertensão essencial humana, o aumento de espessura medial ocorre por três mecanismos distintos: aumento da deposição de matrix extracelular, hipertrofia das CMLV (aumento de volume, sem divisão) e hiperplasia. No entanto, um mecanismo adicional ocupa papel de destaque nesse modelo. Trata-se da remodelagem arterial na qual o aumento da espessura medial do-se por diminuição do lúmen e do diâmetro externo. Essa remodelagem (ainda que sem essa denominação) foi descrita pela primeira vez por Short<sup>26</sup>, em 1966, que, ao realizar um estudo *post-mortem* do leito mesentérico de indivíduos normotensos e hipertensos, observou aumento da relação média: lúmen com preservação da área de secção transversa da média arterial, indicando um rearranjo do material vascular. Apenas 33 anos após, Baumbach e Heistad<sup>27</sup>, em uma análise sistemática de arteríolas cerebrais de ratos SHR-SP (*stroke-prone*) concluem pela existência deste mecanismo, distinto do crescimento medial, porém que também deve ocorrer junto com este. Esses autores propuseram ainda uma abordagem matemática na qual um índice de hipertrofia e um de remodelagem poderiam ser calculados a partir da comparação entre a geometria arterial de animais normotensos e hipertensos. Estudos subsequentes conduzidos pelo grupo de Mulvany<sup>28</sup>, em artérias de resistência obtidas de biópsias do tecido subcutâneo da região glútea, confirmaram a presença desse mecanismo e estenderam o conceito de remodelagem arterial. Infelizmente, o termo remodelagem tem sido utilizado indiscriminadamente para designar qualquer alteração de geometria arterial secundária à hipertensão arterial.

Na hipertensão arterial, são descritas ainda desenvolvimento de neo-

íntima com aparecimento de CMLV dentro da lâmina elástica interna, desnudação endotelial, infiltração por células inflamatória e “rarefação” vascular. O papel da rarefação vascular no aumento da resistência periférica ainda carece de quantificação<sup>29</sup>. Severa destruição da arquitetura vascular com inflamação e necrose fibrinóide são o substrato histopatológico da hipertensão maligna humana, que pode desenvolver-se a partir de valores elevados de pressão arterial. Porém, os achados são tão diversos das alterações estruturais adaptativas que é possível que fatores etiopatogênicos distintos estejam envolvidos nesse tipo (atualmente incomum) de evolução.

## Evidências experimentais

Em 1980, Freslon et al.<sup>30</sup> compararam os efeitos anti-hipertensivos de captopril, atenolol e hidralazina no modelo SHR e observaram que a suspensão da droga levava à imediata retomada de níveis hipertensivos nos grupos atenolol e hidralazina, enquanto o aumento foi discreto e lento no grupo tratado com captopril. Os mesmos investigadores<sup>31</sup>, examinando o leito mesentérico de animais SHR tratados com captopril e hidralazina de 6 a 20 semanas de idade, observaram que a redução da relação média-lúmen foi maior no grupo-captopril. Trata-se da primeira evidência de superioridade de IECA sobre outros fármacos (com efeito hipotensor equivalente) na reversão de alterações vasculares hipertensivas em vasos de resistência.

Harrap et al.,<sup>32</sup> tratando animais SHR com o IECA perindopril (3 mg/kg/dia) ou veículo, de 4 até 16 semanas de idade, observaram que não houve retomada completa da pressão arterial após a suspensão do IECA. Tais achados foram confirmados por Cadilhac<sup>33</sup> que também demonstrou a normalização do diâmetro interno de

artérias resistivas do leito mesentérico de animais tratados com perindopril.

Chistensen et al.<sup>34</sup> compararam os efeitos do tratamento com perindopril, captopril, hidralazina, isradipina e metoprol sobre a pressão arterial e a estrutura vascular de ratos SHR, dos 4 até os 24 meses. Aos 24 meses, a PA média no grupo-perindopril era de 121 mmHg, 137 mmHg no grupo-captopril, 140 mmHg no grupo-hidralazina, 149 mmHg no grupo-isradipina e 146 mmHg no grupo-metoprol, enquanto a PAM era de 177 mmHg no grupo-controle. Duas semanas após a suspensão do tratamento, a pressão arterial retornou aos valores do controle nos grupos isradipina, hidralazina e metoprolol, enquanto os IECAs apresentaram uma retomada bastante lenta. A relação média-lúmen dos vasos mesentéricos foi completamente normalizada no grupo-perindopril, parcialmente corrigida no grupo-captopril (com redução pressórica menor) hidralazina e isradipina e inalterada no grupo-metoprolol. A comparação entre resultados dos grupos perindopril e metoprolol e a retomada dos níveis hipertensivos sugerem que boa parte dos efeitos dos IECAs podem ser atribuídos a modificações estruturais vasculares. Um estudo subsequente<sup>35</sup>, utilizando peso perindopril na dose de 0,4 mg/kg a 0,8 mg/kg/peso por 24 meses, não conseguiu demonstrar uma correlação entre reversão estrutural e persistência dos efeitos anti-hipertensivos, após a retirada da droga. Neste estudo, houve boa correlação entre a dose do IECA e a persistência do efeito hipotensor pós-tratamento. Hadju et al.<sup>36</sup>, comparando os efeitos do cilazapril e da hidralazina em artérias principais de ratos SHR-SP, observaram superioridade do IECA na reversão de hipertrofia vascular e redução luminal, a despeito de reduções tensionais equivalentes.

Recentemente, Lundie et al.<sup>36</sup> realizaram uma exaustiva revisão envol-

vendo 36 estudos experimentais sobre efeitos da inibição do SRAA e reversão de alterações vasculares hipertensivas. Destes estudos, 17 registraram o comportamento da pressão arterial após a suspensão da droga. A suspensão do IECA, na maioria dos estudos, produz redução prolongada da pressão arterial, confirmando o achado original de Freslon<sup>33</sup>. Com exceção de apenas 3 estudos, observa-se um consenso acerca de reversão de índices de hipertrofia vascular com uso do IECA, com normalizações que persistem por até 21 semanas. O autor dessa revisão chama a atenção, ainda, para o reduzido número de estudos direcionados aos vasos de resistência intra-renais, cujas alterações são de fundamental importância na manutenção de níveis pressóricos elevados. Um desses poucos estudos<sup>37</sup> demonstrou que o tratamento com IECAs em ratos SHR foi capaz de restaurar o diâmetro luminal de vasos pré-glomerulares (remodelagem reversa) após 6 meses de tratamento. Em menor número, os estudos recentes envolvendo antagonistas de receptores AT<sub>1</sub> de angiotensina na hipertensão experimental também apontam para um efeito antitrófico dessa classe. A comparação entre IECA e antagonista de receptores AT<sub>1</sub> mostra resultados conflitantes. Sabe-se, porém, que no modelo SHR os antagonistas de receptores AT<sub>1</sub> de angiotensina teriam um efeito anti-hipertensivo menor<sup>38</sup>, o que limita em parte a comparação dos efeitos sobre a estrutura vascular.

Morton et al.<sup>39</sup> investigaram os efeitos vasculares e o comportamento da pressão arterial em SHR jovens após a suspensão de 4 ou 10 semanas de captopril (100 mg/kg/dia) ou losartan (15 mg/kg/dia). Ambas as drogas foram capazes de reduzir de forma equivalente a pressão arterial e prevenir a recrudescência da hipertensão, após 4 meses de tratamento. Tais efeitos estão aumentados com 10

meses, e somente esse regime prolongado produziu efeitos significativos sobre a estrutura vascular mesentérica.

Shaw et al.<sup>40</sup>, comparando os efeitos do lisinipril com (1 mg/kg ou 10 mg/kg) os dos antagonistas de receptores AT<sub>1</sub> D 8731 (1 mg/kg, 20 mg/kg ou 50 mg/kg) em SHR, obtiveram resultados equivalentes quando se comparam as reversões estruturais obtidas com equivalentes efeitos hipotensores. Nos dois grupos, houve um efeito dose-dependente tanto na pressão arterial quanto na estrutura vascular.

Li et al.<sup>41</sup> também observaram redução dose-dependente da pressão arterial e da espessura arterial mesentérica, renal e coronariana após 12 semanas de tratamento oral de losartan em ratos SHR. Mesmo com doses menores (20 mg/kg/dia), nas quais se obteve redução discreta da pressão arterial, foram observados efeitos antitróficos do antagonismo específico de receptores AT<sub>1</sub>.

Gillies<sup>38</sup> et al. compararam, em um desenho experimental cruzado, o efeito hipotensor do perindopril com o antagonista de receptores AT<sub>1</sub> L-158,809 em SHR adultos e observaram que o IECA era mais eficaz como hipotensor e também na reversão de alterações vasculares. Por outro lado, não foram observadas diferenças nos efeitos do enalapril e do losartan sobre a estrutura de artérias mesentéricas de ratos SHR, a despeito de maior efeito hipotensor do IECA<sup>42</sup>.

## Estudos clínicos em vasos de resistência

Estudos clínicos sobre os efeitos da supressão farmacológica do SRAA sobre a estrutura vascular são recentes. Existem controvérsias sobre a utilização de artérias subcutâneas da região glútea, visto que é impossível determinar com exatidão (ao contrário

do leito mesentérico em SHR) qual o nível (na ramificação arterial) em que se encontra o segmento arterial examinado.

Thybo<sup>43</sup> et al. compararam, em um estudo duplo-cego paralelo, os efeitos do tratamento com perindopril (4 mg/dia a 8 mg/dia) com o tratamento com atenolol (50 mg/dia a 100 mg/dia) em pacientes hipertensos virgens de tratamento. A despeito de redução tensional maior no grupo atenolol, apenas os indivíduos tratados com perindopril apresentaram normalização da estrutura vascular (redução da espessura, preservação da área de secção transversa e aumento do lúmen) observada por meio de biópsia de subcutâneo da região glútea. Similarmente, em um estudo clínico duplo-cego randomizado, Schiffrin<sup>44</sup> et al. compararam os efeitos vasculares do cilazapril e do atenolol em 77 pacientes após 12 meses de tratamento. Os indivíduos tratados com cilazapril apresentaram redução importante da relação média-lúmen de artérias subcutâneas da região glútea, que porém persistia significativamente superior à relação média-lúmen do grupo-controle normotenso. O tratamento com  $\beta$ -bloqueador produziu efeito hipotensor semelhante, no entanto, não foi capaz de alterar a relação média-lúmen dos indivíduos tratados. Tais resultados foram confirmados também após 2 anos de tratamento<sup>45</sup>.

Sumarizando, a literatura aponta para uma nítida superioridade da supressão do SRAA em relação a outras estratégias anti-hipertensivas, na regressão de alterações vasculares hipertensivas. A natureza da relação entre o diâmetro vascular e a resistência (quarta potência) amplifica na mesma proporção os erros obtidos na interpretação das medidas histomorfométricas de vasos de resistência. Estas dificuldades metodológicas e uma grande variedade de dose e desenhos experimentais tornam a comparação

entre os estudos uma tarefa árdua. No entanto, em sua maioria, os estudos experimentais apontam o SRAA como um determinante maior da estrutura vascular dos vasos de resistência e dos níveis tensionais, justificando solidamente sua interrupção farmacológica como estratégia terapêutica.

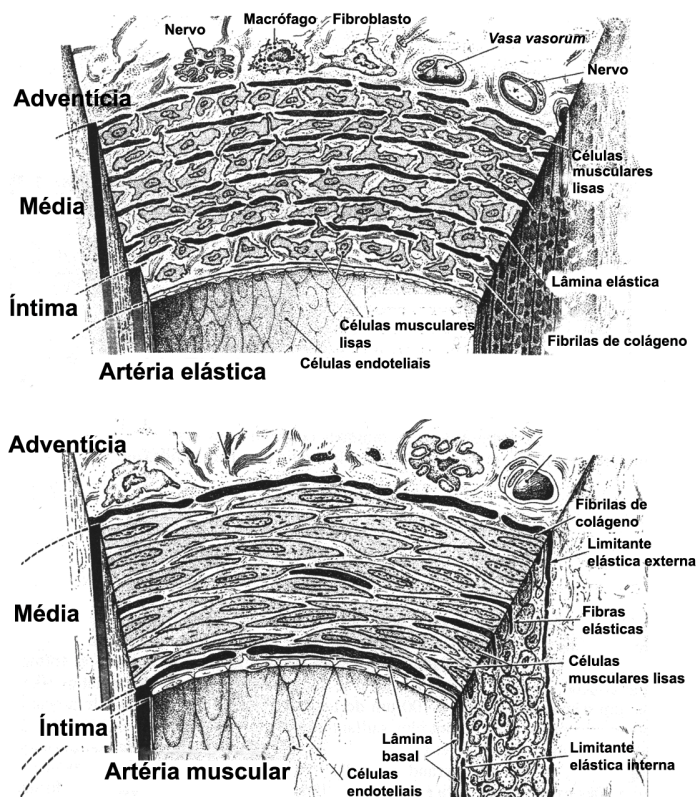
## Grandes vasos arteriais

Os grandes vasos arteriais submetidos a uma pressão de distensão apresentam um comportamento não-linear de seu acréscimo de diâmetro. Isso, porque, nenhum corpo físico é *perfeitamente* elástico (tal o estresse, tal o estiramento; lei de Hooke) e as artérias têm uma resposta mais complexa ainda à distensão, dada a composição heterogênea de sua parede<sup>46</sup>. A parede arterial é composta de uma camada íntima (Figura 1) junto ao lúmen vascular, de uma camada média e de uma camada adventícia<sup>47,15</sup>. A íntima é constituída sucessivamente de endotélio, membrana basal e da limitante elástica interna. As células endoteliais revestem a superfície interna da parede, formando uma camada contínua em contato com o sangue. A camada média contém as células musculares lisas e os seguintes elementos extracelulares: fibras elásticas e fibrilas de elastina, feixes e fibrilas de colágeno e proteoglicanos. A distribuição e a proporção dos elementos são diferentes se a artéria por elástica (aorta, carótida, tronco braquiocéfálico, ilíaca e pulmonares) ou muscular. Na média arterial, podemos observar várias lâminas elásticas concêntricas (cerca de 3 m de espessura), compostas de fibras de elastina. Entre as lâmina elásticas, encontram-se as células musculares lisas, microfibrilas de elastina, fibras de colágeno e os glicosaminoglicanos da substância fundamental (sulfato de condroitina, sulfato de heparina, sulfato de dermatano e ácido hialurônico).

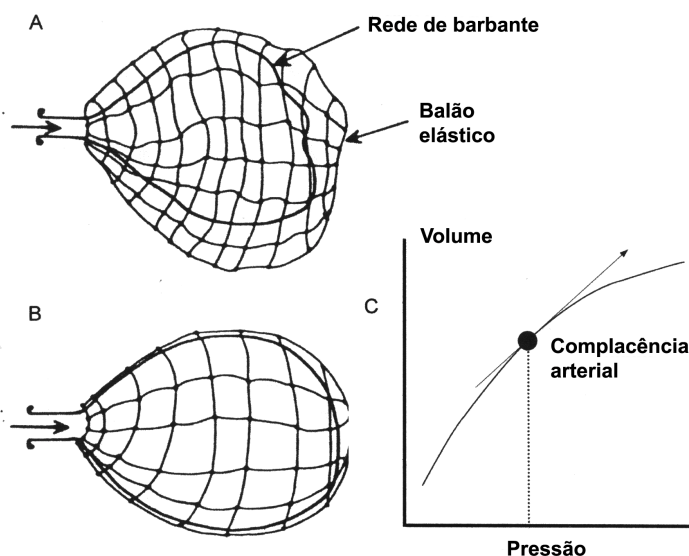
O estudo da função arterial repousa na compreensão da relação pressão-diâmetro arterial e é a partir dessa relação fundamental que são calculados os demais parâmetros<sup>48</sup>. Em 1957, Roach e Burton<sup>49</sup>, baseados em experimentos com digestão seletiva de elastina e colágeno, em artérias *in vitro*, propuseram um modelo em que se compara as artérias a bolas de soprar envoltas por uma rede frouxa de barbante (Figura 2). Este balão altamente distensível corresponde à rede de lâminas concêntricas de elastina. Na faixa fisiológica de distensão arterial, é possível que a elastina responda por boa parte da curva. Quando, porém, a artéria é submetida a pressões elevadas de distensão, ultrapassa-se o limite da elastina e as fibras colágenas (1.000 vezes menos distensíveis que a elastina) passam a responder pelas propriedades mecânicas da artéria. Tal inversão ocorre sempre que a pressão de distensão estiver aumentada, como na hipertensão arterial ou no processo de envelhecimento em que o polímero elástico fragmenta-se e perde suas propriedades mecânicas<sup>50</sup>.

Artérias mais rígidas conduzem a onda incidente de pulso com maior velocidade e, quando ocorre a reflexão periférica, essas ondas também são conduzidas retrogradamente com maior velocidade. Desse fenômeno resulta que a onda de pulso refletida soma-se precocemente à onda incidente (ao invés de somar-se à diástole), aumentando a pressão sistólica e também reduzindo a pressão diastólica<sup>2</sup>.

A importância epidemiológica da pressão arterial sistólica e da pressão de pulso em relação aos demais parâmetros hemodinâmicos foi claramente demonstrada a partir do estudo de Framingham<sup>51</sup> e outros<sup>52</sup>. Os mecanismos responsáveis pela hipertensão sistólica têm sido intensamente estudados e já foram objeto de revisão recente



**Figura 1** – Representação esquemática de uma artéria elástica (acima) e muscular (abaixo). Ver explicações no texto. Adaptado de Rhodin<sup>47</sup>.



**Figura 2** – Modelo de artéria proposto por Roach<sup>49</sup>, em que se compara as artérias a bolas de soprar distensíveis envoltas por uma rede frouxa de barbante. Este balão corresponderia à rede de lâminas concêntricas de elastina, enquanto o colágeno seria o barbante. Na faixa fisiológica de distensão arterial, é possível que a elastina responda por boa parte da curva (A). Quando a artéria é submetida à distensão, ultrapassa-se o limite da elastina e as fibras colágenas menos distensíveis passam a responder pelas propriedades mecânicas da artéria (B), explicando o comportamento não-linear da curva pressão-diâmetro (C).

nesta revista. Descreveremos apenas as principais evidências experimentais e clínicas que apontam para um papel maior do SRAA na composição da parede arterial e, por conseguinte, nas propriedades mecânicas dos grandes vasos.

## Estudos experimentais

Os estudos estáticos (aumentos escalonados de pressão e registro do diâmetro) de complacência arterial realizados em vasos isolados distorcem de tal forma o ambiente neuro-humoral e hemodinâmico da artéria que, hoje, não se surpreende que os resultados obtidos sejam tão conflitantes. Os grandes troncos arteriais respondem de forma tão rápida e intensa à manipulação experimental que os esforços têm sido concentrados no desenvolvimento de técnicas não invasivas, *in vivo*, nas quais a função arterial poderia ser avaliada dinamicamente com a menor interferência possível. Mesmo assim, Levy<sup>53</sup> e Benetos<sup>54</sup> obtiveram aumentos da complacência aórtica *in situ*, em animais SHR tratados com IECA, e parte desses efeitos foi abolida com a remoção do endotélio, indicando que os efeitos dos IECA sobre as propriedades viscoelásticas da parede arterial dependem da função endotelial. Os mesmos resultados foram obtidos com o uso da saralasin e da

bradicina ao invés do IECA, indicando que tanto a supressão da ação da Ang II como a maior disponibilidade de NO teriam efeitos benéficos sobre a função arterial<sup>55</sup>.

Os efeitos da inibição crônica da ECA no rato SHR e no modelo renovascular (acentuada hipertrofia vascular) foram comparados<sup>56</sup>. Avaliação da complacência estática demonstrou que nos animais hipertensos a parede arterial era mais rígida, com redução da complacência aórtica e carotídea. Tais diferenças foram normalizadas com o uso do IECA e paralelamente houve reversão das alterações estruturais vasculares, tais como hipertrofia e acúmulo de colágeno. Em um protocolo preventivo<sup>57</sup>, (Tabela 1) o uso crônico de quinapril foi capaz de prevenir a hipertrofia e o acúmulo de colágeno na aorta torácica de animais SHR. A hidralazina, produzindo respostas hipotensoras semelhantes, não foi capaz de prevenir o acúmulo de colágeno. Um estudo subsequente<sup>58</sup>, com o mesmo protocolo utilizando antagonistas de receptores AT<sub>1</sub> e o antagonista de receptores β<sub>2</sub> da bradicina HOE140, não conseguiu evidenciar um papel significativo da bradicina na prevenção do acúmulo de colagens promovida pelo IECA. Esses achados confirmam os estudos de cultura celular que mostram que a Ang II estimula diretamente a síntese de colágeno<sup>9</sup>.

## Os estudos clínicos

Voluntários sadios submetidos ao tratamento com lisinopril<sup>59</sup> e perindopril<sup>60</sup> apresentaram vasodilatação periférica com baixas doses e dilatação e aumento de complacência vascular com doses maiores. Em pacientes hipertensos<sup>61</sup>, o captopril produziu aumento agudo do diâmetro braquial e em menor escala do diâmetro carotídeo, e com o tratamento crônico com IECA o aumento de diâmetro foi mantido durante o tratamento por 3 a 12 meses<sup>62</sup>. Devemos lembrar que o aumento de diâmetro arterial na vigência de redução tensional implica efeito vasodilatador direto dos IECAs em artérias musculares. Os efeitos dos IECAs em humanos envolve o bloqueio da produção de Ang II e, possivelmente, alterações da função endotelial através de bradicina e prostaglandinas<sup>63,64</sup>. O aumento do diâmetro braquial produzido pelos IECAs está relacionado ainda a um aumento da velocidade de fluxo causada pela vasodilatação periférica. Essa mudança no *shear-stress* é percebida pelo endotélio que, se funcional, libera NO e promove vasodilatação. Um estudo crônico com perindopril<sup>65</sup> em hipertensos mostrou que, após a oclusão da circulação no punho, a redução de diâmetro da artéria braquial (por redução de fluxo) foi sempre menor no grupo tratado com perindopril que nos

**Tabela 1 – Parâmetros histomorfométricos da aorta torácica após 4 meses de tratamento com quinapril versus placebo e hidralazina em ratos SHR<sup>61</sup>**

	P	Q1	Q10	H
	(n = 12)	(n = 12)	(n = 12)	(n = 12)
Espessura medial, mm	125 ± 19	115 ± 9	101 ± 12**‡	99 ± 13**‡‡
Conteúdo de elastinat, x 10 <sup>2</sup> mm <sup>2</sup> /mm	29,1 ± 6,5	26,2 ± 4,9	23,8 ± 3,4	27,2 ± 4,1
Densidade do colágeno, %	17,6 ± 3,9	12,7 ± 3,6**‡	14,3 ± 4,1	18,8 ± 4,9
Conteúdo do colágeno, x 10 <sup>2</sup> mm <sup>2</sup> /mm	21,9 ± 4,7	15,3 ± 4,6**	14,3 ± 4,0**	18,6 ± 5,0
Densidade nuclear, n/campo	10,3 ± 1,8	14,6 ± 4,8*	15,5 ± 3,6*	19,7 ± 6,0**‡
Conteúdo nuclear, n/mm	230 ± 58	292 ± 59	291 ± 87	322 ± 58

Valores estão expressos como média ± desvio-padrão; \* p < 0,05, \*\* p < 0,01 versus placebo; ‡ p < 0,05, ‡‡ p < 0,01 versus Q1; † p < 0,01 versus hidralazina. P = placebo; H = hidralazina; Q1 = quinapril: 1 mg/kg/dia, Q10 = quinapril: 10 mg/kg/dia<sup>61</sup>.



indivíduos tratados com o placebo. Isso sugere que outros fatores, além da dilatação fluxo-dependente, estariam envolvidos no efeito vasodilatador dos IECAs.

Vários mecanismos estariam envolvidos no aumento da complacência e distensibilidade observado no tratamento com os IECAs. Somente a redução da pressão arterial explicaria a melhora de complacência, porém, o nítido efeito vasodilatador desta classe de droga mantém a tensão parietal e anula a redução tensional. O papel das alterações do tônus sobre a distensibilidade é ainda mais controverso. Há autores que defendem a tese de que o aumento de tônus mantém a artéria em sua faixa de trabalho mais elástica, enquanto a artéria completamente dilatada repousaria sobre a rígida rede de colágeno<sup>66</sup>. Dessa forma, resta como explicação mais plausível para os efeitos dos IECAs sobre a mecânica arterial, a sua capacidade de modificar, a longo prazo, a estrutura da parede vascular. O estudo de Kool<sup>67</sup> mostra melhora da complacência carotídea, femoral e braquial com o IECA en-

quanto tais efeitos não ocorreram com associação de hidroclorotiazida + amilorida, a despeito de efeito hipotensor equivalente.

Barenbrock<sup>68</sup>, em um estudo duplo-cego randomizado, comparou os efeitos do lisinopril e do metoprolol e observou aumento da distensibilidade carotídea apenas com o IECA. Outros estudos obtiveram resultados semelhantes<sup>69,70</sup> que, porém, não se confirmaram no estudo PERICLES<sup>71</sup>, no qual se obteve os mesmos valores de redução de espessura e aumento de distensibilidade radial em hipertensos idosos, após o tratamento com perindopril ou hidroclorotiazida. É possível que no idoso, com atividade de renina baixa, o fator hipotensor seja o mais importante na reversão de alterações vasculares.

Recentemente, um ensaio clínico multicêntrico internacional (estudo Complier; em fase de publicação) avaliou os efeitos do tratamento por 6 meses com o perindopril sobre a distensibilidade aórtica avaliada por meio da velocidade de pulso carotídeo-femoral (VOP). Uma redução de cerca de 10% da VOP foi obtida, ao final do

estudo. Trata-se, porém, de um modelo complexo no qual é difícil a distinção entre os efeitos vasculares diretos e os efeitos hipotensores da droga. Devemos lembrar também que a VOP varia com a raiz quadrada da distensibilidade aórtica e, portanto, reduções dessa monta se revestem de significado biológico e possivelmente clínico. Em todo caso, é possível que estudos mais prolongados fossem capazes de melhor reverter as alterações vasculares estruturais que se estabeleceram (por vezes, ao longo de décadas) nos pacientes hipertensos.

## Conclusão

O conjunto das evidências citadas acima aponta para um papel maior do SRAA no estabelecimento da lesão vascular hipertensiva. A supressão farmacológica desse sistema, seja pela da inibição da enzima conversora de angiotensina I ou do antagonismo de receptores AT<sub>1</sub>, parece ser a estratégia mais racional para a prevenção e reversão dessas alterações.

## Abstract

### Renin-angiotensin-aldosterone system and hypertensive vascular lesion

The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the long term control of the arterial pressure involves vasoconstriction, modulation of the sympathetic output and of the renal handling of salt. However, in the last few years, experimental and clinical studies have been pointed the RAS as a major humoral influence on the trophic response of the vascular smooth muscle cell and also the

composition of the extracellular matrix. The involvement of this system in the vascular wall thickening together with the narrowing of the lumen, as observed in established arterial hypertension, has been demonstrated by the pharmacological inhibition of the angiotensin converting enzyme or the antagonism of AT<sub>1</sub> receptors. Finally, the mechanical behaviour of the large arteries are strongly influenced by the RAS since this system stimulates collagen deposition and in by this way determines its visco-elastic properties.

**Keywords:** Arterial hypertension; Renin-angiotensin-aldosterone system; Artery.

**Rev Bras Hipertens 3: 282-92, 2000**



## Referências

- Safar ME, van Bortel LMAB, Struijker-Boudier. Resistance and Conduit Arteries following Converting Enzyme Inhibition in Hypertension. *J Vasc Res* 1997.
- Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI): The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 157: 2413-46, 1997.
- Safar ME. Therapeutics trials and large arteries in hypertension. *Am Heart J* 115: 702-10, 1988.
- Penit J, Faure M, Jard S. Vasopressin and angiotensin II receptors in rat aortic smooth muscle cells in culture. *Am J Physiol* 244: E72-E82, 1983.
- Bunkenburg B, van Amelsvoort T, Rogg H, Wood JM. Receptor-mediated effects of angiotensin II on growth of vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 20: 746-54, 1992.
- Chung, Unger T. Angiotensin II Receptor Blockade and End – Organ Protection. *Am J Hipertens* 12: 150-6, 1999.
- Geisterfer AAT, Peach MJ, Owens GK. Angiotensin II induces hypertrophy, not hyperplasia of cultured rat aortic smooth muscle cells. *Circ Res* 62: 749-56, 1988.
- Morishita R, Gibbons GH, Ellison KE, Lee W, Zhang et al. Evidence for direct local effect of angiotensin in vascular hypertrophy. *In vivo* gene transfer of angiotensin converting enzyme. *J Clin Invest* 94: 978-84, 1994.
- Kato H, Suzuki H, Tajima S, Ogata Y, Tominaga T, Sato A, Saruta T. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cell's. *J Hypertens* 9: 17-22, 1991.
- Griffin SA, Brwon WCB, MacPherson F, MacGrath JC, Wilson VG, Korsgaard N, Mulvany MJ, Lever AF. Angiotensin II causes vascular hypertrophy in part by a non-pressor mechanism. *Hypertension* 17: 626-35, 1991.
- Krieger J, Dzau V. Molecular Biology of Hypertension. *Circulation* 18 (Suppl): I3-I7, 1991.
- Powell JS, Clozel JP, Muller RKM, Kuhn H, Hefti F, Hosang M, Baumgartner HR. Inhibitors of angiotensin converting enzyme prevent myointimal proliferation after vascular injury. *Science* 245: 186-8, 1989.
- Timmermans PBMWM, Wong PC, Chiu A, Herblin WF et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptors antagonists. *Pharmacol Rev* 45: 205-51, 1993.
- Noble NA, Border WA. Angiotensin II in renal fibrosis: should TGF-beta rather than blood pressure be the therapeutic target? *Semin Nephrolol* 17: 455-66, 1997.
- Tedguy A, Levy B, 1993. Biologie de la parois artérielle. Aspects normaux et pathologiques. Masson, Paris, 1993.
- Kurtz TW, Gardner DG. Transcription-modulating drugs: a new frontier in the treatment of essential hypertension. *Hypertension* 32: 380-6, 1998.
- Weber W. Interrupting the renin-angiotensin system. The Role of angiotensin-convert enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in the treatment of hypertension. *Am J Hipertens* 12: 189-94, 1999.
- Linz W, Scholkens BA. A specific Bradykinin receptor antagonist HOE140 abolishes the antihypertrophic effect of ramipril. *Br J Pharmacol* 105: 771-2, 1992.
- Vanhoutte PM, Busse R. Endothelial dysfunction: a novel therapeutic target. *Mol Cell Cardiol* 31: 3-5, 1989; 140: 129-36, 1999.
- Mulvany MJ, Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Physiol Rev* 70: 21-61, 1990.
- Clark JM, Glagov S. Transmural organization of the arterial media. The lamellar unit revisited. *Arteriosclerosis* 5, 19-34, 1985.
- Dobrin PB. Vascular mechanics. In: Borh D, Somlyo A, Sparks HV (eds.), *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System*, Bethesda, Maryland: American Physiological Society, pp. 65-102, 1980.
- Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Phys Rev* 62: 347-470, 1982.
- Folkow B, Grimby G, Thulesius O. Adaptive structural changes of the vascular wall in hypertension and their relation to the control of the peripheral resistance. *Acta Physiol Scand* 44: 255-72, 1958.
- Strauer BE. The coronary circulation in hypertensive heart disease. *Hypertension* 6 (Suppl III): 74-80, 1984.
- Short D. Morphology of inestinal arterioles in chronic human hypertension. *Br Heart J* 28: 184-92, 1996.
- Baumbach GL, Heistad DD. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Hypertension* 13: 968-72, 1989.
- Christensen KL, Jespersen LT, Mulvany MJ. Development of blood pressure in spontaneously hypertensive rats after withdrawal of long-term treatment related to vascular structure. *J Hypertens* 7: 83-90, 1989.
- Harper RN, Moore MA, Marr MC et al. Arteriolar rarefaction in the conjunctiva of human essential hypertensives. *Microvasc Res* 16: 369, 1978.
- Freslon JL, Giudicelli JG. Compared myocardial and vascular effects of captopril and dihydralazine during hypertension development in spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 80: 533-43, 1983.
- Giudicelli JF, Freslon JL, Glasson S, Richer C. Captopril and hypertension development in the SHR. *Clin Exp Hypertens A2*: 183-96, 1980.
- Harrap SB, Nicollacci JA, Doyle AE. Persistent effects on blood pressure and renal hemodynamics following chronic angiotensin converting enzyme inhibition with perindopril. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 13: 753-65, 1986.
- Cadilhac M, Giudicelli JM. Myocardial and vascular effects of perindopril, a new converting enzyme inhibitor, during hypertension development in spontaneously hypertensive rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 284: 114-26, 1986.
- Christensen HRL, Nielsen H, Christensen KL, Baandrup U, Jespersen LT, Mulvany MJ. Long-term hypotensive effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor in spontaneously hypertensive rats: is there a role for vascular structure? *J Hypertens* 6 (Suppl 3): 27-31, 1988.
- Thybo NK, Korsgaard N, Eriksen S, Christensen KL, Mulvany MJ. Dose-dependent effects of perindopril on blood pressure and small-artery structure. *Hypertension* 23: 659-66, 1994.
- Lundie MJ, Friberg P, Kline RL, Adams MA. Long-term inhibition of the renin-

- angiotensin system in genetic hypertension: analysis of the impact on blood pressure and cardiovascular structural changes. *J Hypertens* 15(4): 339-48, Apr. 1997.
37. Bergström G, Johansson I, Stevenson KM, Kett MM, Anderson WP. Perindopril treatment affects both preglomerular renal vascular lumen dimensions and *in vivo* responsiveness to vasoconstrictors in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 31: 1007-13, 1998.
  38. Mulvany MJ. Changes to the vascular system resulting from hypertension and their effects on response to therapy. *Drugs* 39: 9-20, 1990.
  38. Gillies L, Werstik E, Lee RMKW. Cross-over study comparing effects of treatment with na angiotensin converting enzyme inhibitor and na angiotensin II type 1 receptor antagonist on cardiovascular changes in hypertension. *J Hypertens* 16: 477-86, 1998.
  39. Morton JJ, Beattie EC, MacPherson F. Angiotensin II receptor antagonist losartan has persistent effects on blood pressure in the young spontaneously hypertensive rat: lack of relation to vascular structure. *J Vasc Res* 29: 264-9, 1992.
  40. Shaw LM, George PR, Oldham AA, Heagerty AM. Comparison of the effect of angiotensin converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor antagonism on the structural changes associated with hypertension in rat small arteries. *J Hypertens* 13: 1135-43, 1995.
  41. Li JS, Sharifi AM, Schiffrin EL. Effect of AT<sub>1</sub> angiotensin receptor blockade on structure and function of small arteries in SHR. *J Cardiovasc Pharmacol* 30: 75-83, 1997.
  42. Rizzoni D, Porteri E, Piccoli A, Castellano C et al. Effects of losartan and enalapril on small artery structure in hypertensive rats. *Hypertension* 32: 305-10, 1998.
  43. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, Aalkjaer C, Heagerty AM, Mulvany MJ. Effects of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 25: 474-81, 1995.
  44. Schiffrin EL, Deng LY, Laroche P. Effects of a beta-blocker or a converting enzyme inhibitor on resistance arteries in essential hypertension. *Hypertension* 23: 83-91, 1994.
  45. Schiffrin EL, Deng LY, Laroche P. Progressive improvement in the structure of resistance arteries of hypertensive patients after 2 years of treatment with an angiotensin I-converting enzyme inhibitor. Comparison with effects of a beta-blocker. *Am J Hypertens* 8: 229-36, 1995.
  46. Nichols WW, O'Rourke MF. *McDonald's blood flow in arteries; theoretical, experimental and clinical principles*, ed 3. London, Arnold, 1990, 77-142, 216-269, 283-359, 398-437.
  47. Rhodin JAG. Architecture of the vessel wall. In: Borh D, Somlyo A, Sparks HV (eds.), *Handbook of Physiology. The Cardiovascular System*, Bethesda, Maryland: American Physiological Society, pp. 1-31, 1980.
  48. Safar ME, Frolich E. The arterial system in hypertension. *Hypertension*, 26: 10, 1995.
  49. Roach MR, Burton AC. The reason for the shape of the distensibility curves of arteries. *Can Biochem Physiol* 35: 681-90, 1957.
  50. Cunha RS, Benetos A, Laurent S, Safar M, Asmar R. Distension capacity of the carotid artery and ambulatory blood pressure monitoring. Effects of age and hypertension. *Am J Hypertens* 8: 343-5, 1995.
  51. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ: Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 27: 335-46, 1971.
  52. Safar ME, Siche JS, Mallion JM, London GM. Arterial mechanics predict cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 15: 1605-11, 1997.
  53. Safar ME, London GM. The arterial system in human hypertension. In: Swales KJ (ed.), *Textbook of Hypertension*. London, Blackwell Scientific, chap 6, pp. 85-102, 1994.
  53. Levy BI, Benessiano J, Poitevin P, Safar ME. Endothelium-dependent mechanical properties of the carotid artery in WKY and SHR. Role of angiotensin converting enzyme inhibition. *Circ Res* 66: 321-8, 1990.
  54. Benetos A, Pannier B, Brahim M, Safar ME, Levy BI. Dose-related changes in the mechanical properties of the carotid artery in WKY rats and SHR following relaxation of arterial smooth muscle. *J Vasc Res* 30: 23-9, 1993.
  55. Linz W, Wohlfart P, Bernward A, Scholkens BA, Tadeusz Malinski T. Interactions among ACE, kinins and NO. *Cardiovascular Research* 43: 549-61, 1999.
  56. Levy BI, Michel JL, Salzmann JL, Poitevin F, Devissaguet M, Scalbert E, Safar ME. Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the arterial wall of adult spontaneously hypertensive rats. *Am J Cardiol* 71: 8E-16E, 1993.
  57. Girerd X, Mourad JJ, Copie X, Moulin C, Acar C, Safar M, Laurent S. Non-invasive detection of an increased vascular mass in untreated hypertensive patients. *Am J Hypertens* 7: 1076-84, 1994.
  57. Albaladejo P, Bouaziz H, Duriez M, Gohlke P, Levy BI, Safar ME, Benetos A. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents the increase in aortic collagen in rats. *Hypertension* 23: 74-82, 1994.
  58. Benetos A, Levy BI, Albaladejo P, Safar ME. Role of angiotensin II and antagonists de receptores AT<sub>1</sub> de angiotensinadykinin in the arterial effects of angiotensin converting enzyme inhibition in SHRs. *Am J Hypertens* 8/2: 184A (Abstract). 1995.
  59. Richer C, Thuillez C, Giudicelli JG. Perindopril converting enzyme blockade and peripheral arterial hemodynamics in the healthy volunteer. *J Cardiovasc Pharmacol* 9: 94-102, 1987.
  60. Perret F, Mooser V, Hayoz D, Tardy Y, Meister JJ, Etienne JD, Farine PA, Marazzi A, Burnier M, Nussberger J, Waeber B, Brunner HR. Evaluation of arterial compliance-pressure curves; effect of antihypertensive drugs. *Hypertension* 18 (Suppl II): II77-II83, 1991.
  61. Bouthier JD, Safar ME, Benetos A, Simon AC, Levenson JA, Hugue ChM. Hemodynamic effects of vasodilating drugs on the common carotid and antagonists de receptores AT<sub>1</sub> de angiotensinachial circulations of patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 21: 136-42, 1986.
  62. Asmar RG, Journo HK, Lacolley PJ, Santoni JP, Billaud E, Safar ME. One

- year treatment with perindopril: effect on cardiac mass and arterial compliance in essential hypertension. *J Hypertens* 6 (Suppl 3): 33-9, 1988.
63. Qiu HY, Henrion D, Levy BI. Endogenous angiotensin II enhances phenylephrine-induced tone in hypertensive rats. *Hypertension* 24: 317-21, 1994.
64. Stefas L, Levy BI. Effects of saralasin on arterial compliance in normotensive and hypertensive rats: role of endothelium. *Hypertension* 18 (Suppl II): 1130-6, 1991.
65. Asmar RG, Pannier B, Santoni JP, Laurent S, London GM, Levy BI, Safar ME. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 78: 941-50, 1988.
66. Laurent S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients. *Hypertension* 26: 355-62, 1995.
67. Kool MJ, Lusterms F A, Breed JG, Struijker Boudier HA, Hoeks AP, Reneman RS, Van Bortel LM. The influence of perindopril and the diuretic combination amiloride + hydrochlorothiazide on the vessel wall properties of large arteries in hypertensive patients. *J Hypertens* 13: 839-48, 1995.
68. Barenbrock M, Spieker C, Hoeks APG, Zidek W, Rahn KH. Effect of lisinopril and metoprolol on arterial distensibility. *Hypertension* 24 (Suppl 1): 161-3, 1994.
69. Shimamoto H, Shimamoto Y. Lisinopril improves aortic compliance and renal flow. Comparison with nifedipine. *Hypertension* 25: 327-34, 1995.
70. Chen CH, Ting CT, Lin SJ, Hsu TL, Yin FCP, Siu CO, Chou P, Wang SP, Chang MS. Different effects of fosinopril and atenolol on wave reflections in hypertensive patients. *Hypertension* 25: 1034-41, 1995.
71. Girerd X, Giannattasio C, Moulin C, Safar M, Mancia G, Laurent S. Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term antihypertensive treatment in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 31: 1064-73, 1998.