

Rigidez arterial e hemodinâmica central

Do endotélio à camada
média

Editores

Weimar Kunz Sebba Barroso
Eduardo Costa Duarte Barbosa
Marco Antônio Mota-Gomes



Brasart
valsartana

Brasart HCT
valsartana + hidroclorotiazida

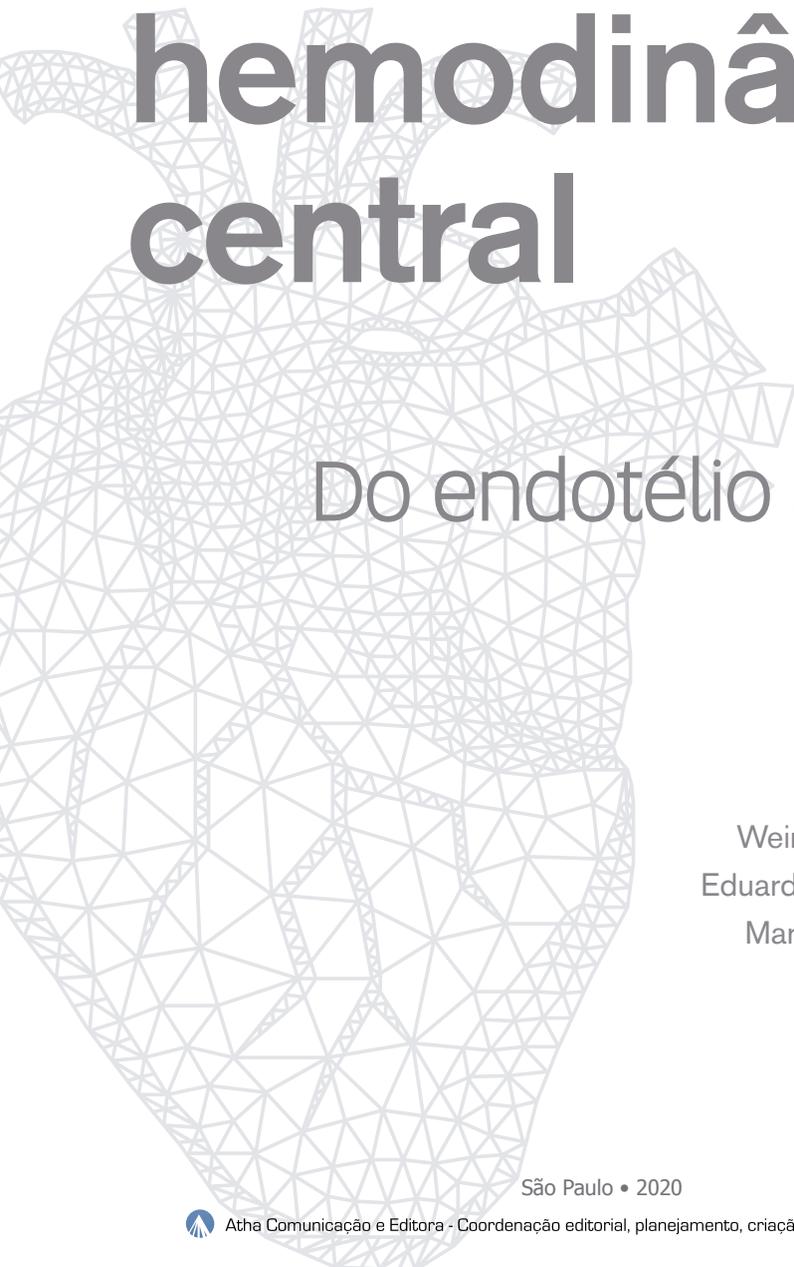
Brasart BCC
valsartana + anlodipino

 **Bramicar®**
telmisartana

 **Bramicar® HCT**
telmisartana + hidroclorotiazida

OLMY ANLO
OLMESARTANA MEDOXONILA + BESILATO DE ANLODIPINO

Rigidez arterial e hemodinâmica central



Do endotélio à camada
média

Editores

Weimar Kunz Sebba Barroso
Eduardo Costa Duarte Barbosa
Marco Antônio Mota-Gomes

São Paulo • 2020



Atha Comunicação e Editora - Coordenação editorial, planejamento, criação e diagramação - 1atha@uol.com.br

Barroso, Weimar Kunz Sebba

B285r

Rigidez Arterial e Hemodinâmica Central: Do endotélio à camada média./
editores: Weimar Kunz Sebba Barroso, Eduardo Costa Duarte Barbosa,
Marco Antônio Mota Gomes/ São Paulo: Atha Mais Editora, 2020.

117 páginas.

ISBN: 978-85-94197-04-7

1. Medicina 2. Cardiologia 3. Fisiologia 4. Pressão Arterial I. Título II.
Barbosa, Eduardo Costa Barbosa III. Gomes, Marco Antônio Mota

CDU: 616.1

A medida da pressão arterial periférica, utilizando o esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, completou 124 anos (mais de um século). Com ela foi possível construir uma consistente epidemiologia, que até hoje orienta o diagnóstico e o tratamento da hipertensão arterial. Houve uma tremenda evolução dos conhecimentos atribuídos a esse tipo de medida desde que passou a ser realizada também fora dos consultórios. O advento da MAPA e da MRPA foi definitivo para estabelecer os diversos fenótipos da hipertensão arterial. Nos tempos presentes, pode-se afirmar que o diagnóstico da hipertensão arterial, baseado apenas nas medidas de consultório, é quase sempre um diagnóstico de probabilidade. Assim, embora tenha evoluído bastante, a medida da pressão arterial continuou sendo centrada nas informações da periferia.

Porém, antecedendo os conhecimentos oriundos das descobertas iniciados por Riva-Rocci, o fisiologista inglês Frederick Akbar Mahomed, descendente de indianos e britânicos, que morou na Inglaterra no século XIX, desenvolveu os conceitos e as técnicas da análise de onda de pulso. Seus enunciados a respeito do tema permaneceram por muito tempo ignorados, pois naquele tempo não se dispunha de tecnologia suficiente para o desenvolvimento da técnica. Atualmente, os relatos de Mahomed foram recuperados com o advento de novas tecnologias, especialmente a tonometria de aplanção de diferentes artérias (radial e carótida), a análise de onda de pulso por vários algoritmos e a capacidade de estimar a forma da onda de pulso na raiz de aorta ascendente.

As diversas formas de avaliação da pressão arterial central, velocidade de onda de pulso, *augmentation index* e dados relativos à funcionalidade dos vasos pela avaliação da dilatação fluxo-mediada tornaram-se possíveis com a chegada e a popularização de novas tecnologias. O conhecimento saiu da academia e ganhou a prática clínica de forma avassaladora. Dentro de pouco tempo teremos nos consultórios equipamentos capazes de avaliar essas funções, junto com a avaliação das pressões periféricas. Esse “casamento” poderá construir uma nova epidemiologia.

Com o objetivo de facilitar esse entendimento é que este livro foi cuidadosamente pensado e elaborado. Ele contém as informações mais atuais sobre essas variáveis e o entendimento do processo de envelhecimento dos vasos. Foram convidados os melhores especialistas brasileiros na área específica, e, para aumentar a credibilidade dos assuntos aqui abordados, conta-se, também, com a colaboração de três autores internacionais, referências em todo o mundo no tema de rigidez vascular.

Este é, de fato, o primeiro livro escrito com essas informações no nosso país. O objetivo maior é facilitar a vida dos colegas que começam a se interessar pelo assunto. Dessa forma, a organização desses conhecimentos sobre a mudança na exploração vascular sinaliza que, no futuro, será possível passar da simples valorização da pressão arterial (conceito numérico da hipertensão), que informa sobre desfechos tardios, para a análise da saúde dos vasos, o que permitirá intervenções mais consistentes e, certamente, precoces.

Capítulo 1

Fisiologia do envelhecimento arterial11

The Physiology of Arterial Aging

Mariana Bellaguarda de Castro Sepulveda, Roberto Dischinger Miranda

Capítulo 2

Fisiopatologia do envelhecimento vascular19

The Physiopathology of Vascular Aging

Pedro Guimarães Cunha

Capítulo 3

Técnicas não invasivas de avaliação da estrutura e função vascular29

Non-invasive techniques for the evaluation of vascular structure and function

Eduardo Costa Duarte Barbosa, Bruna Eibel, Helius Finimundi

Capítulo 4

Pressão arterial central e parâmetros de rigidez arterial43

Central blood pressure and arterial stiffness parameters

Marco Antônio Mota-Gomes, Annelise Machado Gomes de Paiva, José Fernando Vilela-Martin

Capítulo 5

Pressão arterial e enrijecimento arterial: acomodações devido ao envelhecimento vascular51

Arterial pressure and arterial stiffness: accommodations due to vascular aging

Audes Diógenes Magalhães Feitosa, Wilson Nadruz Jr, Juan Carlos Yugar-Toledo

Capítulo 6

Fatores de risco cardiovascular e parâmetros hemodinâmicos (rigidez arterial, função endotelial e pressão arterial central)63

Cardiovascular Risk Factors and Hemodynamic Parameters (Arterial Stiffness, Endothelial Function and Central Blood Pressure)

Pedro Forcada

Capítulo 7

Impacto clínico e suas evidências77

Clinical impact and its evidence

Andréa Araújo Brandão, Erika Maria Gonçalves Campana

Capítulo 8

Tratamento não farmacológico e farmacológico do envelhecimento vascular89

Non-pharmacological and pharmacological treatment of vascular aging

Weimar Kunz Sebba Barroso, Gilberto Campos Guimarães Filho, Sayuri Inuzuka, Adriana Camargo Oliveira

Capítulo 9

Perspectivas105

Perspectives

Charalambos Vlachopoulos, Dimitrios Terentes-Printzios

Colaboradores



Adriana Camargo Oliveira

Liga de Hipertensão Arterial da Universidade Federal de Goiás – LHA/UFG. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás – UFG.



Andréa Araújo Brandão

Professora Titular de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ). Vice-diretora e Coordenadora de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ. Diretora de Departamentos da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) 2020-2021. Presidente da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOCERJ) 2018-2019. Presidente do Departamento de Hipertensão Arterial (DHA/SBC) 2006-2007. *Fellow do American College of Cardiology (ACC)*. *Fellow da European Society of Cardiology (ESC)*. Membro do *ESC Council of Hypertension da European Society of Cardiology*.



Annelise Machado Gomes de Paiva

Nutricionista pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Especialista em Nutrição Clínica e Terapêutica, Mestre em Nutrição Humana pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL) e Doutora em Ciências Médicas pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Coordenadora do Centro de Pesquisas Clínicas Dr. Marco Mota (Centro Universitário Cesmac/Hospital do Coração de Alagoas). Professora do Curso de Nutrição do Centro Universitário Cesmac.



Audes Diógenes Magalhães Feitosa

Coordenador da Unidade de Hipertensão e Cardiologia Preventiva do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco da Universidade de Pernambuco - PROCAPE/UPE. Coordenador da Cardiologia do Hospital Memorial São José - Rede D'Or São Luiz, Recife, PE, Brasil.



Bruna Eibel

Docente permanente do Programa de Pós-Graduação de Ciências da Saúde: cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia, e do Mestrado Profissional em Processos de Pesquisa em Saúde. Docente Graduação do Centro Universitário Faculdade da Serra Gaúcha. Vice-Coordenadora do Mestrado profissional em Processos de Pesquisa em Inovação em Saúde. Membro da *Artery Society*.



Charalambos Vlachopoulos

Professor de Cardiologia no 1º Departamento de Cardiologia, Hippokraton Hospital, Faculdade de Medicina da Universidade de Atenas. Ex-presidente da Sociedade Europeia de Cardiologia Grupo de "Circulação Periférica" e ex-Presidente da Sociedade ARTERY. Membro da Força-Tarefa da Sociedade Europeia de Cardiologia para elaboração da Diretriz da Sociedade Europeia de Aterosclerose sobre o Manejo de Dislipidemias/2016 e Diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento de doenças periféricas Doenças Arteriais/2017. Membro do conselho das publicações Hypertension, Artery Research, and Hellenic Journal of Cardiology e revisor de inúmeras revistas médicas.



Dimitrios Terentes-Prinzios

Alua no Laboratório de Cateterismo do Primeiro Departamento de Cardiologia da Universidade de Atenas como bolsista em Cardiologia Intervencionista e, desde agosto de 2019, trabalha como bolsista de Pesquisa Clínica em Cardiologia Hospitais da Universidade de Oxford.



Eduardo Costa Duarte Barbosa

Coordenador da Liga de Hipertensão de Porto Alegre. Presidente *Artery Latam*. Presidente eleito do Colégio Panamericano de Endotélio. Ex-Presidente LASH 2017-2019. Ex-Presidente DHA/SBC 2016-2017. *Fellow European Society Hypertension*. Membro *International Society Hypertension*. Membro *Artery Society*.



Erika Maria Gonçalves Campana

PESC. Mestre e Doutora em Medicina pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ). Especialista em Cardiologia SBC/AMB. Pesquisadora do Ambulatório de Hipertensão e Lipídeos no Departamento Cardiopulmonar da UERJ. Professora Adjunta de Medicina da Universidade Iguazu. Professora responsável pelo Módulo de Hipertensão do Curso Intensivo de Revisão em Cardiologia (CIRCC). Coordenadora do Núcleo Especializado de Hipertensão na Clínica SEACOR. Diretora Administrativa do Departamento de Hipertensão da SBC (2020-2021). Presidente do Departamento de Hipertensão da SOCERJ (2020-21).



Gilberto Campos Guimarães Filho

Liga de Hipertensão Arterial da Universidade Federal de Goiás – LHA/UFG. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás – UFG.



Helius Finimundi

Professor de Cardiologia da Universidade de Caxias do Sul - UCS. Investigador principal do Instituto de Pesquisa Clínica em Saúde - IPS/UCS.

José Fernando Vilela-Martin

Livre-Docente em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutor em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Professor Adjunto Doutor da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto/São Paulo/Brasil (FAMERP). Coordenador do Eixo Temático Medicina Interna da Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FAMERP. Subchefe do Departamento de Medicina I da FAMERP. Coordenador da Clínica de Hipertensão da FAMERP. *Fellow da American Heart Association.*



Juan Carlos Yugar-Toledo

Professor Doutor em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - FCM/UNICAMP. Docente de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto FAMERP. Médico Cardiologista da Sociedade Brasileira de Cardiologia SBC.



Mariana Bellaguarda de Castro Sepulveda

Especialista em Clínica Médica pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas). Residência Médica em Geriatria pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP) e Título de Especialista em Geriatria pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG). Mestre em Tecnologias e Atenção à Saúde com foco em Doenças Cardiovasculares no Idoso pela EPM/UNIFESP. Médica assistente do Serviço de Cardiologia da disciplina de Geriatria e Gerontologia da EPM/UNIFESP. Geriatra do Hospital São Luiz/Rede D'Or de São Caetano do Sul/SP. <http://lattes.cnpq.br/5615223375411306>



Marco Antônio Mota-Gomes

Doutor Honoris Causa pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Especialista em Hipertensão pela Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH). Investigador principal do Centro de Pesquisas Clínicas Dr. Marco Mota (Centro Universitário Cesmac/Hospital do Coração de Alagoas). Professor Titular de Cardiologia, aposentado, da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) e Professor de Cardiologia do Centro Universitário Cesmac.



Pedro Forcada

Cardiologista, especialista em Hipertensão e Mecânica Cardiovascular. Chefe do Laboratório Vascular de DIM Prevenção Cardiovascular e Cardioarenaes. Buenos Aires, Argentina. Professor Associado, Universidade de Buenos Aires, Universidade Austral, Universidade de Moron e Instituto Universitário CEMIC, Buenos Aires, Argentina. Chefe da Cadeira de Mecânica Vascular do Mestrado de Hipertensão e Mecânica Vascular. Universidade Austral. Membro das Sociedades Argentinas de Cardiologia e Hipertensão, do Colégio Pan-americano de Endotélio e fundador da Artery LATAM. Ex-presidente da Artery LATAM, 2016-2018 e do Colégio Pan-americano de Endotélio, 2017-2019.



Pedro Guimarães Cunha

Centro de Pesquisa e Tratamento da Hipertensão e Risco Cardiovascular, Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães/Universidade do Minho, Portugal. Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde (ICVS) e Escola de Medicina (EM) - Universidade do Minho, Portugal. ICVS/3B-s - Laboratório Associado do Governo PT, Braga/Guimarães, Portugal.



Roberto Dischinger Miranda

Título de especialista em Cardiologia, conferido pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Título de especialista em Geriatria, conferido pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG). Participação ativa, ocupando diversos cargos, nas diretorias eleitas de sociedades científicas: Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG), SBGG - Seção São Paulo (SBGG-SP), Departamento de Cardiogeriatrics da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC/DECAGE). Participação como investigador principal em diversos estudos clínico, nacionais e internacionais. Doutor em Cardiologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP). Atualmente ocupa os cargos de Diretor Científico do Departamento de Hipertensão Arterial (DHA) da SBC, Diretor clínico do Instituto Longevità e Chefe do Serviço de Cardiologia da disciplina de Geriatria e Gerontologia da EPM/UNIFESP. <http://lattes.cnpq.br/3420021740702871>



Sayuri Inuzuka

Liga de Hipertensão Arterial da Universidade Federal de Goiás – LHA/UFG. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás – UFG.



Weimar Kunz Sebba Barroso

Professor Adjunto de Cardiologia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás. Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Goiás. Coordenador da Liga de Hipertensão Arterial, Universidade Federal de Goiás. Coordenador da Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial 2020. *Fellow Hypertension Unit - Barcelona University, Fellow European Society of Cardiology (FESC), Fellow European Society of Hypertension (FESH)*. <http://lattes.cnpq.br/6847019017274804> www.researchgate.net/profile/Weimar_Souza



Wilson Nadruz Jr.

Professor Associado da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP). Coordenador do ambulatório de Hipertensão Arterial do Hospital de Clínicas da UNICAMP.



Fisiologia do envelhecimento arterial

The physiology of arterial aging



Mariana Bellaguarda de Castro Sepulveda

Especialista em Clínica Médica pela Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas). Residência Médica em Geriatria pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP) e Título de Especialista em Geriatria pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG). Mestre em Tecnologias e Atenção à Saúde com foco em Doenças Cardiovasculares no Idoso pela EPM/UNIFESP. Médica assistente do Serviço de Cardiologia da disciplina de Geriatria e Gerontologia da EPM/UNIFESP. Geriatra do Hospital São Luiz/Rede D'Or de São Caetano do Sul/SP.
<http://lattes.cnpq.br/5615223375411306>



Roberto Dischinger Miranda

Título de especialista em Cardiologia, conferido pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Título de especialista em Geriatria, conferido pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG). Participação ativa, ocupando diversos cargos, nas diretorias eleitas de sociedades científicas: Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG), SBGG – Seção São Paulo (SBGG-SP), Departamento de Cardiogeriatrics da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC/DECAGE). Participação como investigador principal em diversos estudos clínico, nacionais e internacionais. Doutor em Cardiologia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP). Atualmente ocupa os cargos de Diretor Científico do Departamento de Hipertensão Arterial (DHA) da SBC, Diretor clínico do Instituto Longevidade e Chefe do Serviço de Cardiologia da disciplina de Geriatria e Gerontologia da EPM/UNIFESP.
<http://lattes.cnpq.br/3420021740702871>

Introdução

O envelhecimento é um processo fisiológico decorrente do longo período de exposição sistemática a fatores que promovem o declínio das funções fisiológicas necessárias para a sobrevivência e a reprodução. Por conseguinte, trata-se do principal fator de risco para a maioria das doenças crônicas, especialmente as cardiovasculares.

Com o desenvolvimento tecnológico e da ciência moderna, o envelhecimento tornou-se ainda mais estudado, visto que é irreversível e inevitável. Sua fisiologia já foi descrita por teorias distintas, que se fundamentam em indícios históricos e evolutivos relacionados a alterações estruturais, funcionais e ocorridas em nível celular. A combinação entre essas teorias busca entender os mecanismos envolvidos no envelhecimento, a fim de identificar os fatores que podem estar relacionados à sua progressão. Dessa forma, a ciência busca maneiras de lentificar sua evolução, especialmente nos indivíduos geneticamente predispostos a um envelhecimento acelerado.

Além da contribuição genética e da própria autoimunidade, o estado inflamatório gerado pelo estresse oxidativo e a produção de radicais livres, assim como as alterações neuroendócrinas, são as bases das principais teorias associadas ao envelhecimento destacadas na Tabela 1.

Acredita-se que parte da senescência seja proveniente da ativação e supressão programada de genes específicos do envelhecimento. O telômero vem sendo estudado e há evidências de que seu encurtamento esteja associado a um maior risco de envelhecimento vascular prematuro, aterosclerose, câncer de mama, diabetes *mellitus* e hipertensão arterial.

As teorias do dano oxidativo e dos radicais livres fundamentam-se nos efeitos decorrentes dos produtos do metabolismo do oxigênio no organismo, que reagem com proteínas e lipídios celulares. A oxidação lipídica da membrana afeta sua permeabilidade, comprometendo

Tabela 1. Principais teorias sobre alterações celulares e funcionais do envelhecimento e principais doenças clínicas envolvidas.

Sistema	Principais teorias	Nível celular	Mudança estrutural/funcional	Principais condições envolvidas
Musculoesquelético	Estresse oxidativo Radicais livres Genética Auto imune Neuroendócrina	Miócitos Osteoblastos Osleoclastos	↓ Tamanho das fibras musculares ↓ Quantidade de fibras do tipo 2 ↓ Força muscular Mudança na arquitetura óssea Microfraturas	Quedas Atrofia muscular por desuso Fraturas Sarcopenia Osteoporose
Cardiovascular	Estresse oxidativo Radicais livres Genética Neuroendócrina	Miócitos Nó sinusal Endotélio	↑ Rigidez da parede torácica ↓ Complacência arterial e ventricular ↓ Enchimento e relaxamento de ventrículo esquerdo ↓ Frequência cardíaca ↓ Resposta vasodilatadora ao exercício	Hipertensão arterial Insuficiência cardíaca congestiva Bloqueio cardíaco Aterosclerose Hipotensão ortostática

Sistema	Principais teorias	Nível celular	Mudança estrutural/ funcional	Principais condições envolvidas
Respiratório	Estresse oxidativo Radicais livres Genética Auto imune	Células alveolares Pneumócitos	↑ Rigidez da parede torácica ↓ Oxigenação arterial ↓ Eliminação de dióxido de carbono ↓ Capacidade vital e volume expiratório forçado ↑ Volume residual ↑ Permeabilidade alveolar	Fadiga Congestão pulmonar Doença pulmonar crônica Carcinoma Atelectasias Hipoxemia
Digestório	Estresse oxidativo Radicaís livres	Células da mucosa Miócitos Hepatócitos Neurônios	↓ Elasticidade do tecido conjuntivo ↓ Metabolismo da fase I ↓ Absorção e digestão Lentificação/ incoordenação da peristalse	Disfagia Constipação Carcinoma ↑ Interações medicamentosas
Genitourinário	Estresse oxidativo Radicaís livres Genética Auto imune Neuroendócrina	Células renais Miócitos	↓ Reserva proliferativa ↓ Massa glomerular e tubular ↓ Taxa de filtração glomerular ↓ Controle do balanço hídrico e eletrolítico Enfraquecimento do assoalho pélvico	Polinúria noturna Carcinoma Insuficiência renal crônica Incontinência urinária
Neurológico	Estresse oxidativo Radicaís livres Genética Neuroendócrina	Neurônios Células da glia	↓ Hipocampo e lobos frontal e temporal ↓ Receptores ↓ Função executiva, visuoespacial e lógica ↓ Velocidade de processamento ↓ Reflexos	Doença de Alzheimer Doença de Parkinson Declínio cognitivo Neuropatia periférica Distúrbios do sono
Neuroendócrino	Estresse oxidativo Genética Neuroendócrina	Células Neuroendócrinas Mitocôndrias	↑ Glucagon ↓ Insulina Mudança dos níveis hormonais Incapacidade de conservar ou dissipar o calor	Intolerância a glicose neuropatia autonômica Doença da tireoide Insuficiência adrenal

Fonte: Adaptada de Cefalu, 2011;² Freitas; Py, 2016.³

as trocas moleculares intercelulares e com o meio. No nível mitocondrial, os radicais livres promovem uma perda significativa da energia celular. Devido à capacidade de interferir nas reações químicas de outras moléculas, modificam determinadas propriedades genéticas do seu metabolismo. O prejuízo obtido acumula-se com o tempo, contribuindo para a malignidade e o envelhecimento acelerado.

Alterações nos sistemas neuroendócrino e imunológico também estão relacionadas ao envelhecimento. A interação entre os dois sistemas é realizada por neuropeptídeos e citocinas inflamatórias, pelos hormônios do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e por elementos imunes ativadores da liberação hormonal. Mudanças nas funções neurais e endócrinas limitam a integração das funções orgânicas homeostáticas para uma resposta adequada ao estresse.

Fisiologia do envelhecimento cardiovascular

O envelhecimento do sistema cardiovascular é decorrente do estresse oxidativo dos radicais livres, da ação neuroendócrina intrínseca e dos fatores genéticos individuais. A consequência subclínica desse processo é a disfunção endotelial, assim como o espessamento e o enrijecimento arterial e miocárdico. O declínio fisiológico resultante do envelhecimento, associado a fatores extrínsecos, pode impulsionar o dano patológico do sistema cardiovascular, promovendo doenças frequentes em idosos como a hipertensão arterial (HA) e a aterosclerose (Figura 1).

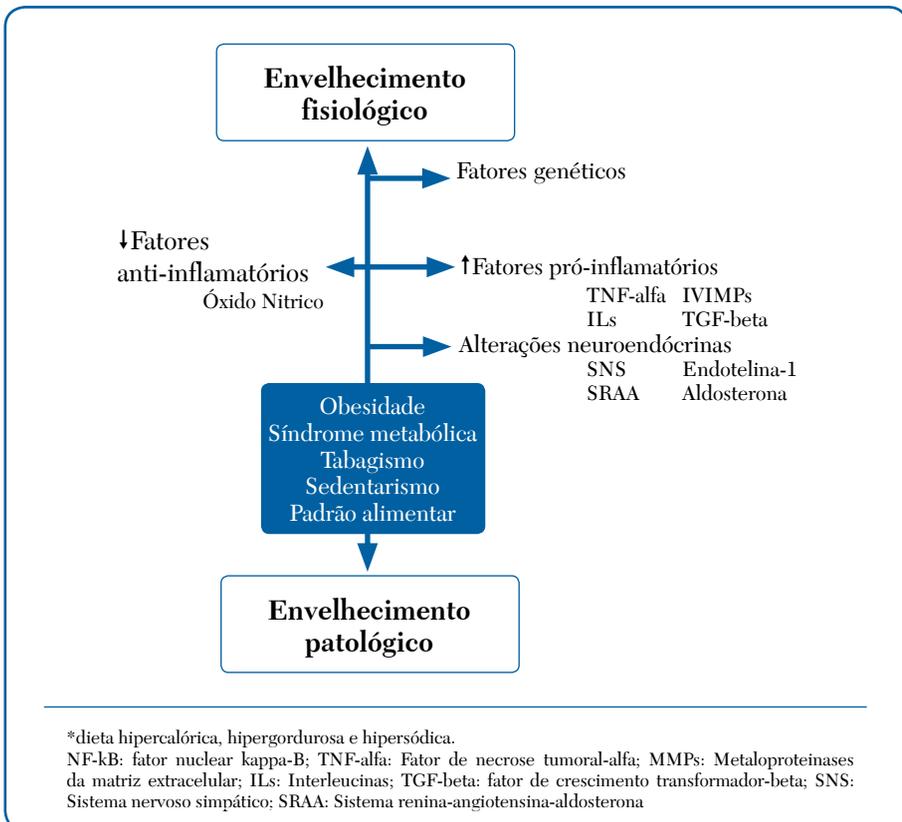


Figura 1. Mecanismos envolvidos no envelhecimento fisiológico agravados por fatores externos e que contribuem para o envelhecimento patológico.

Nível molecular

Os radicais livres são moléculas capazes de reagir com estruturas intra e extracelulares, desencadeando a peroxidação de lipídeos, a oxidação de proteínas, a inativação enzimática, o dano ao DNA celular e a hiperativação de substâncias pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF), o fator de crescimento transformador beta (TGFB) e algumas interleucinas (IL). Acredita-se que a ação dessas substâncias seja o ponto-chave do envelhecimento cardiovascular.

O óxido nítrico é produzido pelas células endoteliais e tem ação vasodilatadora, antioxidante e antiagregante plaquetária. O envelhecimento compromete a produção de óxido nítrico, e os radicais livres acumulados diminuem ainda mais a sua biodisponibilidade, o que interfere em seu efeito protetor sobre a homeostase vascular.

As metaloproteinasas da matriz extracelular (MMPs) são enzimas expressas por fibroblastos e por células da camada muscular lisa e do endotélio vascular. Elas atuam no remodelamento vascular ao degradar ligações peptídicas específicas da membrana basal. Com o envelhecimento, ocorre o aumento da expressão de MMPs-2 e 9, o que promovem a elevação da biodisponibilidade de moléculas vasoativas que causam constrição vascular, além da deposição excessiva de elastina e de colágeno na parede das artérias.

Além do encurtamento dos telômeros, comum a todos os sistemas, outro fator genético se destaca no envelhecimento do sistema vascular: o fator nuclear kappa-B (NF- κ B), responsável pela regulação da expressão gênica dos mecanismos que controlam a adesão, proliferação e inflamação celular em mamíferos. O aumento da atividade do NF- κ B em células vasculares promove o estresse oxidativo e a ativação da resposta inflamatória.¹¹ Um estudo com ratos demonstrou que a supressão endotelial do NF- κ B pode estar associada ao aumento da longevidade e melhora da resistência à insulina induzida pela obesidade.

Atividade neuroendócrina

A atividade neuroendócrina envolvida no envelhecimento arterial baseia-se essencialmente no sistema nervoso simpático (SNS) e no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

O acúmulo progressivo de estresse orgânico e psíquico aumenta a atividade da norepinefrina e do SNS, contribuindo para a disfunção endotelial, a vasoconstrição e o estado pró-inflamatório.¹¹ O SNS controla a endotelina-1 (ET-1), hormônio produzido pelo endotélio arterial e que tem sua produção aumentada com o envelhecimento, potencializando os fatores genéticos e inflamatórios que remodelam a parede vascular.

A hiperatividade do SNS impulsiona a ação do SRAA no nível central e periférico.¹¹ O aumento da transcrição e da atividade da enzima conversora de angiotensina (ECA) amplia a disponibilidade de angiotensina II (Ang 2), além de elevar a expressão de seus receptores na parede vascular.

A aldosterona, hormônio participante do SRAA, também é regulada pelo SNS a partir do sistema adrenal simpático. Com o envelhecimento, ocorre o aumento não só da produção e da liberação de aldosterona pela camada glomerular adrenal, mas também da expressão de receptores mineralocorticoides nas artérias, o que ocasiona vasoconstrição e hipertensão arterial.¹¹

Alterações metabólicas se relacionam ao envelhecimento acelerado do sistema cardiovascular por meio da resistência insulínica. A ativação endotelial pró-inflamatória ocorre de maneira progressiva à medida que o metabolismo da glicose se altera. Além disso, a expressão

da proteína NF- κ B é maior nas células endoteliais vasculares isoladas de adultos obesos e idosos em comparação com adultos eutróficos e jovens. Acredita-se que mecanismos semelhantes comprometam a sinalização da insulina no tecido adiposo visceral e nas células endoteliais de indivíduos obesos.

Nível celular

As células da camada muscular lisa possuem alta sensibilidade às moléculas pró-inflamatórias, como TGF- β 1, que reforçam a ativação de substâncias mecanossensíveis e o endurecimento da parede arterial. As artérias de médio e grande calibre sofrem distorção da orientação laminar das fibras murais, assim como fragmentação das fibras de elastina associada ao depósito de colágeno do tipo 2.¹¹ Tal remodelamento diminui a relação elastina/colágeno e contribui diretamente para a diminuição da complacência arterial. Além da proliferação, infiltração e distorção da arquitetura basal da camada muscular, ocorre também a redução da frequência de mitose e o aumento da autofagia funcional no endotélio.¹¹

A disfunção endotelial potencializa a ação dos mediadores vasoativos. A redução da disponibilidade e da ação do óxido nítrico, associada à atividade vasoconstritora de enzimas pró-inflamatórias, diminui a luz do vaso tanto pelo espessamento, quanto pela contração da própria camada muscular. Além disso, as proteínas ativadas pelo estado inflamatório aumentam a liberação de fosfatase alcalina e a concentração de cálcio total no sangue, facilitando a sua deposição. Dessa maneira, ocorre a calcificação da camada íntima-média, que contribui para o espessamento arterial.

Assim como as artérias, o coração também sofre alterações degenerativas com o envelhecimento. Ocorre a diminuição do número de miócitos e o aumento compensatório do volume dos remanescentes. As fibras de elastina e de colágeno, que funcionam como amarras das fibras musculares, também se tornam maiores, mais densas e irregulares. Essas mudanças podem manter a relação miócito/colágeno, mas inevitavelmente impactam na complacência ventricular.

Consequências hemodinâmicas

A onda de pulso é resultado da força de contração sistólica na parede dos vasos. A artéria mais rígida é menos complacente e sofre maior variação da pressão para um mesmo volume ejetado, o que eleva a pressão arterial sistólica (PAS). Além disso, a onda de pulso se propaga com maior velocidade, fazendo com que a onda reflexa retorne à aorta ascendente durante a sístole, o que também contribui para o aumento da PAS. Devido à perda da onda reflexa na protodiástole, a pressão arterial diastólica, que aumentava até os 50-60 anos de idade, atinge um platô e tende a cair a partir desta faixa etária.

A diferença entre a pressão sistólica e a diastólica é chamada de pressão de pulso. Trata-se de um importante marcador de risco cardiovascular para idosos. Quanto maior a pressão de pulso, maior a VOP e, portanto, maior a rigidez arterial. Logo, a pressão de pulso constitui também um elemento preditor independente de desfechos como infarto do miocárdio, declínio cognitivo, doença renal crônica e acidente vascular cerebral.

Referências

1. Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol*. 2012; 22(17): R741-52.
2. Cefalu CA. Theories and mechanisms of aging. *Clin Geriatr Med*. 2011; 27(4): 491-506.
3. Silva WJM, Ferrari CKB. Mitochondrial metabolism, free radicals and aging. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2011; 14(3): 441-51.
4. Chang E, Harley CB. Telomere length and replicative aging in human vascular tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*.

- 1995; 92(24): 11190-4.
5. Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science*. 1996; 273(5271): 59-63.
 6. Hayflick L. Theories of biologic aging. *Exp Gerontol*. 1985; 20: 145-159.
 7. McDonald RB. *Biology of aging*. New York: Garland Science; 2014.
 8. Gutteridge JM, Halliwell B. Antioxidants: molecules, medicines, and myths. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 393(4): 561-4.
 9. Vanhoutte PM. Endothelial control of vasomotor function: from health to coronary disease. *Circ J*. 2003; 67(7): 572-5.
 10. Wang M, Lakatta EG. Altered regulation of matrix metalloproteinase-2 in aortic remodeling during aging. *Hypertension*. 2002; 39(4): 865-73.
 11. Wang M, Monticone RE, McGraw KR. Proinflammatory arterial stiffness syndrome: a signature of large arterial aging. *J Vasc Res*. 2018; 55(4): 210-223.
 12. Hasegawa Y, Saito T, Ogihara T, *et al*. Blockade of the nuclear factor- κ B pathway in the endothelium prevents insulin resistance and prolongs life spans. *Circulation*. 2012; 125(9): 1122-33.
 13. Gordon RD, Kuchel O, Liddle GW, *et al*. Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man. *J Clin Invest*. 1967; 46(4): 599-605.
 14. McCurley A, Pires PW, Bender SB, *et al*. Direct regulation of blood pressure by smooth muscle cell mineralocorticoid receptors. *Nat Med*. 2012; 18(9): 1429-33.
 15. Seals DR, Jablonski KL, Donato AJ. Aging and vascular endothelial function in humans. *Clin Sci (Lond)*. 2011; 120(9): 357-75.
 16. Karki S, Farb MG, Ngo DT, *et al*. Forkhead Box O-1 modulation improves endothelial insulin resistance in human obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015; 35(6): 1498-1506.
 17. Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension*. 2015; 65(2): 252-6.
 18. Jiang L, Zhang J, Monticone RE, *et al*. Calpain-1 regulation of matrix metalloproteinase 2 activity in vascular smooth muscle cells facilitates age-associated aortic wall calcification and fibrosis. *Hypertension*. 2012; 60(5): 1192-9.
 19. Olivetti G, Melissari M, Caparso JM, *et al*. Cardiomyopathy of the aging human heart: myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res*. 1991; 68(6): 1560-8.
 20. Miyashita H, Ikeda U, Irokawa M, *et al*. Importance of aortic wave reflection in age-associated central blood pressure changer in nonhypertensive humans. *J Am Geriatr Soc*. 1995; 43(9): 1069-70.
 21. Kohara K, Igase M, Takata y, *et al*. Contribution of reflection of pressure wave on central systolic blood pressure in older hypertensive patients. *J Am Geriatr Soc*. 1999; 47(4): 499.
 22. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, *et al*. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med*. 2001; 161(9): 1183-92.

Fisiopatologia do envelhecimento vascular

The physiopathology of vascular aging



Pedro Guimarães Cunha

Centro de Pesquisa e Tratamento da Hipertensão e Risco Cardiovascular; Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães/Universidade do Minho, Portugal. Instituto de Investigação em Ciências da Vida e Saúde (ICVS) e Escola de Medicina (EM) - Universidade do Minho, Portugal. ICVS/3B-s - Laboratório Associado do Governo PT, Braga/Guimarães, Portugal.

Introdução

O significativo aumento da sobrevida humana alcançado em sociedades desenvolvidas tem criado novos desafios tanto para a civilização moderna como para os sistemas biológicos em evolução. Mais importante que a idade cronológica de um indivíduo, é a qualidade do envelhecimento e a forma como ele se reflete em anos livres de doença ou morbidade. Assim, o processo de envelhecimento biológico é não só um reflexo da idade (tempo transcorrido desde o nascimento), mas também da sua interação com uma série de sistemas e influências externas (genéticas, ambientais, metabólicas, mecânicas e inflamatórias).¹ Através dessas interações e da capacidade do sistema biológico em lidar com o seu resultado, pode haver uma diferença entre a idade cronológica e biológica desse mesmo sistema. Esta é a base para os novos conceitos em envelhecimento vascular – sujeitos cuja diferença entre sua idade biológica e cronológica a nível vascular determina um envelhecimento vascular acelerado (idade biológica > que idade cronológica) e que apresentarão mais cedo na sua vida características biológicas arteriais próprias ou esperadas em sujeitos mais velhos – predispondo assim o aparecimento precoce de manifestações de

doença cardiovascular (DCV).² O envelhecimento vascular acelerado (EVA) é um conceito que suporta a identificação precoce de sujeitos com risco de doença ou morbidade vascular mais elevado que o esperado para alguém da sua idade. O interesse em compreender o que acelera a degradação da função cardiovascular em alguns indivíduos, é igualado pela necessidade de entender o que protege outros sujeitos, que estão sob as mesmas condições de stress biológico, do desenvolvimento dessa mesma degradação. Distinguir fenótipos de sincronia do envelhecimento vascular se transformou numa necessidade imperativa para melhor acompanhar nossos pacientes e prevenir doenças futuras – uma função que, segundo Huang Di (conhecido como o Imperador Amarelo da China, 2600 anos antes de Cristo) diferencia os médicos superiores dos medíocres.

A definição destes fenótipos vasculares tem sido ancorada numa medida indireta das alterações estruturais da camada média das grandes artérias (arterioclerose) e sua influência nas propriedades de distensibilidade desses mesmos vasos – usando a velocidade de onda de pulso (VOP) e os seus valores de referência para a população europeia.³⁻⁷ Uma compreensão adequada do processo de envelhecimento vascular e de como ele pode ser influenciado é fundamental para melhor interpretar os sinais biológicos que podem ser observados em nossos pacientes.

Nas seções subsequentes deste capítulo, iremos rever três aspectos fundamentais de forma sucinta: a) as modificações estruturais do sistema arterial durante o envelhecimento; b) os marcadores biológicos funcionais usados na clínica para definir os fenótipos de envelhecimento arterial; c) as implicações clínicas associadas a cada fenótipo de envelhecimento vascular.

Modificações estruturais do sistema arterial durante o envelhecimento

Se por um lado é verdade que o sistema vascular está sujeito a um conjunto distinto de modificações biológicas que normalmente acompanham o envelhecimento cronológico, por outro é também necessário considerar que o envelhecimento cronológico aumenta paralelamente o tempo de exposição desse mesmo sistema a um conjunto de agressões (ou fatores de risco), bem como aumenta o tempo de deterioração natural dos mecanismos de reparação vascular – aumentando exponencialmente a possibilidade de lesão arterial cumulativa.^{8,9}

O sistema arterial é fundamentalmente constituído por três tipos de vasos que, sendo semelhantes entre si na sua organização (túnica íntima, média e adventícia), diferem entre si pela importância relativa destas camadas e dos seus componentes celulares e extracelulares.¹⁰ As diferenças entre artérias elásticas, artérias musculares e arteríolas têm também uma implicação fisiológica na forma como elas reagem a mudanças de volume e pressão, fatores aterogênicos e, particularmente, na forma como envelhecem.¹¹ É sabido que, enquanto as grandes artérias musculares perdem progressivamente distensibilidade com a progressão da idade, as artérias musculares distais preservam suas características essenciais, como vasos de resistência periférica, não registando significativa modificação da sua já baixa distensibilidade com a idade. Este é, aliás, um fator fundamental tanto do ponto de vista mecânico (oferecendo um racional para o maior risco de lesões de órgão-alvo com a idade – em particular em leitos de capacitância vascular como o cérebro e o rim), como do ponto de vista dos métodos de avaliação das propriedades elásticas das grandes artérias (quando estamos medindo rigidez arterial, não há um mesmo significado clínico para métodos que avaliam apenas grandes artérias quando comparados com métodos que avaliam trajetos arteriais que incluem artérias musculares).

Há duas funções principais que são desempenhadas pelo sistema arterial: o de condução do fluxo sanguíneo e o de acomodação/amortecimento das mudanças de pressão produzidas durante o ciclo cardíaco. O objetivo do último é o de transformar o fluxo pulsátil que sai do

coração, num fluxo laminar contínuo que atravessa os órgãos distais (transmitindo pouca ou nenhuma energia pulsátil aos leitos vasculares destes mesmos órgãos).¹² Aliás, este mecanismo de *mismatch* (fluxo pulsátil *vs* laminar) entre artérias elásticas e musculares está na base da formação de ondas de reflexão de pressão – que retornam ao coração uma fração da energia libertada com a onda de pulso incidente gerada a cada sístole. Cada ponto geométrico de descontinuidade ou bifurcação da árvore arterial gera uma onda de reflexão.¹

Num sistema cardiovascular eficiente, a onda reflexa deveria atingir o coração durante a diástole, permitindo melhorar a perfusão coronária e não aumentando a pressão incidente durante a sístole. A sincronia existente nestes processos pode ser avaliada como o acoplamento ventrículo-arterial, assegurado pela maior distensibilidade da aorta proximal.¹³

Se o sistema arterial pudesse ser visto de um ponto de vista puramente mecânico (isto é, isolado da influência de outros sistemas, fatores de risco, patrimônio genético ou ambiente), observaríamos que a simples sucessão dos ciclos cardíacos provocaria nas grandes artérias após algum tempo um conjunto de alterações estruturais simplesmente justificáveis pelo *stress* mecânico cíclico. Este efeito de fadiga mecânica, provocado pela repetitiva acomodação das variações hemodinâmicas de pressão entre sístole e diástole, conduz, com o passar do tempo, a uma desorganização dos elementos estruturais da camada média das grandes artérias por meio da fragmentação das lâminas de elastina e da ruptura da relação entre estas e as células de músculo liso vascular (CMLV). Ao mesmo tempo, observa-se uma progressiva substituição deste material elástico pelo colágeno e matriz extracelular mais rígida (que permitem suportar mais pressão e/ou volume, mas resultam na perda de elasticidade dos vasos, conduzindo à dilatação e aumento da rigidez da aorta proximal).¹⁴ Estas alterações estruturais mecânicas associadas são, na realidade, as modificações iniciais do contínuo cardiovascular de envelhecimento, que predispõe o sistema arterial ao desenvolvimento de hipertensão arterial, hipertrofia ventricular esquerda e progressão para doença cardiovascular estabelecida.¹⁵

Este é um passo fundamental para a compreensão de todo o espectro de doença cardiovascular, que abandona a visão apenas aterocêntrica (focada no desenvolvimento de ateroma na camada íntima das artérias e suas complicações) e passa a incluir também a perspectiva arteriocêntrica (em que os fenômenos de deterioração da função e estrutura da camada média – arteriosclerose – das grandes artérias elásticas passam a ser cruciais para a compreensão da doença cardiovascular subclínica/latente e do risco de progressão para doença terminal).

O passo seguinte é compreender que este processo de envelhecimento vascular, baseado em alterações mecânicas associadas ao *stress* cíclico, pode ser acelerado (ou não) pela interação do sistema arterial com outros fatores que potencializam o ritmo e a severidade das alterações estruturais da camada média: aumento da pressão arterial, tabagismo, consumo excessivo de sal, dislipidemia, distúrbios metabólicos como a diabetes *mellitus* ou síndrome metabólica, distúrbios hidroeletrólíticos como a doença renal crônica, inflamação, *stress* oxidativo, programação fetal, influências genéticas, ambientais, tóxicas ou outras.^{6,16} No centro fisiopatológico desta interação (idade x fatores de risco) está a CMLV que desempenha um papel fundamental na detecção de modificações hemodinâmicas, metabólicas, inflamatórias (entre outras) com efeito na parede arterial, e tem a capacidade de diferenciar o seu fenótipo para melhor responder às necessidades adaptativas do segmento vascular: podendo transformar-se num elemento contrátil da parede arterial que contribui para a contenção de pressão ou volume sistólico acrescido (fenômeno que promove um

componente de *rigidez celular* dentro da parede arterial), ou então estabelecer-se com um fenótipo secretor que estimula a produção de mais matriz extracelular. Todos estes conceitos e diferentes funções da CMLV são descritos extensivamente nos trabalhos de Lacolley e Laurent.^{17,18} Esta potencial aceleração do processo de envelhecimento arterial, fará com que o sistema vascular do indivíduo apresente (mais cedo do que esperado) características biológicas que significam maior risco de DCV. Chamamos esse fenômeno de envelhecimento vascular precoce.^{2,19}

Marcadores estruturais de envelhecimento arterial e seu correlato funcional

Em simultâneo com as modificações estruturais que relatamos na seção anterior, e que ocorrem durante o processo de envelhecimento arterial (sendo potencialmente aceleradas pela ação de diferentes fatores de risco tradicionais e não tradicionais), podemos relatar um conjunto de modificações funcionais que explicam o aumento da predisposição do sistema cardiovascular ao desenvolvimento de doença:

1. Aumento da rigidez arterial das grandes artérias – Esta modificação faz com que os grandes vasos percam progressivamente a sua capacidade de amortecimento/acomodação da energia e pressão produzidas durante o ciclo cardíaco, promovendo a condução de mais energia pulsátil até a circulação terminal.

2. Perda do gradiente de rigidez arterial central-periférico e do mismatch de impedância entre a grande e a pequena circulação – Normalmente, a aorta proximal tem maior distensibilidade que as porções distais do mesmo vaso. Alterações precoces tornam a aorta proximal mais rígida, eliminando o gradiente de rigidez arterial da aorta abdominal²⁰ (promovendo transmissão mais rápida da onda de pulso ao longo de todo o trajeto, bem como transmissão de maior quantidade de energia de pulso ao longo desse mesmo percurso). Ainda que sendo menos suscetíveis ao processo de envelhecimento, as artérias musculares também registam alterações com a idade; as artérias musculares distais vão perdendo a sua capacidade de modular seu tônus à medida que a disfunção endotelial, remodelagem vascular e rarefação capilar se vão instalando e limitam a distensibilidade destas artérias – desta forma, perde-se mais um aspecto que contribui para a existência do *mismatch* de impedância entre pequena e grande circulação.²¹⁻²⁴

3. Reflexão da onda de pulso e aumento da pressão arterial central – Com o aumento da rigidez arterial, a progressão da onda de pulso incidente é mais rápida, bem como a energia que é paralelamente refletida dos locais distais de ramificação da árvore arterial; assim, a onda de reflexão regressa ao coração não durante a diástole (como supostamente deveria ocorrer), mas durante a sístole – aumentando a pressão sistólica central e pressão de pulso central e reduzindo a perfusão coronária (que deveria ser aumentada por esta mesma onda reflexa durante a diástole).^{25,26}

4. Aumento da pós-carga cardíaca e desacoplamento ventrículo-arterial (VAC) – Quanto maior for a magnitude da onda reflexa e a sua duração durante a sístole, maior é a pós-carga a que o ventrículo esquerdo está sujeito, promovendo uma disfunção ventrículo-arterial, que pode ser expressa como energia desperdiçada durante cada ciclo para garantir o mesmo débito cardíaco. Esta disfunção é a alteração inicial de uma cascata de alterações que conduzirão à hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência cardíaca. Todo este conceito foi revisto recentemente, incluindo a metodologia objetiva de avaliação do acoplamento ventrículo-arterial, e novos índices que correlacionam o trabalho cardíaco e a distensibilidade arterial foram propostos.^{13,27-29}

Através destas simples relações entre modificações estruturais e correspondentes correlatos funcionais, foi possível identificar um conjunto de biomarcadores funcionais

que permitem avaliar o envelhecimento arterial e determinar se ele é apropriado à idade cronológica do indivíduo.

Utilizando a medida de velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral, estamos avaliando o nível de rigidez arterial.^{9,30} A utilização de metodologia consensual de medição deste parâmetro³¹ permite acompanhar a evolução de um mesmo indivíduo; a existência de valores de referência da normalidade para cada faixa etária e nível de pressão arterial permite apreciar comparativamente com o que seria esperado encontrar em indivíduos saudáveis.⁷ A pressão arterial central (nos seus diferentes componentes), mensurável de forma não invasiva por diferentes métodos disponíveis e com valores de referência publicados, está também disponível para uso clínico.³²⁻³⁴ A avaliação de diferentes marcadores de lesão de órgão-alvo é também uma forma indireta de compreender o estado funcional do sistema arterial, fisiopatologicamente explicável pela combinação dos quatro mecanismos acima descritos. Retornaremos a este assunto mais à frente neste capítulo.

A relação bidirecional entre pressão e rigidez arterial

Por toda a evidência acima exposta, é clara a relação que existe entre pressão arterial e rigidez das grandes artérias. Ao revisitarmos os conceitos descritos, compreendemos que a idade e a pressão arterial são os principais determinantes dessa rigidez: quanto maior a pressão arterial (e quanto mais prolongado for esse aumento), maior o recrutamento de fibras de colágeno na camada média da parede arterial e maior a remodelagem dessa mesma camada (maior componente de matriz extracelular rígida), com o intuito fisiológico de melhor suportar aquele aumento tensional.

Entretanto, há uma crescente e robusta evidência que demonstra dois aspectos consideravelmente importantes para a necessidade clínica da medida da pressão arterial nos nossos pacientes.

Por um lado, verificamos acima que um aumento da rigidez arterial conduz a aumentos de pressão arterial (por meio da contribuição da pressão reflexa para aumento da pressão sistólica). Vários trabalhos têm demonstrado que as alterações da rigidez arterial antecedem o aumento da pressão arterial e aparecimento de hipertensão. O estudo ARIC demonstrou, em mais de 6900 normotensos acompanhados por cerca de 6 anos, que aqueles que apresentavam maior rigidez arterial tinham um risco significativamente maior de desenvolver hipertensão (por cada aumento de um desvio padrão na medida de rigidez, o risco de desenvolvimento de hipertensão aumentava 15%).³⁵ Em outro grupo de 2512 normotensos acompanhados longitudinalmente durante quatro anos, os autores documentaram a rigidez arterial como fator determinante e significativo (após análise multivariada) para a progressão para hipertensão arterial.³⁶ Em um conjunto de 306 pacientes normotensos do Baltimore Longitudinal Study of Aging, os autores demonstraram que, após um *follow-up* médio de 4,3 anos, por cada 1 m/s de aumento da velocidade de onda de pulso, o risco de desenvolvimento de hipertensão aumentava paralelamente em 10%.³⁷ Finalmente, também no estudo Framingham se observou que, em 1048 normotensos acompanhados por sete anos, a velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral elevada demonstrou ser um determinante independente para o aparecimento de hipertensão arterial.³⁸

Por outro lado, é também evidente que, apesar desta relação entre rigidez e pressão arterial, bem ilustrada no permanente diálogo entre a pequena e a grande circulação,³⁹ estes biomarcadores hemodinâmicos (pressão e VOP) não têm uma evolução paralela ao longo da vida. No *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, os autores demonstraram que ambos os marcadores aumentam com a idade, sendo que o aumento da VOP é mais pronunciado em indivíduos com pressão arterial mais alta, estabelecendo assim que a rigidez arterial não tem uma

evolução linear com a idade, nem depende do valor da pressão arterial.⁴⁰ Em outra coorte com mais de 4000 indivíduos residentes na Sardenha, os autores puderam documentar, ao fim de um acompanhamento de 9,4 anos, que as taxas de aumento da VOP e da pressão arterial são diferentes ao longo da vida e dependem do gênero – demonstrando que esta dissociação não permite usar uma destas medições como estimativa da outra.⁴¹

Portanto, compreende-se que há uma clara utilidade em avaliar estes diferentes parâmetros hemodinâmicos, já que todos oferecem diferentes informações sobre o estado funcional do sistema arterial, o seu envelhecimento, o risco de doença cardiovascular e as opções terapêuticas mais adequadas (quando justificadas).

Fenótipos de envelhecimento vascular

Tendo já explicado os fatores e interações que podem modificar o ritmo normal de envelhecimento vascular e acelerar (ou retardar) as alterações estruturais e funcionais que o acompanham, torna-se lógico que, usando os valores de referência para indivíduos saudáveis da população, possamos identificar fenótipos vasculares diferenciados.

Estes fenótipos, cuja discussão conceitual já está bem viva na literatura, são a expressão do reconhecimento de diferentes estados de sincronia entre as idades biológicas e cronológicas.

Assim, nos indivíduos em que a idade biológica vascular é maior do que a idade cronológica (isto é, quando existe mais dano biológico vascular/mais rigidez arterial do que esperado para um indivíduo saudável da mesma faixa etária) diremos que estamos perante um envelhecimento vascular acelerado (EVA). Diferentes autores têm explorado este conceito, usando diferentes definições para identificar estes sujeitos.^{2,42,43} Em um grupo populacional de 3038 sujeitos, a prevalência deste fenótipo foi estimada em 12,5%, sendo que um em cada quatro indivíduos com menos de 30 anos apresentava essa característica.⁴

No domínio da evidência atual, diremos que um paciente apresenta um envelhecimento arterial saudável (EVN) ou normal, quando existe uma sincronia entre as idades biológica e cronológica.^{3,5,6} Também aqui, apesar do conceito ser semelhante, as definições usadas em diferentes estudos não são coincidentes. No entanto, o estudo de Framingham documentou que sujeitos com EVN apresentaram uma redução do risco de doença cardiovascular em 55%, quando comparados com sujeitos que não têm um envelhecimento saudável, ao fim de 9,4 anos de acompanhamento;³ no estudo MARE, ao comparar 1723 sujeitos com EVN com o resto da população, foi possível encontrar nos primeiros indivíduos (EVN) uma redução da idade biológica vascular de até 14 anos.⁵

O termo SUPERNOVA é reservado aos indivíduos que apresentam um envelhecimento vascular em que a lesão/rigidez arterial é significativamente inferior ao esperado para um indivíduo saudável da mesma idade (SUPER Normal Vascular Aging).⁶ Este novo conceito é algo ainda em estruturação. Estes sujeitos estão de alguma forma protegidos do processo normal de envelhecimento vascular, o que os torna alvo de interesse para compreender os mecanismos que oferecem esta proteção e de que forma eles podem ser usados em novas opções terapêuticas para os sujeitos no outro extremo do espectro (EVN).

Todos estes conceitos foram bem acolhidos pela *Lancet Commission on Hypertension*, que recentemente construiu uma sequência de ações a serem realizadas para promover EVN ao longo de todo o curso da vida humana, evitando ou atrasando a sequência de modificações fisiopatológicas vasculares acima descritas – condutoras de eventos ou de doenças cardiovasculares.⁴⁴

Lesão de órgão alvo e potenciais implicações clínicas

Os mecanismos de degradação da fisiopatológica da função arterial com a idade já foram revistos. O estabelecimento progressivo da rigidez arterial e a perda do *missmatch* de impedância entre as grandes e pequenas artérias promove a condução de um fluxo hiperpulsátil para os leitos de condutância microvascular de órgãos-alvo, como o cérebro e o rim – promovendo a sua lesão. Vários trabalhos indiciam uma associação mais significativa dos marcadores de função arterial com a lesão de órgão alvo (maior até que a observada com os valores de pressão arterial periférica).^{45,49}

A relevância clínica e o interesse em torno da VOP têm aumentado progressivamente com o aparecimento de novas evidências que apoiam a sua utilização na avaliação de hipertensos. É importante registrar que a VOP é um dos dois marcadores de lesão de órgão-alvo que mais rapidamente exprimem modificações induzidas após uma intervenção terapêutica; em apenas algumas semanas/meses uma redução de seus valores pode ser documentada, sinalizando precocemente ao médico a existência de uma resposta à estratégia utilizada ou a necessidade de um ajuste precoce para atingir o objetivo estabelecido, diminuindo o tempo necessário para obter uma ação clínica eficaz.⁵⁰

A VOP pode ser considerada tanto um marcador de lesão de órgão alvo arterial, como um medidor de lesão de órgão-alvo em outros leitos vasculares. Isso foi recentemente demonstrado em vários estudos.

No *Framingham Heart Study*, analisaram-se 6203 participantes do estudo para avaliar a incidência da lesão de órgão-alvo (LOA) e da doença cardiovascular de acordo com os marcadores de função arterial. Os autores puderam verificar que, se por um lado a presença de valores mais elevados desses marcadores era associada à maior presença de LOA, por outro a presença de LOA significava uma maior incidência de DCV durante o *follow-up*; no entanto, este efeito era parcialmente explicado pelos valores de VOP em modelos de regressão logística, possibilitando que a relação entre LOA e DCV seja mediada pela VOP.⁵¹

Da mesma forma, o estudo ARIC, usando diferentes amostras da população inicial, mostrou a associação independente de um aumento nas medidas de rigidez arterial com a diminuição das taxas de filtração glomerular e aumento da albuminúria.⁵² Por outro lado, um aumento da rigidez arterial foi também independentemente associado a maior ocorrência de marcadores de lesão cerebral estrutural e a declínio da função cognitiva.⁵³

Para dar maior embasamento ao papel que a avaliação da função arterial deve ter na avaliação dos pacientes com maior risco cardiovascular, um documento de consenso de diferentes sociedades científicas (incluindo a Sociedade Europeia de Cardiologia e a Sociedade Europeia de Hipertensão) foi recentemente produzido com o intuito de rever o papel do acoplamento ventrículo-arterial no desenvolvimento de doença cardíaca, incluindo insuficiência cardíaca.¹³ Nesta extensa revisão, a redução concomitante da VOP e o registo de melhoria de diferentes parâmetros de função ventricular esquerda foram documentados em diferentes intervenções clínicas (denervação renal, *glucagon-like peptide - 1*).^{54,55}

No mesmo sentido, uma recente meta-análise de 14 RCT e nove estudos de coorte, sugere que a redução da VOP desempenhe um significativo papel independente na redução da massa ventricular esquerda (MVE) em pacientes hipertensos,⁵⁶ registrando uma correlação positiva significativa entre modificação da rigidez arterial e MVE.

Finalmente, uma análise secundária do estudo SPRINT que utilizou um valor estimado de VOP, demonstrou que esta última variável foi capaz de predizer eventos cardiovasculares além do score de risco de Framingham.⁵⁷ Na realidade, nesta análise, os pacientes com maior benefício na redução da mortalidade foram aqueles que observaram uma redução concomitante do valor estimado da VOP, além da redução da pressão arterial periférica.

Conclusões

O processo de envelhecimento vascular ocorre pela interação do funcionamento contínuo de um aparelho com uma atividade mecânica biológica bem definida, com um conjunto de fatores que promovem sobrecarga, agressão ou lesão a esse mesmo aparelho arterial.

Por diversas razões, enquanto alguns sujeitos são capazes de suportar e ultrapassar esses fatores com alterações mínimas na estrutura e função do sistema, em outros é registrada uma deterioração mais rápida dessa estrutura e uma exposição mais precoce ao risco de doença cardiovascular.

Revimos os diferentes mecanismos por meio dos quais o processo de envelhecimento vascular se acelera. Explicamos os marcadores funcionais de modificação fisiopatológica da função arterial mais importantes, discutimos como mensurá-los e o seu significado clínico.

Como conclusão, é importante salientar quatro aspectos fundamentais:

A velocidade de onda de pulso é uma ferramenta para a prática de medicina de precisão. O processo de envelhecimento vascular não é igual para todos os indivíduos da mesma idade e gênero, sendo por isso importante utilizar medidas como a VOP e a pressão central para poder avaliar com precisão o estado do sistema arterial e estratificar o risco individual de doença cardiovascular;

A informação que nos é oferecida por marcadores de função arterial, como a VOP, não é a mesma que extraímos da simples medição da pressão arterial periférica;

A identificação dos diferentes fenótipos de envelhecimento vascular, permite organizar de forma mais concreta o seguimento clínico e a intervenção terapêutica (farmacológica e não farmacológica) de um indivíduo, permitindo a prática de medicina preventiva e dirigida a populações de maior risco.

Há cada vez mais evidências que indicam o papel crucial da rigidez arterial no desenvolvimento de lesão de órgão alvo – com implicações claras no aumento do risco de mortalidade e morbidade de cada indivíduo. Acumula-se também prova de que a rigidez arterial deverá constituir um alvo terapêutico individualizado e independente do controle de outros fatores de risco.

Referências

1. Nilsson PM, Boutouyrie P, Cunha P, *et al.* Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens.* 2013;31(8):1517-26.
2. Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, Laurent S. Early Vascular Ageing (EVA): Definitions and Clinical Applicability. *Curr Hypertens Rev.* 2017;13(1):8-15.
3. Niiranen TJ, Lyass A, Larson MG, *et al.* Prevalence, Correlates, and Prognosis of Healthy Vascular Aging in a Western Community-Dwelling Cohort: The Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2017;70(2):267-74.
4. Cunha PG, Cotter J, Oliveira P, *et al.* Pulse wave velocity distribution in a cohort study: from arterial stiffness to early vascular aging. *J Hypertens.* 2015;33(7):1438-45.
5. Nilsson PM, Laurent S, Cunha PG, *et al.* Characteristics of healthy vascular ageing in pooled population-based cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery REsearch Consortium. *J Hypertens.* 2018;36(12):2340-9.
6. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, Lacolley P, Nilsson PM. Concept of Extremes in Vascular Aging. *Hypertension.* 2019;74(2):218-28. Epub 2019/06/18.
7. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J.* 2010 Oct;31(19):2338-50.
8. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation.* 2003;107(1):139-46.
9. Laurent S. Defining vascular aging and cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2012;30 Suppl:S3-8.
10. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(1):1-13.
11. Greenwald SE. Ageing of the conduit arteries. *J Pathol.* 2007;211(2):157-72.

12. Hashimoto J, Ito S. Some mechanical aspects of arterial aging: physiological overview based on pulse wave analysis. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2009;3(5):367-78.
13. Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, *et al.* The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(4):402-24.
14. Humphrey JD, Dufresne ER, Schwartz MA. Mechanotransduction and extracellular matrix homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(12):802-12.
15. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The Cardiovascular Continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med.* 2010;15(6):461-8.
16. Nowak KL, Rossman MJ, Chonchol M, Seals DR. Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging. *Hypertension.* 2018;71(3):389-402.
17. Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S. Vascular Smooth Muscle Cells and Arterial Stiffening: Relevance in Development, Aging, and Disease. *Physiol Rev.* 2017;97(4):1555-617.
18. Lacolley P, Regnault V, Avolio AP. Smooth muscle cell and arterial aging: basic and clinical aspects. *Cardiovasc Res.* 2018;114(4):513-28.
19. 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.* 2003;107(2):346-54.
20. Yano Y, Neeland IJ, Ayers C, *et al.* Hemodynamic and Mechanical Properties of the Proximal Aorta in Young and Middle-Aged Adults With Isolated Systolic Hypertension: The Dallas Heart Study. *Hypertension.* 2017;70(1):158-65.
21. O'Rourke MF. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med.* 2007;12(4):329-41.
22. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, *et al.* Pulsatile hemodynamics and microcirculation: evidence for a close relationship in hypertensive patients. *Hypertension.* 2013;61(1):130-6.
23. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res.* 2015;116(6):1007-21.
24. Roca F, Iacob M, Remy-Jouet I, Bellien J, Joannides R. Evidence for a Role of Vascular Endothelium in the Control of Arterial Wall Viscosity in Humans. *Hypertension.* 2018;71(1):143-50.
25. Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens.* 2005;18(1 Pt 2):3S-10S.
26. Nichols WW, Denardo SJ, Wilkinson IB, McEnery CM, Cockcroft J, O'Rourke MF. Effects of arterial stiffness, pulse wave velocity, and wave reflections on the central aortic pressure waveform. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10(4):295-303.
27. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(9):1237-63.
28. Ikonomidis I, Katsanos S, Triantafyllidi H, *et al.* Pulse wave velocity to global longitudinal strain ratio in hypertension. *Eur J Clin Invest.* 2019;49(2):e13049.
29. van der Bijl P, Kostyukevich M, El Mahdiui M, Hansen G, Samset E, Ajmone Marsan N, *et al.* A Roadmap to Assess Myocardial Work: From Theory to Clinical Practice. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12(12):2549-54.
30. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, *et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588-605.
31. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, *et al.* Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012;30(3):445-8.
32. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, *et al.* Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension.* 2007;50(1):154-60.
33. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J.* 2014;35(44):3122-33.
34. Sharman JE, Avolio AP, Baulmann J, Benetos A, Blacher J, Blizzard CL, *et al.* Validation of non-invasive central blood pressure devices: ARTERY Society task force consensus statement on protocol standardization. *Eur Heart J.* 2017;38(37):2805-12.
35. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, *et al.* Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension.* 1999;34(2):201-6.
36. Dermellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension.* 2005;45(3):426-31.
37. 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(14):1377-83.
38. Kaess BM, Rong J, Larson MG, *et al.* Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA.* 2012;308(9):875-81.

39. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension*. 2009;54(2):388-92.
40. AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, *et al.* Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2013;62(5):934-41.
41. Scuteri A, Morrell CH, Orru M, *et al.* Longitudinal perspective on the conundrum of central arterial stiffness, blood pressure, and aging. *Hypertension*. 2014;64(6):1219-27.
42. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. *J Hypertens*. 2008;26(6):1049-57.
43. Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Nilsson P. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *J Hypertens*. 2011;29(10):1847-53. Epub 2011/07/30.
44. Olsen MH, Angell SY, Asma S, *et al.* A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet*. 2016;388(10060):2665-712.
45. Protogerou AD, Argyris AA, Papaioannou TG, *et al.* Left-ventricular hypertrophy is associated better with 24-h aortic pressure than 24-h brachial pressure in hypertensive patients: the SAFAR study. *Journal of hypertension*. *J Hypertens*. 2014;32(9):1805-14.
46. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, *et al.* Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007;50(1):197-203.
47. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, *et al.* Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens*. 2009;27(3):461-7.
48. Maillard P, Mitchell GF, Himali JJ, *et al.* Effects of Arterial Stiffness on Brain Integrity in Young Adults From the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2016;47(4):1030-6.
49. Cooper LL, Woodard T, Sigurdsson S, van Buchem MA, Torjesen AA, Inker LA, *et al.* Cerebrovascular Damage Mediates Relations Between Aortic Stiffness and Memory. *Hypertension*. 2016;67(1):176-82.
50. Williams B, Mancia G, Spiering W, *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.
51. Vasan RS, Short MI, Niiranen TJ, Xanthakis V, DeCarli C, Cheng S, *et al.* Interrelations Between Arterial Stiffness, Target Organ Damage, and Cardiovascular Disease Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(14):e012141.
52. Kim ED, Tanaka H, Ballew SH, *et al.* Associations Between Kidney Disease Measures and Regional Pulse Wave Velocity in a Large Community-Based Cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(5):682-90.
53. Palta P, Sharrett AR, Wei J, *et al.* Central Arterial Stiffness Is Associated With Structural Brain Damage and Poorer Cognitive Performance: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(2):e011045.
54. Lambadiari V, Pavlidis G, Kousathana F, *et al.* Effects of 6-month treatment with the glucagon like peptide-1 analogue liraglutide on arterial stiffness, left ventricular myocardial deformation and oxidative stress in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):8.
55. Brandt MC, Reda S, Mahfoud F, Lenski M, Bohm M, Hoppe UC. Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1956-65.
56. van der Waaij KM, Heusinkveld MHC, Delhaas T, Kroon AA, Reesink KD. Do treatment-induced changes in arterial stiffness affect left ventricular structure? A meta-analysis. *J Hypertens*. 2019;37(2):253-63.
57. Vlachopoulos C, Terentes-Prinzios D, Laurent S, *et al.* Association of Estimated Pulse Wave Velocity With Survival: A Secondary Analysis of SPRINT. *JAMA network open*. 2019;2(10):e1912831.

Capítulo

3

Técnicas não invasivas de avaliação da estrutura e função vascular

Non-invasive techniques for the evaluation of vascular structure and function



Eduardo Costa Duarte Barbosa

Coordenador da Liga de Hipertensão de Porto Alegre. Presidente Artery Latam. Presidente eleito do Colégio Panamericano de Endotélio. Ex-Presidente LASH 2017-2019. Ex-Presidente DHA/SBC 2016-2017. *Fellow European Society Hypertension*. Membro *International Society Hypertension*. Membro *Artery Society*.



Bruna Eibel

Docente permanente do Programa de Pós-Graduação de Ciências da Saúde: cardiologia da Fundação Universitária de Cardiologia, e do Mestrado Profissional em Processos de Pesquisa em Inovação em Saúde. Docente Graduação do Centro Universitário Faculdade da Serra Gaúcha. Vice-Coordenadora do Mestrado profissional em Processos de Pesquisa em Inovação em Saúde. Membro da *Artery Society*.



Helius Finimundi

Professor de Cardiologia da Universidade de Caxias do Sul - UCS. Investigador principal do Instituto de Pesquisa Clínica em Saúde - IPS/UCS.

PARTE 1

Técnica não invasiva de avaliação da função endotelial - Técnica de dilatação mediada pelo fluxo (DMF) da artéria braquial: descrição e aplicabilidade clínica

Descrição da técnica DMF

Atualmente, a técnica é realizada por meio de um aparelho de ultrassonografia de alta resolução (>7,5 MHz) para avaliação da função endotelial arterial. Um transdutor linear de alta frequência é utilizado para obter imagens longitudinais das paredes da artéria braquial. As imagens de diâmetro e fluxo arterial, em cada momento do protocolo, são gravadas simultaneamente em um computador com o auxílio de uma placa de captura de vídeo. Para minimizar erros operacionais, tanto o transdutor quanto o braço do sujeito são posicionados e mantidos na mesma posição durante o exame.^{1,2}

Após 20 minutos de repouso prévio, a imagem basal é gravada por um minuto e, posteriormente, o manguito de pressão colocado no antebraço é inflado até 200 mmHg e mantido por cinco minutos, caracterizando a hiperemia reativa. Após a deflação do manguito, são gravados três minutos da dilatação da artéria braquial dependente do endotélio. Após repouso de dez minutos, uma nova imagem basal é capturada por um minuto, então, um jato de nitroglicerina sublingual é administrada e aguardam-se cinco minutos para o pico de ação do fármaco, com posterior três minutos de nova gravação para verificação da possível dilatação de contra-prova, avaliando-se a função independente do endotélio, ou seja, da musculatura lisa adjacente ao endotélio.^{1,2}

Posteriormente ao exame, as imagens gravadas em MPEG ou AVI são convertidas para MP4 (Movavi Video Converter[®]), recortadas (Movie Maker[®]) e então analisadas por meio de um *software* específico (Cardiovascular Suite[®]) quanto ao diâmetro, percentual de dilatação mediada pelo fluxo e fluxo arterial pré e pós-hiperemia reativa.^{1,2}

Destaca-se, ainda, que alguns grupos vêm demonstrando interesse na produção de evidências da realização da técnica por meio de “braço mecânico” computadorizado², diminuindo potenciais vieses dependentes de avaliador. (Figura 1)

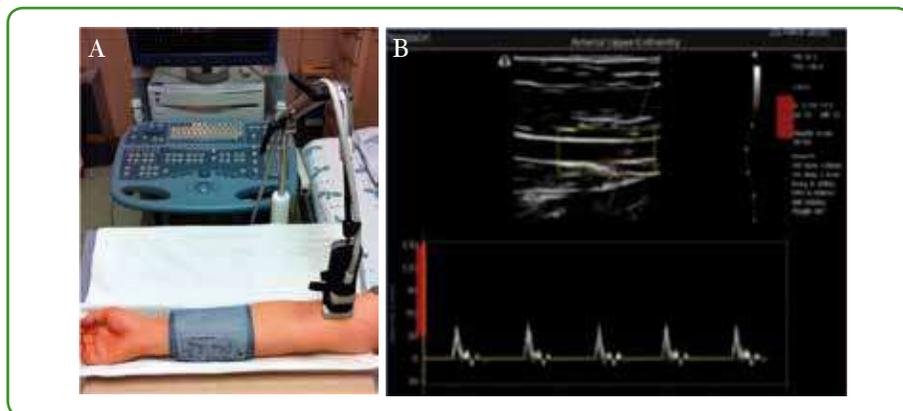


Figura 1. Realização da técnica de DMF.

Indicações e contraindicações para a realização do exame

- Fazer 20 minutos de repouso prévio;
- Ter uma boa noite de sono na véspera do exame;
- Não alterar o uso de medicações contínuas;
- Estar em jejum de no mínimo seis horas;
- Evitar bebidas com cafeína seis horas antes do exame;
- Evitar bebidas alcóolicas 12 horas antes do exame;
- Evitar tabaco seis horas antes do exame;
- Evitar exercício físico 24 horas antes do exame.^{1,2}

Aplicabilidade clínica

Atualmente, a técnica mais utilizada para a análise da função endotelial *in vivo* é a DMF do sistema braquial arterial.³ Este é um método biofísico não invasivo, baseado em ultrassom, que se correlaciona com a função endotelial das artérias coronárias^{4,5} e prediz independentemente doença cardiovascular (DCV).^{6,7} A dilatação dependente do endotélio é facilitada pelo relaxamento da artéria braquial em resposta ao aumento do estresse de cisalhamento.³ A técnica é atraente como um desfecho substituto, especialmente porque mudanças na DMF podem ser detectadas em um período relativamente curto.⁸ Apesar de sua popularidade, pequenas alterações na metodologia de abordagem podem impactar criticamente na variabilidade e diminuir a reprodutibilidade da resposta da técnica.^{9,10}

A proposta de que a vasodilatação mediada por fluxo pode fornecer informações prognósticas úteis é baseada no conceito de que a avaliação direta da função da parede arterial, em vez da medição dos fatores de risco que a impactam, pode melhorar o poder preditivo.³ A DMF previu independentemente eventos cardíacos em estudos envolvendo coletivamente ≈2000 indivíduos, entre eles, hipertensos jovens.⁷ Além disso, a técnica prediz independentemente a reestenose em pacientes que recebem *stents* “comuns” ou farmacológicos.^{11,12} Esses dados apoiam fortemente o valor preditivo da DMF em pacientes com risco moderado a alto de DCV e sugerem que a técnica fornece informações prognósticas independentes.¹³

A natureza dinâmica da DMF aumenta a possibilidade de adoção de uma abordagem de tratamento para o alvo, na qual a técnica pode ser monitorada intermitentemente com o objetivo de normalizar ou melhorar a saúde vascular.² Estudos indicam que a melhora na DMF identifica os pacientes com prognóstico mais favorável e aqueles nos quais o comprometimento persistente, apesar da otimização da terapia, é um preditor independente de eventos significativo.¹⁴ Curiosamente, alguns desses estudos falharam em detectar relações significativas entre as medidas basais da DMF e os eventos subsequentes. Isso sugere que as mudanças na DMF podem ser mais valiosas na estratificação de riscos do que uma única medida em um determinado momento.¹⁴

A principal justificativa fisiológica para a associação entre DMF e o prognóstico cardiovascular é a suposição de que ela reflete a biodisponibilidade do óxido nítrico (ON).¹⁴ O ON derivado do endotélio possui inúmeras propriedades antiaterogênicas e estabilizadoras de placas, incluindo a regulação do tônus vascular e do estresse da parede arterial, a inibição do crescimento e proliferação celular, a adesão de leucócitos e plaquetas, a antitrombose e as propriedades fibrinolíticas.^{1,15,16} Rubanyi, Romero e Vanhoutte¹⁷ e Pohl *et al.*¹⁸ sugeriram que a substância liberada pelo endotélio em resposta ao fluxo, como a que ocorre após a isquemia induzida pelo manguito (DMF), possuía as características dos fatores relaxantes derivados do endotélio. Evidências sugerem fortemente que o fluxo e o cisalhamento são estímulos fisiológicos na indução e produção de ON a partir do endotélio *in vivo*.¹⁹ No entanto, é importante

observar que outras substâncias vasoativas também podem ser liberadas pelo endotélio em resposta ao estresse do cisalhamento (por exemplo, prostaciclina e fator hiperpolarizante derivado do endotélio).^{20,21}

Guidelines adotaram um método que envolvia a colocação do manguito no braço,²² enquanto outras usaram a isquemia distal do membro^{1,2}. Como descrito anteriormente, ambas as abordagens induzem à DMF dependente do endotélio, mas o método do membro distal é evidentemente mais dependente de ON.¹⁴ Para saber se a técnica de DMF é um forte índice prognóstico por refletir a função do ON, Inaba, Chen e Bergmann⁷ calcularam, para cada estudo, uma taxa de risco ajustada multivariada, que representava a diminuição do risco para cada aumento de 1% no diâmetro arterial braquial. Concluíram, assim, que a técnica de DMF se mostra aplicável à prática clínica diária na cardiologia e pode agregar valores preditivos de disfunção vascular não invasiva.

Referências

1. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, *et al.* Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 300(1): H2-H12.
2. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, *et al.* Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J.* 2019; 40(30): 2534-47.
3. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, *et al.* Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest.* 2005; 127(6): 2254-63.
4. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, *et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340(8828): 1111-15.
5. Takase B, Uehata A, Akima T, *et al.* Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998; 82(12): 1535-39.
6. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, *et al.* Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013; 168(1): 344-51.
7. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2010; 26(6): 631-40.
8. Bianchini E, Giannarelli C, Bruno RM, *et al.* Functional and structural alterations of large arteries: methodological issues. *Curr Pharm Des.* 2013; 19(13): 2390-400.
9. Black MA, Cable NT, Thijssen DH, *et al.* Importance of measuring the time course of flow-mediated dilatation in humans. *Hypertension.* 2008; 51(2): 203-10.
10. Doshi SN, Naka KK, Payne N, *et al.* Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clin Sci Lond.* 2001; 101(6): 629-35.
11. Kitta Y, Nakamura T, Kodama Y, *et al.* Endothelial vasomotor dysfunction in the brachial artery is associated with late in-stent coronary restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(4): 648-55.
12. Patti G, Pasceri V, Melfi R, *et al.* Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation. *Circulation.* 2005; 111(10): 70-5.
13. Mullen MJ, Kharbanda RK, Cross J, *et al.* Heterogenous nature of flow mediated dilatation in human conduit arteries in vivo: relevance to endothelial dysfunction in hypercholesterolemia. *Circ Res.* 2001; 88(2):145-51.
14. Green D, Jones H, Thijssen D, *et al.* Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension.* 2011; 57(3): 363-69.
15. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991; 43(2): 109-42.
16. Cooke JP, Tsao PS. Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb.* 1994; 14(5): 653-55.
17. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol.* 1986; 250(6 Pt 2): H1145-H1149.
18. Pohl U, Holtz J, Busse R, *et al.* Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension.* 1986; 8(1): 37-44.
19. Hutcheson IR, Griffith TM. Release of endothelium-derived relaxing factor is modulated both by frequency and amplitude of pulsatile flow. *Am J Physiol.* 1991; 261(1 Pt 2): H257-H262.
20. Huang A, Sun D, Jacobson A, *et al.* Epoxyeicosatrienoic acids are released to mediate shear stress-dependent hyperpolarization of arteriolar smooth muscle. *Circ Res.* 2005; 96(3): 376-83.
21. Kuchan MJ, Frangos JA. Shear stress regulates endothelin-1 release via protein kinase C and CGMP in cultured endothelial cells. *Am J Physiol.* 1993; 264(1 Pt 2): H150-H156.
22. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, *et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39(2):257-65.

PARTE 2

Técnica não invasiva para avaliação da camada média - Técnica da medida da rigidez arterial: descrição e aplicabilidade clínica

As DCVs são responsáveis por quase um terço do total de mortes anualmente no mundo. Dentre elas, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) está relacionada com mais da metade desses desfechos.¹ Atualmente, o conhecimento médico e a pesquisa científica evoluíram muito, fornecendo ferramentas cada vez mais eficazes para avaliar os valores de pressão arterial. Por essa razão, deve-se começar a considerar a pressão arterial como parte de um contexto de prevenção mais amplo e não apenas como um evento patológico isolado.²

A pressão arterial varia continuamente ao longo do ciclo cardíaco, mas, na prática clínica, apenas as pressões sistólica e diastólica é que são rotineiramente relatadas. Estas são, invariavelmente, medidas na artéria braquial usando o esfigmomanômetro de manguito (uma prática que pouco mudou ao longo do século passado). No entanto, a forma da onda de pressão muda continuamente em toda a árvore arterial. Embora a pressão arterial diastólica e média sejam relativamente constantes, a pressão sistólica pode ser até 40 mmHg mais elevada na artéria braquial do que na aorta, o que é chamado de amplificação sistólica periférica. (Figura 2)

A cada batimento cardíaco, uma onda de pulso é gerada e percorre o leito arterial até encontrar resistência periférica em um ponto de bifurcação, que gera uma nova onda refletida de volta ao coração. A velocidade dessa onda refletida e o momento do ciclo cardíaco em que ela ocorrerá (sístole ou diástole) dependem da resistência vascular periférica, da elasticidade, principalmente das grandes artérias, e também da pressão central, e está relacionada aos principais desfechos cardiovasculares.^{5,6} Em indivíduos jovens, as artérias são mais elásticas. Assim, a onda refletida é lenta e atinge o coração em diástole, aumentando a pressão diastólica e melhorando a perfusão coronária.⁷ A reflexão da onda também devolve parte da energia pulsátil para a aorta central, onde é dissipada, limitando a transmissão de energia pulsátil para a periferia e prevenindo danos à microcirculação.⁸ Com o fenômeno do envelhecimento vascular, observam-se o aumento da velocidade de onda de pulso (VOP) e a reflexão precoce da onda, atingindo o coração em sístole. Isso gera um aumento da pressão sistólica com consequente aumento da carga de trabalho cardíaco e uma redução da perfusão coronária.⁹

O papel da rigidez arterial no desenvolvimento das DCVs tem sido estudado com maior ênfase nos últimos anos, algumas teorias explicam o processo de envelhecimento normal. Do ponto de vista cardiovascular, as principais teorias passam pelo estresse oxidativo,

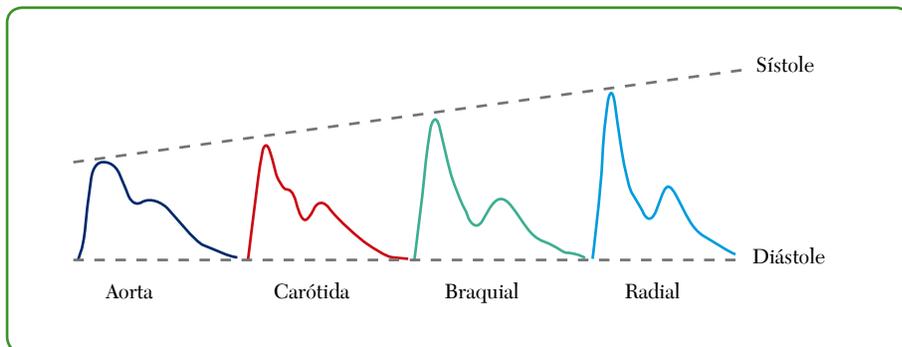


Figura 2. Amplificação periférica da pressão sistólica.

produção de radicais livres, alterações neuroendócrinas e predisposição genética. A confluência desses fatores, atuando principalmente nos miócitos e na camada miointimal das artérias, leva ao aumento na rigidez ventricular e vascular, fenômeno intimamente relacionado ao processo de envelhecimento cardiovascular.¹⁰ Este processo natural de desgaste e modificação progressiva da estrutura da parede arterial advém do estresse mecânico de distensão induzido a cada ciclo cardíaco em conexão com a amplitude da onda de pulso e da pressão incidente e reflexa. Na ausência de qualquer outro fator, este mecanismo por si só produzirá desgaste da parede arterial, promovendo redução da espessura, fragmentação e desorganização das lâminas de elastina. Paralelamente, este componente elástico danificado é substituído por colágeno e matriz proteica, que apresenta menor capacidade de acomodar a pressão da onda de pulso incidente. Além disso, ocorre a perda da conexão integradora e funcional entre as camadas de elastina e as células vasculares do músculo liso, resultando em redução da distensibilidade e no aumento da rigidez da parede das grandes artérias, que pode ser medido por um aumento da velocidade de transmissão da onda de pulso (VOP) e do retorno da onda reflexa.¹¹ Isso tem influência na pressão arterial sistólica central (PAS-c), na pressão de pulso central (PP-c), no “índice de incremento” (Aix) e em outros índices de integração ventrículo-vascular, como a razão de viabilidade subendocárdica (SEVR), que representa a razão entre a demanda e a oferta de oxigênio miocárdico e pode ser determinada, não invasivamente, com base na análise central da onda do pulso e na forma de onda da pressão central, possibilitando o cálculo de alguns índices que são úteis na avaliação do risco cardiovascular, particularmente o risco de doença arterial coronariana.¹²

A teoria de Windkessel trata a circulação como um reservatório elástico central (as grandes artérias), em que o coração bombeia e o sangue viaja pelos tecidos através de vasos relativamente não elásticos (artérias periféricas). A elasticidade das grandes artérias proximais é o resultado da alta relação elastina/colágeno em suas paredes, que diminui progressivamente em direção à periferia. O aumento da rigidez arterial que ocorre com a idade é, em grande parte, o resultado da degeneração progressiva da fibra elástica. O termo “grandes artérias”, proximais e centrais, é frequentemente usado sem qualquer definição precisa. Aqui, refere-se à aorta e seus principais ramos, que podem ser diferenciados das artérias condutoras, mais musculosas, como a radial e braquial, e das menores artérias periféricas, predominantemente musculares (Figura 3).¹³

Variáveis de desfechos na análise da onda de pulso central e rigidez arterial

O coração, os rins e as principais artérias que irrigam o cérebro estão expostos mais diretamente à pressão sistólica aórtica, do que à braquial, portanto, há uma forte justificativa para acreditar que os eventos cardiovasculares podem estar mais intimamente relacionados à pressão central do que à braquial.¹⁴ Como desfechos substitutos, tem-se a PAS-c, que representa a pressão de ejeção pelo ventrículo esquerdo, a pressão aórtica diastólica central (PAD-c), que representa a pressão durante a perfusão cardíaca, o Aix, que representa a velocidade da onda refletida como consequência da rigidez das pequenas artérias e a PP-c, como resultado do incremento da onda refletida sobre a pressão máxima da onda ejetada. A velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral (VOP-cf) constitui a melhor maneira para a medida da rigidez das artérias centrais.¹⁵

A pressão central está mais intimamente correlacionada às medidas substitutas amplamente aceitas de risco cardiovascular, como a espessura da camada íntima-média da carótida (EIMC) e a massa do ventrículo esquerdo (MVE), do que à pressão braquial em estudos transversais.¹⁶ Observações longitudinais fornecem maior suporte ao valor potencial da medição da pressão central. No estudo REASON, a regressão da MVE esteve mais fortemente

Vaso	Aorta	Artéria	Arteriola	Capilar
Espessura parede	2mm	1mm	20µm	1µm
Diâmetro interno	25mm	4mm	30µm	8µm
Comparação entre as dimensões de cada vaso e composição celular.				
Legenda: Células endoteliais (preto) Fibras elásticas (verde) Músculo liso (magenta) Fibras de colágeno (laranja)				
Número c. = aproximado	1	c.100	c. 10 e 8	c. 10 e 10
Pressão (mmHg)	100	100-400	40-30	30-18
Fluxo (mm/seg)	330-400	50	25	5
Área de secção (cm ²)	8	20	700	5000

Figura 3. Estruturas das artérias e suas diferenciações.

relacionada à mudança na pressão central em comparação à pressão braquial e, após o ajuste, apenas a pressão central permaneceu preditiva.¹⁷ Observações semelhantes foram feitas em um sub-estudo do ASCOT.¹⁸ Além disso, com a terapia anti-hipertensiva, a redução da EIMC se relaciona melhor com a queda da pressão central.¹⁹

O valor preditivo da pressão central foi investigado em uma variedade de coortes de pacientes, utilizando técnicas baseadas em tonometria. Estudos relataram que a pressão central estava independentemente relacionada a eventos cardiovasculares futuros. Safar *et al.*²⁰ verificaram que, após o ajuste para fatores de confusão, apenas a pressão central permaneceu preditiva em pacientes com insuficiência renal. No *Strong Heart Study*, a pressão central esteve mais fortemente relacionada a eventos cardiovasculares futuros do que à pressão braquial, em indivíduos livres de doença. Além disso, após o ajuste mútuo, a pressão braquial deixou de ser preditiva. Análises adicionais nesta coorte mostram que indivíduos com pressão de pulso central ≥ 50 mmHg apresentam maior risco de eventos cardiovasculares futuros.¹⁶ O estudo Dicomano²¹, da Itália, e um estudo de Taiwan baseado na comunidade²² também observaram uma associação mais forte entre eventos cardiovasculares e a pressão central do que com a braquial. A VOP-cf é o parâmetro central mais estudado, consequentemente, existe uma maior quantidade de evidências a ela relacionadas. Assim, demonstrou-se que a VOP-cf tem valor preditivo independente para diferentes desfechos cardiovasculares em diferentes subgrupos, como em pacientes com hipertensão, diabetes tipo 2, idosos e naqueles com insuficiência renal terminal. Mesmo em indivíduos aparentemente saudáveis, a VOP-cf é um preditor independente de doença coronariana e acidente vascular encefálico.²³

A identificação de indivíduos com envelhecimento vascular acelerado pode permitir uma intervenção específica mais precoce, como o controle dos diversos fatores de risco.

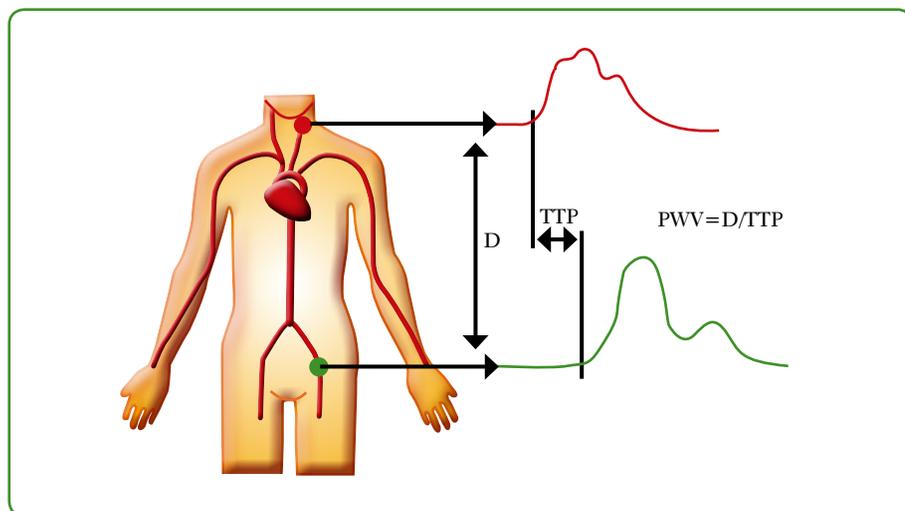


Figura 4. Cálculo da medida direta da VOP-cf.

Como medir a pressão central

Vários métodos estão disponíveis para avaliar a pressão central. O método mais direto envolve o cateterismo cardíaco para o registro da pressão arterial na aorta ascendente, usando um cateter sensível à pressão. No entanto, tal método é altamente invasivo, tecnicamente exigente e claramente inadequado para o uso na triagem de rotina de grandes populações. Mais recentemente, vários métodos não invasivos foram desenvolvidos, nos quais as formas de onda de pressão são registradas em locais distais à aorta, como a carótida e a artéria radial ou braquial, e calibrados com a pressão arterial braquial, obtida por esfigmomanômetro de manguito. Cada uma dessas abordagens não invasivas da pressão central tem seus próprios pontos fortes e limitações.

A pressão sistólica da artéria carótida é frequentemente usada como substituta da pressão central, devido à proximidade anatômica com a aorta ascendente. As formas de onda da pressão carotídea podem ser registradas por tonômetro de aplanagem ou por mecanorreceptores piezelétricos, sensíveis à pressão intravascular e, em seguida, calibradas com a pressão média e diastólica braquial, sem o uso de uma função matemática de transferência, sob o princípio de que, diferentemente da pressão sistólica, a pressão média e a diastólica não variam acentuadamente em toda a árvore arterial.²⁴ Tais instrumentos são, portanto, adequados para calibrar as formas de onda de pressão registradas em outros locais arteriais. A análise das ondas de pulso também podem ser registradas por manguito oscilométrico, na artéria braquial, e pela tonometria de aplanagem, na radial, sendo a pressão aórtica central correspondente derivada de uma função matemática de transferência generalizada. Uma grande crítica a estes dispositivos não invasivos é que as formas de onda periféricas são tipicamente calibradas para as pressões sistólica e diastólica braquial. Logo, tendem a subestimar a pressão 'verdadeira' (invasiva) da artéria braquial, levando a estimativas falsamente baixas da pressão central. Aparelhos que usam calibração com a pressão média e a diastólica braquial podem ser preferíveis. Aparelhos que registram ondas de pulso por meio de manguitos oscilométricos na artéria braquial oferecem vantagens potenciais por serem menos dependentes do operador do que os métodos portáteis como a tonometria de aplanagem.

Métodos utilizados para medir a pressão central e VOP

1. Tonometria arterial

A tonometria arterial transcutânea é um teste bem tolerado, reproduzível, fácil, rápido e não invasivo. Vários estudos confirmaram que os valores da pressão arterial e das ondas de pressão arterial registrados de forma não invasiva, por tonometria transcutânea são exatamente superimponíveis aos registrados de maneira invasiva, por meio de cateter intra-arterial. Além disso, o teste é muito fácil de realizar e permite avaliar locais em que a artéria corre superficialmente e de fácil compressão contra as estruturas subjacentes, ou seja, no nível da tíbia, carótida, braquial, radial, femoral e tibial posterior e nas artérias *dorsalis pedis*. Existem dois métodos, ambos bem validados e confiáveis, para registrar a onda de pressão central: um método direto e um método indireto.²⁵

1.1 Método direto: registro da pressão arterial central na artéria carótida

Foi amplamente testado que a forma da onda de pressão na aorta ascendente é semelhante à registrada na artéria carótida comum, de modo que a aplicação direta da tonometria na artéria carótida parece ser uma abordagem fácil e reproduzível para registrar a pressão arterial central. Além disso, a artéria carótida é geralmente bem acessível e superficial. O método direto é utilizado pelo Complior Analyze®.

1.2 Método indireto: função de transferência

No método indireto, a tonometria é realizada na artéria radial usando um algoritmo para reconstruir a forma de onda da pressão central a partir da forma de onda registrada na artéria radial e dos valores de pressão medidos na artéria braquial, em razão de a amplificação da pressão de pulso ser mais acentuada no segmento braquial-radial do que no segmento aórtico-axilo-braquial. O método indireto é usado pelo SphygmoCor®. Existem alguns questionamentos sobre qualquer algoritmo baseado na medição dos valores de pressão na artéria braquial para calibrar uma onda de pressão registrada na artéria radial.

1.3 Limitações da tonometria transcutânea: calibração do sinal de pressão

A principal limitação da tonometria de aplanção é a incapacidade de fornecer valores absolutos da pressão arterial. Um tonômetro é capaz de definir valores de pressão de pulso, mas é incapaz de fornecer valores precisos de pressão arterial diastólica e sistólica. Estes são coletados com base no conceito, claramente mostrado até agora, de que a pressão arterial média permanece constante da aorta para as artérias periféricas, assim como a pressão arterial diastólica tende a diminuir (embora de forma insignificante, ou seja, em menos de 1 mmHg, de centro para a periferia). Em resumo, a calibração da onda de pressão central usando os valores da pressão arterial braquial é sempre necessária. A calibração da análise das ondas de pulso garante que a tonometria arterial seja realizada com precisão, pois libera a tonometria de todas as variáveis que podem alterar o teste, como a pressão que o operador pode exercer com a sonda no sensor quando o sinal de pressão é gravado, e de fatores anatômicos, como a profundidade da artéria. Além disso, o exame da forma de onda da pressão de pulso e a definição dos valores de pressão ocorrem por meio da análise do batimento da onda da pressão de pulso; dessa forma, todas as variáveis relacionadas à instabilidade no deslocamento do sinal secundário aos movimentos respiratórios do paciente são removidas.²⁵

2. Medições por manguito oscilométrico braquial

Mais recentemente, surgiu uma série de dispositivos para avaliar a PAC baseados no manguito braquial, os quais estimam a pressão aórtica central a partir dos dados comuns do

volume de pulso oscilométrico (oscilometria diastólica). Alguns destes dispositivos utilizam gravações suprassistólicas da forma de onda de pulso oscilométrica feitas com uma pressão de manguito acima da pressão sistólica, para que a artéria braquial seja totalmente ocluída. Outros, registram a forma de onda da pressão arterial subdiastólica. Alguns dispositivos podem ainda oferecer a vantagem de adquirir parâmetros de pressão central pelo monitoramento da pressão arterial ambulatorial (MAPA), bem como pela avaliação ambulatorial da PAC, o que pode melhorar ainda mais a estratificação de risco. Embora estudos de validação tenham sido relatados, a validade teórica do uso de um manguito simples como sensor de pressão não é totalmente compreendida. Além disso, os dados clínicos demonstrativos que suportam sua exatidão parecem ser inadequados. Portanto, a validade clínica de tais dispositivos deve ser avaliada no futuro antes de ser usada como ferramenta clínica.²⁶

Equipamentos mais usados e validados para a análise da velocidade da onda de pulso

1. SphygmoCor System (AtCor Medical Pty. Ltd, Austrália)

O SphygmoCor[®] CPV é um sistema composto por um tonômetro e um eletrocardiograma, no qual a medição da velocidade da onda de pulso ocorre em duas vezes, utilizando a onda R do complexo QRS do ECG como ponto de referência. Este dispositivo usa um tonômetro Millar. A forma de onda da pressão central e os valores ascendentes da pressão da aorta são definidos por meio de uma função de transferência, a partir da onda de pulso radial. A forma de onda do pulso radial é calibrada usando valores de pressão arterial medidos pelo método tradicional na artéria braquial. A taxa de amostragem do SphygmoCor[®] é de 128 Hz (ou seja, registra um sinal a cada 7,8 ms). É importante salientar que, com uma baixa taxa de amostragem, o cálculo da onda de pulso viajando no tempo é impreciso, mas, graças a um processo de interpolação, a forma da onda é muito mais clara. Recentemente, foi lançado o equipamento SphygmoCor[®] XCEL, que faz o registro da forma da onda de pressão femoral colocando um manguito ao redor da coxa para substituir o tonômetro tradicional. A taxa de amostragem do SphygmoCor[®] XCEL é de 256 Hz (ou seja, registra um sinal a cada 3,9 ms).

Medição da onda de pulso central e VOP

1. Com o paciente na posição supina (para medida da VOP) ou sentado (para medida da tonometria radial), após ficar em repouso e relaxado por 10 minutos para estabilizar a frequência cardíaca e a pressão arterial, o operador inicia o *software* do equipamento e insere os dados do paciente (nome, idade, sexo, etc.).
2. O operador localiza as artérias e marca o ponto onde irá medir as pressões carótida e femoral, com a colocação dos eletrodos nas respectivas artérias, para a aquisição do sinal ECG (para VOP), ou da artéria radial, para a medida da tonometria, deixando o braço do paciente em posição confortável e sem movimentos.
3. Para a VOP, o operador deve medir as distâncias marcadas entre as artérias carótida e femoral e inserir a medida (em mm) no *software*.
4. A pressão arterial braquial é medida com esfigmomanômetro e posteriormente os valores sistólico e diastólico são inseridos no *software*.
5. O operador posiciona manualmente o sensor carotídeo e fixa o manguito na porção proximal da coxa para a aquisição do sinal femoral, ou posiciona o tonômetro diretamente na artéria femoral, dependendo do modelo de equipamento utilizado para a medida da VOP. Para medidas centrais, o tonômetro é posicionado na artéria radial.

Parâmetros hemodinâmicos centrais fornecidos pelo equipamento

- Frequência cardíaca (bat./minuto e período): (ms)
- Pressão sistólica aórtica central: (mmHg)
- Duração da sístole: (ms, %)
- Tempo de fechamento da válvula aórtica: (ms)
- Altura da onda ejetada (P1-DP): (mmHg)
- Pressão de incremento na aorta (AP): (mmHg)
- Índice de incremento aórtico AIx (AP/PP, P2/P1): (%)
- Índice de incremento aórtico com a FC corrigida 75 bat/m(AP/PP) @HR75: (%)
- Razão de viabilidade subendocárdica (Buckberg SEVR): %
- Índice de pressão-tempo (sístole, diástole): (mmHg.s/min)
- Pressão sistólica final: (mmHg)
- Pressão arterial média (sístole, diástole): (mmHg)
- VOP: (m/s)

2. Complior Analyse® (Alam Medical, Vincennes, France)

O Complior Analyse® utiliza dois sensores piezoelétricos colocados nas artérias carótida e femoral, capazes de registrar as curvas de variação do diâmetro arterial secundárias a alterações na pressão intra-arterial. Graças aos estudos realizados com este dispositivo, que mediram o valor da velocidade das ondas de pulso, esta medida foi confirmada como um fator prognóstico independente para DCVs. A principal vantagem deste dispositivo é a gravação simultânea do sinal central e periférico. A sonda que avalia a forma da onda carotídea pode ser fixada através de pinças práticas, ergonômicas e fica menos vinculada aos movimentos involuntários do operador. A pressão arterial central é definida diretamente a partir da forma da onda da pressão carotídea, sem o uso de uma questionável “função de transferência”.²⁷ Complior Analyse® é fornecido com quatro sensores: carotídeo, femoral, radial e distal. Com isso, é possível avaliar a VOP em 3 segmentos arteriais diferentes numa única aquisição, para o estudo de artérias periféricas. O *software* Complior Analyse® exibe automaticamente a VOP e a pressão aórtica central simultaneamente.

Medição da onda pulso central e VOP

1. Com o paciente na posição supina ou em decúbito dorsal sobre a mesa de exame, relaxado, para estabilizar a frequência cardíaca e a pressão arterial, o operador inicia o *software* e insere os dados do paciente (nome, idade, sexo etc.)
2. O operador localiza as artérias e marca o ponto onde irá medir as pressões carótidas e femoral.
3. O operador mede as distâncias marcadas entre a as artérias carótida e femoral e insere as medidas (em mm) no *software*.
4. A pressão arterial braquial é medida com um esfigmomanômetro e os valores obtidos são inseridos no *software*.
5. O operador posiciona o sensor carotídeo com um suporte específico.
6. O operador segura o sensor femoral no ponto marcado e inicia a aquisição, após dez registros consecutivos de boa qualidade. Quando a tela do *software* ficar verde, a aquisição estará concluída.

Parâmetros hemodinâmicos centrais fornecidos pelo equipamento

- Pressão sistólica aórtica central: (mmHg)
- Pressão diastólica central: (mmHg)
- Pressão de pulso central: (mmHg)
- Índice de incremento aórtico Aix: (%)

- Aumento do índice e amplificação da pressão: (mmHg)
- Relação entre a pressão de pulso arterial central e periférica: (mmHg)
- Tempo e pressão no pico da onda: (mmHg.s)
- Tempo de ejeção do VE: (ms)
- Máxima dP/dT : (mmHg/s)
- Tempo diastólico: (ms)
- Tempo sistólico: (ms)
- Área sistólica (AS), área diastólica (AD), índice de viabilidade subendocárdica (SERV): (%)
- VOP: (m/s)

3. Mobil-O-Graph® (IEM, Stolberg, Germany), comercializado no Brasil como Dyna-MAPA AOP® (Cardios, Brasil). The ARC Solver System, (Austrian Institute of Technology, Vienna, Austria).

Este exame, realizado em equipamento portátil conectado ao computador baseia-se na aquisição da pressão arterial na artéria braquial por meio de manguito e utiliza o método oscilométrico. A onda de pulso na artéria braquial é registrada no nível da pressão arterial diastólica (ou pela pressão média, dependendo do protocolo escolhido), por cerca de dez segundos, por um sensor de pressão MPX5050 (Freescale Inc., Tempe, AZ, EUA). A onda de pressão aórtica é analisada com base em uma função matemática de transferência generalizada de propriedade da ARC Solver System®. As oscilações de pressão são geradas por pulsação da artéria braquial, transmitidas ao manguito e medidas pelo transdutor para serem alimentadas no microprocessador. O *software* computadorizado registra a onda de pulso braquial e, por meio de um fator de transferência generalizado validado, deriva a onda de pulso aórtica central. Além disso, uma vez conectado ao computador, um *software* específico (*Software HMS Client-Server data management* ou *Software MAPAs Cardios*) permite analisar vários parâmetros cardiovasculares. O *software* correlaciona as medidas de PA e VOP com os dados fornecidos pelo paciente, como peso, altura, idade, e faz vários cálculos matemáticos com base em algoritmos, os quais oferecem indicadores da condição vascular em que o indivíduo se encontra.²⁸ As medidas do Mobil-O-Graph® (IEM, Stolberg, Alemanha), comercializado no Brasil como Dyna-MAPA AOP® (Cardios, Brasil) são classificadas pelo aparelho em níveis de intensidade de sinal, variando de 1 (melhor nível) até 5 (pior nível). Esse equipamento também permite o registro da pressão central junto à MAPA de 24 horas.

Medição da onda pulso central e VOP

1. Inicialmente são colocados os dados do paciente no *software* do equipamento, como a data de nascimento, peso, altura, sexo, etc.
2. O paciente deve estar na posição sentada, de repouso por 30 minutos, com a bexiga vazia, duas horas após a última refeição, não ter ingerido bebida alcoólica ou cafeína e estar a pelo menos duas horas sem fumar.



Figura 5.



Figura 6.

3. Posicionar o manguito, de tamanho apropriado para a circunferência do braço, manter o braço estendido sobre a mesa, em posição confortável, no nível do coração, e solicitar ao paciente que não converse durante o exame.
4. São realizados três registros intercalados com tempo de um minuto entre as medições, conforme o protocolo do fabricante.
5. O equipamento rejeita automaticamente a intensidade de sinal ruim, refazendo novamente as medições.
6. Os dados são automaticamente enviados ao *software* do computador, acoplado ao equipamento para a análise dos dados registrados.

Parâmetros hemodinâmicos centrais fornecidos pelo equipamento

- Pressão arterial central: (mmHg)
- Pressão do pulso central: (mmHg)
- Pressão de incremento: (mmHg)
- Índice de incremento $Alx@75$ (90% CI): (%)
- Débito cardíaco: (l/min)
- Índice cardíaco: (l/min*1/m²)
- Resistência vascular total: (s*mmHg/ml)
- Coeficiente de reflexão: (%)
- Velocidade da onda de pulso: (m/s)
- Superfície corporal: (m²)

Os laudos são gerados em forma de gráficos, contemplam a pressão central, a pressão periférica, a rigidez arterial de grandes e pequenas artérias e estimam idade arterial.

Referências

1. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, *et al.* Vascular aging and arterial stiffness. *Arq. Bras. Cardiol.* 2017; 109(3): 253-8.
2. Salvi P. Pulse waves: how vascular hemodynamics affects blood pressure. Milan: *Springer-Verlag*; 2012.
3. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension.* 2001; 38(4): 932-7.
4. Ohte N, Saeki T, Miyabe H, *et al.* Relationship between blood pressure obtained from the upper arm with a cuff-type sphygmomanometer and central blood pressure measured with a catheter-tipped micromanometer. *Heart Vessels.* 2007; 22(6): 410-5.
5. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, *et al.* Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2015; 66(3): 698-722.

6. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, *et al.* The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015; 241(2): 507-32
7. Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. 6th ed. New York: CRC Press; 2011.
8. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003; 107(22): 2864-9.
9. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, *et al.* American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015; 66(3): 698-722.
10. Cefalu CA. Theories and mechanisms of aging. *Clin Geriatr Med*. 2011; 27(4): 491-506.
11. Brandão AA, Amodéo C, Alcântara C, *et al.* I Luso-Brazilian Positioning on Central Arterial Pressure. *Arq. Bras. Cardiol*. 2017; 108(2): 100-8.
12. Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, *et al.* Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circ Res*. 1972; 30(1): 67-81.
13. Hallock P, Benson IC. Studies on the elastic properties of human isolated aorta. *J Clin Invest*. 1937; 16(4): 595-602.
14. Laurent S, Cockcroft JR, van Bortel LM, *et al.* Abridged version of the expert consensus document on arterial stiffness. *Artery Res*. 2007; 1: 2-12.
15. Theilade S, Hansen TW, Rossing P. Central hemodynamics are associated with cardiovascular disease and albuminuria in type 1 diabetes. *Am J Hypertens*. 2014; 27(9): 1152-9.
16. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, *et al.* Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007; 50(1): 197-203.
17. de Luca N, Asmar RG, London GM, *et al.* Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens*. 2004; 22(8):1623-30.
18. Manisty CH, Zambanini A, Parker KH, *et al.* Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine- versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy. *Hypertension*. 2009; 54(4): 724-30.
19. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, *et al.* Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation*. 2000; 101(22):2601-6.
20. Safar ME, Blacher J, Pannier B, *et al.* Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002; 39(3): 735-8.
21. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, *et al.* Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICAR e Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(25): 2432-9.
22. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, *et al.* Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality ?. *J Hypertens*. 2009; 27(3): 461-7.
23. 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(5):1236-41.
24. Kroeker EJ, Wood EH. Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position. *Circ Res*. 1955; 3(6): 623-32.
25. Salvi P, Lio G, Labat C, *et al.* Validation of a new noninvasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *J Hypertens*. 22(12): 2285-93.
26. Yang Y, Lu W, Liling H, *et al.* The noninvasive measurement of central aortic blood pressure waveform. In: Artis AS, publisher. *Blood pressure: from bench to bed*. Istanbul: Istanbul Medeniyet University; 2018.
27. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, *et al.* Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010; 31(15): 1865-71.
28. Franssen PM, Imholz BP. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit*. 2010; 15(4): 229-31.

Pressão arterial central e parâmetros de rigidez arterial

Central blood pressure and arterial stiffness parameters



Marco Antônio Mota-Gomes

Doutor *Honoris Causa* pela Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL). Especialista em Cardiologia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Especialista em Hipertensão pela Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH). Investigador principal do Centro de Pesquisas Clínicas Dr. Marco Mota (Centro Universitário Cesmac/Hospital do Coração de Alagoas). Professor Titular de Cardiologia, aposentado, da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) e Professor de Cardiologia do Centro Universitário Cesmac.



Amelise Machado Gomes de Paiva

Nutricionista pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Especialista em Nutrição Clínica e Terapêutica, Mestre em Nutrição Humana pela Universidade Federal de Alagoas (UFAL) e Doutora em Ciências Médicas pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Coordenadora do Centro de Pesquisas Clínicas Dr. Marco Mota (Centro Universitário Cesmac/Hospital do Coração de Alagoas). Professora do Curso de Nutrição do Centro Universitário Cesmac.



José Fernando Vilela-Martin

Livre-Docente em Cardiologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutor em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Professor Adjunto Doutor da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto/São Paulo/Brasil (FAMERP). Coordenador do Eixo Temático Medicina Interna da Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FAMERP. Subchefe do Departamento de Medicina I da FAMERP. Coordenador da Clínica de Hipertensão da FAMERP. *Fellow da American Heart Association.*

Pressão arterial central

As doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa de mortalidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento.¹ Alterações funcionais e estruturais encontradas nas grandes artérias podem contribuir para a morbidade e mortalidade cardiovascular. Essas alterações podem ajudar a identificar indivíduos com alta predisposição para complicações clínicas. Por essa razão, é importante compreender o papel etiológico das lesões arteriais e sua utilização como marcador de risco para o processo aterosclerótico.

Historicamente, as grandes artérias sempre foram consideradas como condutoras passivas de sangue. Antes de Cristo, os egípcios descreveram a onda de pulso como a “comunicação” existente entre o coração e os vasos, assim como os chineses avaliavam o pulso como parte importante do exame físico. Eles consideravam o pulso amplo e proeminente como um sinal de vitalidade, vigor e saúde, enquanto o pulso hipocinético e fraco representava um sinal de fraqueza do indivíduo. No tempo de Hipócrates (460-377 a.C) e de Aristóteles (384-322 a.C), considerava-se que as artérias continham ar e não se conhecia a relação entre o pulso e os batimentos cardíacos. Posteriormente, Galeno (131-200 d.C) foi o primeiro a notar a relação entre o coração e as artérias e afirmou que as artérias continham sangue. Por dezesseis séculos, seus ensinamentos sobre a relação entre pulso e coração dominaram a prática clínica. Em 1540, Struthius representou graficamente o pulso e, em 1628, William Harvey (1578-1657) descreveu a circulação sistêmica do sangue (“[...] o coração se eleva a ponto de se chocar contra a parede torácica e o pulso é percebido externamente.”). O trabalho de Harvey estabeleceu a onda de pulso como manifestação da ejeção cardíaca e descreveu que a sístole cardíaca correspondia à diástole arterial. Mais de 100 anos depois, Stephen Hales (1677-1761) registrou a primeira medida intra-arterial direta da pressão arterial (PA) ao observar as pulsações provocadas pela força do sangue em um tubo posicionado na carótida de uma égua.²⁻⁴

No século 19, Marey (1830-1904) foi o primeiro a registrar o pulso arterial em seres humanos usando um esfigmógrafo. Em 1878, Moens e Korteweg estudaram a curva do pulso arterial e a elasticidade arterial, respectivamente. A introdução do esfigmógrafo, do registro do pulso arterial e da PA marcou o início da abordagem da hemodinâmica arterial. Desde então, a medida da PA se tornou um dos procedimentos mais importantes realizados na avaliação clínica do sistema cardiovascular. Em 1828, Jean Léonard Poiseuille (1799-1869) desenvolveu o primeiro esfigmomanômetro de mercúrio em um tubo em “U”. Em 1847, Karl Ludwig (1816-1895) inventou o quimógrafo para a medida contínua da pressão intra-arterial por meio de registros gráficos das ondas de pulso. Em 1881, Victor Basch (1837-1905) realizou o primeiro experimento não invasivo ao promover a compressão do braço com um balão de borracha inflável para interrupção do fluxo sanguíneo. Em 1886, Scipione Riva Rocci revolucionou a medida da PA ao apresentar o “*nuovo sphygmomanometro*”, desenvolvido em Turim. A técnica de medida da PA era palpatória e permitia estimar apenas o valor da pressão sistólica. Em 1905, Nicolai Korotkoff (1874-1920) introduziu o método auscultatório para as medidas das pressões sistólica e diastólica. Até a década de 1950, o diagnóstico e o tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS) se baseavam na medida da PA casual ou de consultório. Posteriormente, Maurice Sokolow desenvolveu a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), método de avaliação da PA que mostrou melhor correlação com lesões em órgãos-alvo do que a pressão de consultório.²⁻⁴ Estudos epidemiológicos têm mostrado a grande importância das medidas casuais e ambulatoriais da PA na estratificação do risco cardiovascular e nos estudos clínicos com fármacos anti-hipertensivos. Os primeiros estudos de seguridade social mostraram que medidas da pressão sistólica prediziam desfechos cardiovasculares, posteriormente, as medidas diastólicas começaram a ser mais usadas para esse fim porque se passou a acreditar que as medidas sistólicas eram consideradas

normais, um índice de coração “forte”, termo conhecido como hipertensão essencial.^{3,5} Assim, o diagnóstico de HAS foi realizado com base na elevação da pressão diastólica até 1990, quando a publicação do estudo SHEP mudou este conceito.⁶ Seguiram-se vários estudos que enfatizavam a importância da elevação da pressão sistólica em idosos e os benefícios de sua redução.

Atualmente, sabe-se que mudanças na micro e macrocirculação não podem ser totalmente observadas por medidas periféricas da PA. E que alterações vasculares podem ser melhor visualizadas pela avaliação da PA em outros segmentos da árvore arterial.^{7,8} Embora a PA braquial seja um excelente preditor de morbidade e mortalidade cardiovascular, não reflete a pressão arterial central (PAC). Evidências recentes mostram que a PAC é mais indicativa de desfechos cardiovasculares do que a PA braquial. O estudo CAFE (*Conduit Artery Function Evaluation Study*), é considerado um marco no estabelecimento da importância da PAC. Ele mostrou que a redução da PAC resultou em maior diminuição de risco cardiovascular do que a redução da PA periférica, medida na artéria braquial.⁹

Estudos fisiopatológicos, epidemiológicos e farmacodinâmicos têm demonstrado a importância do papel da PAC e da rigidez vascular no desenvolvimento das DCV, de tal forma que as diretrizes europeias de hipertensão têm incluído esse tema em seus relatos desde 2007.¹⁰⁻¹²

Fatores determinantes da pressão arterial central

A pressão arterial sistólica (PAS) e a diastólica (PAD) representam um risco contínuo, gradual e independente de outros fatores de risco para o desenvolvimento de DCV em indivíduos hipertensos. Todavia, os estudos que mostraram a importância da PAS e da PAD não levaram em consideração o diferente perfil da curva da pressão ao longo da rede arterial. As curvas de PA diferem muito entre as regiões periféricas e centrais da árvore arterial, de tal forma que a PAS é muito mais alta na artéria braquial do que nas artérias centrais, enquanto a PAD e a pressão arterial média (PAM) diferem levemente. Dessa forma, a curva da PA na aorta é consequência de uma interação entre dois componentes distintos: um componente fixo, que corresponde à PAM, e um componente pulsátil, que corresponde à pressão de pulso (PP = diferença entre PAS e PAD). A PAM refere-se às pequenas artérias e é influenciada pelo débito cardíaco e pela resistência vascular, enquanto a PP refere-se às grandes artérias e é determinada pela ejeção ventricular, pela rigidez das grandes artérias, pela amplitude e tempo das reflexões da onda de pulso. A PP é consequência do caráter episódico da contração cardíaca, assim, a cada sístole ventricular, o sangue ejetado na aorta ascendente gera uma onda de pressão (onda anterógrada), a qual se propaga a partir da aorta (que tem propriedades elásticas) ao longo da árvore arterial, que apresenta numerosos ramos. Esta propagação é progressivamente amplificada da aorta central até as artérias periféricas, logo, a amplitude da onda de pressão será maior nas artérias periféricas do que nas artérias centrais, fato que justifica a observação de maior pressão na artéria braquial do que na aorta central. Em indivíduos jovens, a PAS central (aórtica) é cerca de 15 a 20 mmHg menor do que a pressão periférica (braquial), enquanto a PAD e PAM permanecem estáveis em toda a árvore arterial (amplificação da PAS ou PP). Ao chegar à periferia e encontrar as ramificações e bifurcações da árvore arterial, a onda de pulso gera uma onda de reflexão, que caminha em sentido retrógrado e retorna à aorta ascendente e ao coração, conhecida como onda retrógrada. Portanto, a PAC é resultante da soma dos componentes anterógrado e retrógrado (ou onda refletida).^{3,13-15} Em pacientes idosos (> 60 anos), a amplificação da PP é menor por causa da rigidez arterial aumentada e do retorno precoce da onda refletida, de modo que a PAC é semelhante à PAS periférica. Isso ocorre porque o processo de envelhecimento leva à perda de elasticidade

arterial, aumentando a rigidez arterial e a velocidade de transmissão da onda de pulso (VOP) ao longo da rede arterial. O aumento da VOP acarreta um retorno mais rápido da onda que chegou até a periferia. Assim, essa onda refletida retorna mais precocemente ao final da sístole e se sobrepõe à onda sistólica inicial (diferentemente do que acontece nos jovens saudáveis em que a onda refletida retorna durante a diástole inicial), o que conduz à amplificação da PAS central e à elevação da PP central, aumentando a pós-carga sobre o ventrículo esquerdo e refletindo-se em maior PAC, que praticamente se iguala à PAS periférica.¹⁶ Este aumento da PAS central ocasionado pelas ondas de reflexão é conhecido como “*augmentation index*” (AIx) ou “índice de incremento”. O AIx depende da magnitude e do tempo das ondas refletidas e, indiretamente, da frequência cardíaca e da rigidez arterial. Portanto, o AIx representa um índice alternativo derivado da análise da curva de pressão central aórtica e quantifica o efeito da reflexão da onda.^{17,18} O AIx apresenta desvantagem por ser uma medida isolada da magnitude da reflexão da onda e ser afetado por muitos fatores de confusão, sendo difícil avaliar acuradamente o momento da chegada da onda refletida para formar a onda de pressão. Entretanto, ao se levar em consideração o tempo das ondas anterógrada e retrógrada, o AIx apresenta vantagens, uma vez que essas ondas representam os principais determinantes da PAC. Estudos mostram que peso, frequência cardíaca e PAC se relacionam com o AIx de forma independente.¹⁸ A análise da PAC também pode proporcionar a avaliação do efeito diferencial dos anti-hipertensivos sobre a rede arterial, uma vez que sua ação é diferente sobre as propriedades estruturais/funcionais vasculares e a hemodinâmica central.⁷

Medida da pressão central

A PA central pode ser medida por métodos invasivos ou não invasivos. O método invasivo utiliza cateteres intra-arteriais e apresenta limitações técnicas e alto custo, por isso, fica restrito a estudos com pequenos grupos populacionais selecionados em centros de pesquisa. Métodos não invasivos têm proporcionado grande interesse para a estimativa da PAC na prática clínica.² Muitos dispositivos não invasivos foram desenvolvidos com o objetivo de estimar a PA central a partir de diferentes locais da artéria periférica (por exemplo, artérias radiais, braquiais, carótidas), usando princípios diferentes de registro de sinais de pressão ou de substituição (por exemplo, tonometria de aplanção, oscilometria, ultrassom ou ressonância magnética) e diferentes métodos de calibração para derivar a PA central. Como os dispositivos oscilométricos para estimar a PA central são mais atraentes clinicamente, nos últimos anos, diversas empresas os tem desenvolvido usando uma variedade de técnicas que empregam diferentes etapas de processamento de sinal para estimar a PA central a partir de sítios periféricos.^{19,20}

Mais recentemente, foi introduzido no mercado o método ARCSolver, do Instituto Austríaco de Tecnologia, para estimar pressões aórticas centrais com base em ondas de pulso braquial gravadas com um manguito oscilométrico braquial de PA regular. O método considera a influência da impedância arterial utilizando uma função de transferência generalizada (TF), bem como a hemodinâmica da aorta por meio de um modelo matemático²¹ já validado.²²⁻²⁵

Dispositivos que utilizam manguitos de braço, como o Mobil-O-Graph® (IEM, Stolberg, Alemanha), comercializado no Brasil como Dyna-MAPA AOP® (Cardios, Brasil), capturam a pressão arterial braquial e as formas de onda braquiais para estimar pressões centrais da aorta e estimar a velocidade da onda de pulso.^{23,25} Esses equipamentos vêm sendo aplicados em vários estudos, como também na prática clínica, para a obtenção dos parâmetros de rigidez arterial e da hemodinâmica central, por serem um método simples e com boa reprodutibilidade^{26,27} e estarem disponível comercialmente, o que permite avaliar a hemodinâmica central por vários protocolos (medida única, medidas aleatórias, Triplo AOBP^(PWA) e medidas de 24h).

Com as evidências científicas sobre os benefícios da obtenção da PA ambulatorial 24h e da PAS central, além da PA convencional, a avaliação de parâmetros centrais por monitorização ambulatorial de 24 horas permite a avaliação tanto do efeito cumulativo da carga sistólica sobre os órgãos-alvo, quanto o verdadeiro pico de carga sistólica, pois é medido no nível central.²⁸ Atualmente, apenas uma pequena quantidade de equipamentos e técnicas para monitoramento simultâneo da pressão periférica, pressão central e parâmetros de rigidez arterial em condições ambulatoriais de 24 horas está disponível.²⁹ Contudo, esta abordagem pode fornecer uma oportunidade para melhorar, ainda mais, a estratificação de risco cardiovascular precoce.

O valor potencial da agregação das medidas centrais à medida da PA braquial convencional é enfatizado pelo acúmulo de evidências que demonstram que a PAS central está mais fortemente associada à lesão em órgãos-alvos³⁰ e pode ser um melhor preditor de desfechos cardiovasculares.³¹

Estudo recente, realizado no Brasil, com monitoramento de parâmetros centrais em 24 horas, sugeriu que indivíduos com fenótipos da PA mascarados são mais predispostos a apresentar características vasculares adversas fora do consultório, enquanto indivíduos com fenótipos do avental branco apresentam características vasculares adversas no consultório e fora dele, em comparação com aqueles de indivíduos com níveis normais de PA.³²

Fisiopatogenia da rigidez arterial e velocidade de onda de pulso

A rigidez arterial está relacionada à elasticidade da parede arterial, que depende de vários fatores, em particular de elementos estruturais da parede vascular, como elastina e colágeno, da pressão de distensão vascular e do tônus do músculo liso vascular. Alterações no tônus muscular e a perda de integridade do colágeno e da elastina alteram a distribuição de forças na parede arterial, remodelando a parede do vaso e tornando-a mais rígida.^{33,34} A rigidez arterial é uma das principais causas de aumento da PP e da PAC, considerados importantes preditores de insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.¹¹

Diversos estudos mostram que o remodelamento vascular e o aumento da resistência vascular periférica ao fluxo sanguíneo são características comuns da hipertensão. As artérias resistentes podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de complicações da hipertensão devido a uma redução no seu lúmen, o que aumenta significativamente a resistência ao fluxo sanguíneo. Determinantes moleculares do espessamento arterial se relacionam aos componentes fibróticos da matriz extracelular, principalmente elastina, colágeno e fibronectina.³⁵ A inflamação e a disfunção endotelial estão diretamente associadas ao desenvolvimento da hipertensão e de suas complicações.³⁶⁻³⁸

A rigidez arterial implica em redução da complacência da parede vascular e de suas propriedades elásticas. O amortecimento da coluna sanguínea durante a ejeção ventricular, capaz de transformar o fluxo pulsátil em um fluxo periférico contínuo, fica comprometido. Isso decorre das alterações estruturais e funcionais que ocorrem na hipertensão.

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona participa das modificações estruturais encontradas em pacientes com hipertensão.^{39,40} Essa ativação causa: proliferação local de células musculares lisas, inflamação e aumento da síntese de produtos finais de colágeno e glicação associados à infiltração de macrófagos e células mononucleares, aumento de metaloproteinasas e citocinas da matriz, alterações na composição do proteoglican, alterações no estado de hidratação, expressão de condrócitos e osteoclastos derivados de macrófagos, que culminam na calcificação da camada média e no envolvimento dos *vasa vasorum* com isquemia local.^{41,42}

As mudanças estruturais nas grandes e pequenas artérias são intimamente interdependentes, dado que existe uma verdadeira “conversa cruzada” entre esses sistemas. Pode-se,

por exemplo, observar que o aumento da resistência vascular periférica secundária a alterações estruturais (alterações na razão parede/lúmen ou rarefação arteriolar) é acompanhado por um aumento na PA média que, por sua vez, aumenta a rigidez da parede vascular das grandes artérias e, conseqüentemente, a pressão sistólica e a PP. Além disso, o aumento da resistência vascular periférica promove um aumento da reflexão das ondas de pulso a partir dos vasos periféricos, o que contribui para um aumento na VOP e na PAC. Essa alteração aumenta a pulsatilidade e a pressão central, desencadeando as alterações estruturais acima mencionadas nas pequenas artérias de resistência, fechando assim o circuito.⁴³

As alterações podem ser avaliadas medindo-se o aumento da PAC, a pressão sistólica na aorta, o AIX⁴⁴ e a VOP, que é considerada o padrão ouro da rigidez arterial.⁴⁵ Reconhece-se há muito tempo que a elasticidade de uma artéria se relaciona à VOP. A VOP foi usada pela primeira vez como índice clínico da elasticidade arterial por Bramwell e Hill em 1922, mas sua determinação não foi aplicada à prática clínica porque seu registro e cálculo eram difíceis de se obter. A rigidez aórtica, medida pela VOP carótida-femoral, tem sido a mais utilizada em estudos epidemiológicos. A medição da VOP no segmento carotídeo-femoral é simples, não invasiva, reprodutível, amplamente aceita e clinicamente relevante, pois inclui a aorta, um segmento importante em relação aos efeitos fisiopatológicos da rigidez arterial e um biomarcador de risco cardiovascular,⁴⁶ além de ser um preditor de eventos cardiovasculares em diferentes grupos populacionais (diabetes, hipertensão, doença renal crônica).⁴⁷⁻⁴⁹ Uma VOP carotídeo-femoral de 10 m/s é sugerida pelas Sociedades Europeia de Cardiologia e de Hipertensão como o ponto de corte acima do qual o risco de eventos cardiovasculares aumenta.¹¹

Parâmetros centrais, risco cardiovascular e aplicabilidade

Mesmo não fazendo parte da rotina de estratificação de risco do paciente hipertenso, a pressão central aórtica tem atraído interesse crescente devido ao seu valor preditivo para a ocorrência de eventos cardiovasculares, como também pelo impacto diferencial das classes de medicamentos anti-hipertensivos na pressão periférica e central.⁵⁰

No *Framingham Heart Study*, utilizou-se modelos de riscos proporcionais para analisar os principais eventos cardiovasculares iniciais em relação à rigidez arterial e à pressão de pulso central em 2232 participantes. Durante o acompanhamento médio de 7,8 anos, 151 de 2232 participantes (6,8%) experimentaram um evento. Em modelos multivariáveis ajustados para idade, sexo, PA sistólica, uso de terapia anti-hipertensiva, colesterol, tabagismo e presença de diabetes *mellitus*, uma VOP aórtica mais alta foi associada a um aumento de 48% no risco de doença cardiovascular. A VOP aórtica melhora a previsão de risco quando adicionada aos fatores de risco padrão e pode representar um valioso biomarcador de risco de doença cardiovascular.⁵¹

No consultório, a PAC é mais valiosa do que a pressão arterial periférica na predição de mortalidade por todas as causas e cardiovascular.⁵² Metanálise com onze estudos longitudinais que empregaram medidas de hemodinâmica central e acompanharam 5648 indivíduos por um seguimento médio de 45 meses observou que componentes e índices de pressão central preveem independentemente eventos clínicos futuros.⁵³

A hipertensão sistólica isolada no adulto jovem (HSIJ) é uma elevação “espúria” da PAS (> 140 mmHg), com valores normais de pressão diastólica (< 90 mmHg), que resulta de um fenômeno de amplificação da onda de pulso arterial em nível periférico.⁵⁴ A avaliação não invasiva da PAC e da amplificação da onda de pulso tem indicação precisa nestes casos, pois permite identificar adultos jovens com hipertensão sistólica isolada “espúria”,⁵⁵ sendo recomendada pelas diretrizes europeias de hipertensão.¹²

Conclusão

Cabe-nos, no tempo presente e com o olhar voltado para o futuro, facilitar a passagem desse novo (velho) conhecimento, agora totalmente alicerçado em evidências construídas nos ambientes universitários, a caminho da construção de uma nova e desafiadora epidemiologia. A pergunta será: teremos uma epidemiologia mais robusta e útil? Para ela, ainda não se tem uma resposta definitiva, pois o método precisa ser testado em grandes grupos populacionais. O desafio de buscar novos horizontes na abordagem dos indivíduos hipertensos, com novas ferramentas diagnósticas e terapêuticas, será sempre justificável, mesmo que incerto.

Referências

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics- 2019 Update. a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139(10): e56-e528.
2. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, *et al.* Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(5): 460-72.
3. Medida da pressão arterial central. In: Brandão AA, Amodeo C, Nobre F, editores. *Hipertensão*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. p. 145-150.
4. Martin JFV. Modelo experimental de crise hipertensiva: papel da variabilidade pressórica na gênese de lesões cardiovasculares. Ribeirão Preto. Tese [Doutorado em Clínica Médica] – Faculdade de Medicina de Ribeirão preto da Universidade de São Paulo; 1998.
5. Laurent S, Cockcroft J. *Central aortic blood pressure*. Paris: Elsevier; 2008.
6. Perry HM Jr, Smith WM, McDonald RH, *et al.* Morbidity and mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) pilot study. *Stroke*. 1989; 20(1): 4-13.
7. Protogerou AD, Papaioannou TG, Blacher J, *et al.* Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? *J Hypertens*. 2007; 25(2): 265-72.
8. Safar ME, Blacher J, Protogerou A, *et al.* Arterial stiffness and central hemodynamics in treated hypertensive subjects according to brachial blood pressure classification. *J Hypertens*. 2008; 26(1): 130-7.
9. 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(9): 1213-25.
10. 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(6): 1105-87.
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, *et al.* 2013 ESH/ESC 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*. 2013; 31(7): 1281-1357.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36(10): 1953-2041.
13. Bortolotto LA, Safar ME. Perfil da pressão arterial ao longo da árvore arterial e genética da hipertensão [Blood pressure profile along the arterial tree and genetics of hypertension]. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86(3): 166-9.
14. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003; 107(22): 2864-9.
15. O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2005; 45(4): 652-8.
16. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure: a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37(4): 975-84.
17. Mota-Gomes MA, Feitosa AM, Brandão MC, *et al.* Augmentation index: novo preditor de risco cardiovascular [Augmentation index: a new predictor of cardiovascular risk]. *Rev Bras Hipertens*. 2006; 13(1): 63-4.
18. Vaz-de-Melo RO, Pimenta AG, Giollo LT Jr, *et al.* Factors associated with increased radial augmentation index in hypertensive individuals. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97(3): 241-8.
19. Millasseau S, Agnoletti D. Non-invasive estimation of aortic blood pressures: a close look at current devices and methods. *Curr Pharm Des*. 2015; 21(6): 709-18.
20. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, *et al.* Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J* 2014; 35(26): 1719-25.
21. Wassertheurer S, Mayer C, Breitenecker F. Modeling arterial and left ventricular coupling for non-invasive measurements. *Simulat Model Pract Theor*. 2008; 16(8): 988-97.
22. Westhoff TH, Straub-Hohenbleicher H, Schmidt S, *et al.* Convenience of ambulatory blood pressure monitoring: comparison of different devices. *Blood Press Monit*. 2005; 10(5): 239-42.
23. Wei W, Tölle M, Zidek W, *et al.* Validation of the mobil-O-graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit*. 2010; 15(4): 225-8.

24. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, *et al.* A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens.* 2010; 24(8): 498-504.
25. Weber T, Wassertheurer S, Rammner M, *et al.* Validation of a brachialCuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension.* 2011; 58(5): 825-32.
26. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, *et al.* On behalf of the American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2015; 66(3): 698-722.
27. Papaioannou TG, Argyris A, Protogerou AD, *et al.* Non-invasive 24 hour ambulatory monitoring of aortic wave reflection and arterial stiffness by a novel oscillometric device: the first feasibility and reproducibility study. *Int J Cardiol.* 2013; 169(1): 57-61.
28. Schutte AE, Laurent S. Is 24-hour central blood pressure superior to 24-hour brachial blood pressure for predicting organ damage? *Hypertension.* 2017; 70(6): 1082-3.
29. Omboni S, Posokhov IN, Kotovskaya YV, *et al.* Twenty-four-hour ambulatory pulse wave analysis in hypertension management: current evidence and perspectives. *Curr Hypertens Rep.* 2016; 18(10): 72.
30. Kollias A, Lagou S, Zeniodi ME, *et al.* Association of central versus brachial blood pressure with target-organ damage: systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2016; 67(1): 183-90.
31. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(13): 1318-27.
32. Paiva AMG, Gomes MICM, Campana ÊMG, *et al.* Impact of hypertension phenotypes on the office and 24-h pulse wave velocity and augmentation index in individuals with or without antihypertensive medication use. *Hypertens Res.* 2019; 42(12): 1989-95.
33. Hayward CS, Kraidd M, Webb CM, *et al.* Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(3): 521-8.
34. Lehmann ED. Clinical value of aortic pulse-wave velocity measurement. *Lancet.* 1999; 354(9178): 528-9.
35. Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: mechanisms and treatment. *Hypertension.* 2012; 59(2): 367-74.
36. Renna NF, de Las Heras N, Miatello RM. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension. *Int J Hypertens.* 2013; 2013: 808353.
37. Eirin A, Zhu XY, Woollard JR, *et al.* Increased circulating inflammatory endothelial cells in blacks with essential hypertension. *Hypertension.* 2013; 62(3): 585-91.
38. Iketani T, Takazawa K, Yamashina A. Effect of eicosapentaenoic acid on central systolic blood pressure. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2013; 88(2): 191-5.
39. Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(22): 1749-57.
40. Vaclavik J, Sedláč R, Plachy M, *et al.* Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension.* 2011; 57(6): 1069-75.
41. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, *et al.* Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010; 121(4): 505-11.
42. Ziemán SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25(5): 932-43.
43. Cameron JD, Asmar R, Struijker-Boudier H, *et al.* Current and future initiatives for vascular health management in clinical practice. *Vasc Health Risk Manag.* 2013; 9: 255-64.
44. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, *et al.* Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertens.* 2004; 22(3): 511-17.
45. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol.* 2007; 20(Suppl 12): S45-S50.
46. Palatini P, Casiglia E, Ga[s]sowski J, *et al.* Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2011; 7: 725-39.
47. Asmar R. Arterial pulse wave. In: Asmar R, O'Rourke M, Safar M, editors. *Arterial stiffness and pulse wave velocity: clinical applications.* Paris: Elsevier; 1999. p. 17-53.
48. Blacher J, Asmar R, Djane S, *et al.* Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension.* 1999; 33(5): 1111-17.
49. 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(5): 1236-41.
50. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, *et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006; 27(21): 2588-605.
51. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, *et al.* Arterial stiffness and cardiovascular events the framingham heart study. *circulation.* 2010; 121(4): 505-11.
52. Huang CM, Wang KL, Cheng HM, *et al.* Central versus ambulatory blood pressure in the prediction of all-cause and cardiovascular mortalities. *J Hypertens.* 2011; 29(3): 454-9.
53. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, *et al.* Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal.* 2010; 31(15): 1865-71.
54. O'Rourke MF, Vlachopoulos C, Graham RM. Spurious systolic hypertension in youth. *Vasc Med.* 2000; 5(3): 141-5.
55. Saladini F, Santonastaso M, Mos L, *et al.* Isolated systolic hypertension of young-to-middle-age individuals implies a relatively low risk of developing hypertension needing treatment when central blood pressure is low. *J Hypertens.* 2011; 29(7): 1311-9.



Pressão arterial e enrijecimento arterial: acomodações devido ao envelhecimento vascular

Arterial pressure and arterial stiffness: accommodations due to vascular aging



Audes Diógenes Magalhães Feitosa

Coordenador da Unidade de Hipertensão e Cardiologia Preventiva do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco da Universidade de Pernambuco - PROCAPE/UPE. Coordenador da Cardiologia do Hospital Memorial São José - Rede D'Or São Luiz, Recife, PE, Brasil.



Wilson Nadruz Jr

Professor Associado da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP). Coordenador do ambulatório de Hipertensão Arterial do Hospital de Clínicas da UNICAMP.



Juan Carlos Yugar-Toledo

Professor Doutor em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - FCM/UNICAMP. Docente de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto FAMERP. Médico Cardiologista da Sociedade Brasileira de Cardiologia SBC.

Introdução

A descrição clássica do *continuum* da doença cardiovascular (DCV), publicada por Dzau *et al.* em 2006 descreve a progressão da DCV como uma série de eventos/etapas que tem início com exposição a fatores de risco para DCV como hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemia, tabagismo e obesidade.^{1,2} Nesta abordagem os autores enfatizam o papel central da aterosclerose na promoção da obstrução coronariana, isquemia miocárdica, trombose coronária e infarto do miocárdio, culminando com insuficiência cardíaca congestiva e doença cardíaca em estágio terminal. Neste modelo, foram destacados aspectos fisiopatológicos relacionados a genes, moléculas, processos químicos e mecanismos intracelulares associados à aterosclerose. Este modelo, contudo, ignora contribuições importantes de outros determinantes do risco cardiovascular, como o envelhecimento cardiovascular, derivado de alterações das propriedades físicas das estruturas vasculares e da mecânica vascular. Embora alterações pressóricas associadas ao envelhecimento tenham sido incluídas no *continuum* cardiovascular clássico, o método utilizado nessa abordagem apresentava uma limitação importante, pois se restringia aos valores pressóricos obtidos com esfigmomanômetro na artéria braquial, que considera apenas a parte superior e inferior da onda de pressão (pressão sistólica e diastólica), para definir “normotensão” e “hipertensão”.

Além disso, sabe-se que a pressão sistólica braquial aumenta em cerca de 20 mmHg (aproximadamente 25%) dos 20 aos 80 anos de idade, enquanto a velocidade de onda de pulso (VOP) aumenta três a quatro vezes na aorta e mais de 200% na aorta proximal, e a elasticidade da aorta, avaliada pelo módulo de elasticidade de Young, cai cerca de 1000% em um período de 60 anos.^{3,4} Isso demonstra que a pressão arterial obtida pelo método esfigmomanométrico é um preditor fraco de alterações hemodinâmicas circulatórias.^{5,6}

Novos estudos que enfatizam a pressão de pulso (particularmente na aorta) e as características da forma da onda arterial, como a VOP e o índice de incremento (AIx), demonstraram ser melhores preditores de risco cardiovascular do que a pressão sistólica ou diastólica aferida no manguito.^{7,8}

O *continuum* cardiovascular clássico aborda o processo da DCV a partir da exposição a fatores de risco responsáveis pela aterosclerose, em uma sucessão de etapas culminando com a doença cardíaca em estágio terminal caracterizada por dilatação ventricular, insuficiência cardíaca e morte (Figura 1A). Por outro lado, no *continuum* do envelhecimento vascular proposto por O'Rourke, Safar e Dzau^{7,9}, o processo se inicia com apenas um fator (envelhecimento arterial) e progride não apenas para o desenvolvimento de doença cardíaca em estágio terminal, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e morte, mas também para doença microvascular em órgãos ricamente perfundidos, como cérebro e rins, culminando com incapacidade e morte.^{7,10} A principal característica dessa abordagem é a ênfase na degeneração progressiva da aorta proximal, incluindo rigidez e dilatação (em vez de estreitamento), com efeitos nocivos para o coração, cérebro e rins (Figura 1B).

O'Rourke e Hashimoto descreveram quatro estágios de evolução do *continuum* do envelhecimento vascular. Inicialmente, ocorre fadiga, seguida de fragmentação das camadas de elastina na aorta proximal. A fragmentação das camadas de elastina leva à dilatação da aorta, que transfere o estresse para as fibras de colágeno da parede aórtica responsáveis pela rigidez.⁶ Posteriormente, os efeitos nocivos do enrijecimento da aorta sobrecarregam o trabalho do ventrículo esquerdo (VE) e comprometem a perfusão coronariana. Na sequência, os efeitos do enrijecimento da aorta acometem a

microcirculação cerebral e renal, porque as pulsações de fluxo, geradas pelo coração não podem ser amortecidas na aorta proximal, sendo transmitidas em direção à periferia, preferencialmente para microvasos vasodilatados do cérebro e rins, provocando lesão cerebral e renal.^{7,10} Finalmente, ocorrem os efeitos tardios no coração, causados pela isquemia miocárdica, que são aditivos aos efeitos nocivos da redução do fluxo coronário resultantes da estenose de artérias coronárias. O estágio final é o mesmo do *continuum* cardiovascular clássico (Figura 2).

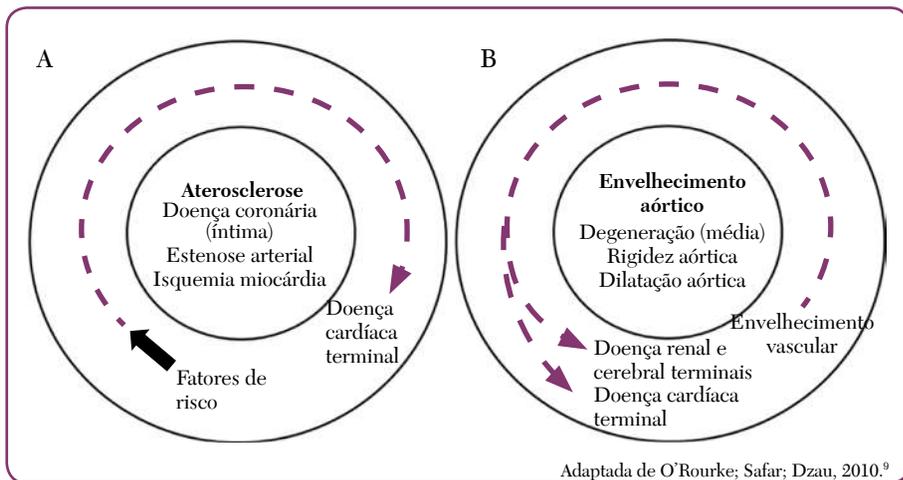


Figura 1. Comparação entre o continuum cardiovascular clássico (A) e o continuum do envelhecimento cardiovascular (B).

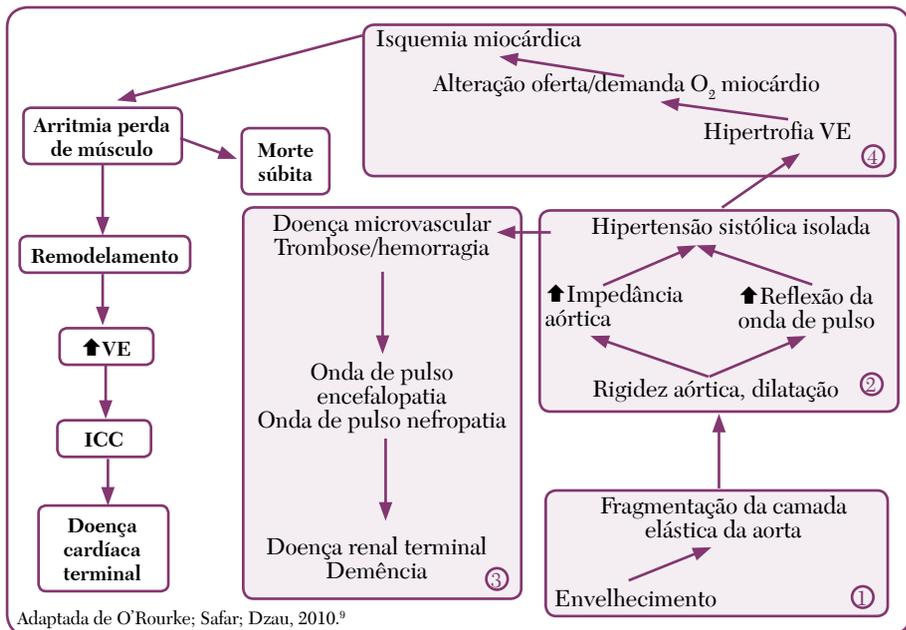


Figura 2. *Continuum* do envelhecimento cardiovascular.

Fisiopatologia da rigidez arterial devido ao envelhecimento vascular

A heterogeneidade estrutural e funcional da árvore arterial permite que as grandes artérias exerçam função de condução e complacência, isto é, transformem pressão e fluxo pulsátil em pressão e fluxo contínuos no território das arteríolas para fornecer oxigênio, com dissipação mínima de energia na parede vascular distal, o que proporciona a distribuição homogênea do fluxo sanguíneo aos órgãos vitais. A diferente constituição fenotípica da camada média é responsável por esse importante mecanismo de transformação de pressão e fluxo na árvore arterial (Figura 3).

O *continuum* do envelhecimento cardiovascular é resultado da exposição ininterrupta da aorta às ondas de pulso geradas pela ejeção ventricular, que promovem ondas de fluxo pulsátil geradoras de força de cisalhamento (estresse tangencial), as quais percorrem longitudinalmente as artérias e estimulam a liberação de mediadores vasoativos pelas células endoteliais. Além disso, a pressão de pulso atua sobre o leito vascular promovendo estresse circunferencial e radial com consequente lesão da parede arterial (Figura 4).

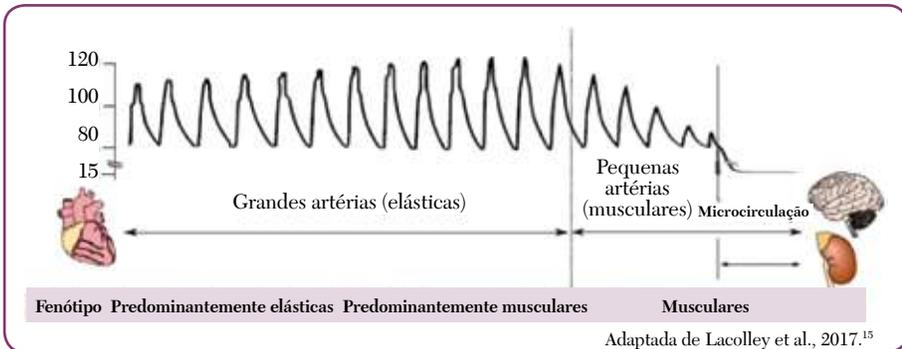


Figura 3. Mecanismo de transformação de pressão e fluxo na árvore arterial.

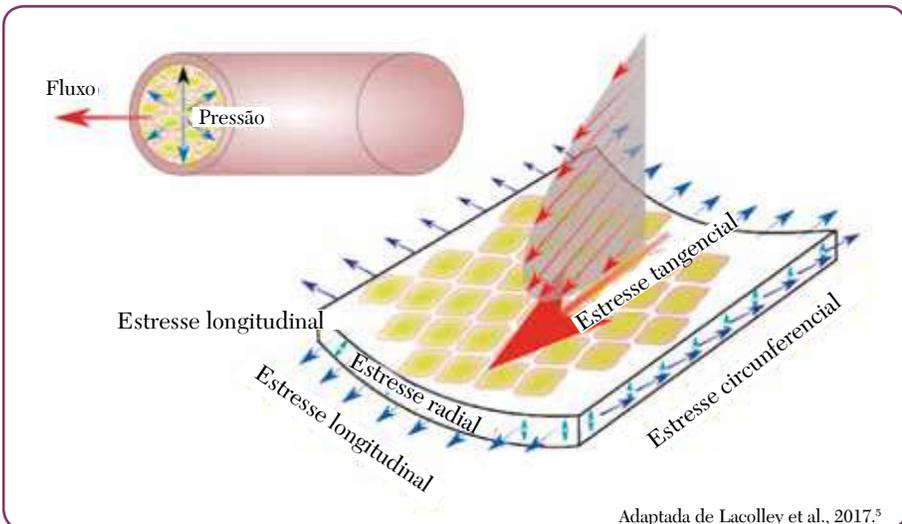


Figura 4. Efeitos da pressão e do fluxo sobre a parede vascular.

A reflexão da onda de pressão na periferia promove a modificação do perfil da onda aórtica central, com a elevação da pressão arterial sistólica central, que é transmitida para o leito vascular cerebral e renal, causando lesão cardiovascular, renal e cerebrovascular.¹¹

As pequenas artérias de baixa resistência, em resposta à elevação da pressão e da velocidade do fluxo, sofrem alterações, caracterizadas por remodelamento e vasoconstricção compensatórias, como mecanismo de proteção, culminando com o aumento da resistência vascular e a redução do fluxo local.¹² Além disso, indivíduos com rigidez arterial aumentada têm maior variabilidade da pressão arterial, o que, ao atuar sobre a microcirculação remodelada, prejudica o fluxo sanguíneo e promove isquemia microvascular e lesão tecidual, principalmente em territórios cerebral e renal.¹¹

O aumento da rigidez arterial devido ao envelhecimento, descrito em quatro estágios por O'Rourke *et al.*^{7,9}, tem início com o primeiro estágio ainda na infância, mas não se torna aparente até a terceira ou quarta década de vida. Nesse período, a aorta e as artérias elásticas proximais se expandem em cerca de 10% a cada batimento cardíaco.¹³ A expansão repetitiva distende as camadas elásticas da aorta cerca de 30 milhões de vezes por ano a uma frequência cardíaca média de 70 bpm. A teoria da fadiga de materiais aplicada à borracha natural¹⁴ pode explicar a fadiga e depois a fragmentação das camadas elásticas nos vasos altamente pulsáteis como a aorta. A menor expansão pulsátil (em torno de 3%) nas artérias musculares periféricas¹³ é responsável pela ausência de degeneração semelhante nesse território.

As consequências do desgaste progressivo e da fragmentação das camadas elásticas da aorta proximal são a dilatação e o remodelamento, que provocam o enrijecimento progressivo da aorta.^{3,4,7} Aos 60 anos de idade, a camada média da aorta está desorganizada - ainda assim, essa mudança é geralmente considerada "normal" para a idade.

As alterações anatomopatológicas da rigidez arterial ocorrem com a participação das células musculares lisas e das fibras de elastina e colágeno. À medida que as fibras musculares lisas degeneram e diminuem em número, devido à apoptose, as fibras de elastina acompanham essa degeneração, facilitando a fragmentação desse complexo, enquanto a concentração de fibras de colágeno e o substrato mucinoso aumentam no local, dando início à microcalcificação, com a maior redução das miofibrilas, e à deposição de resíduos celulares e componentes da matriz extracelular.¹⁵ Todavia, sabe-se que os tipos I, III e V do colágeno são os principais componentes das fibras colágenas da aorta. Durante a infância ou a primeira infância, as fibras de colágeno estão ausentes na aorta, mas essas fibras começam a se acumular com a idade. Esse processo é conhecido como fibrose ou esclerose. A maioria dos estudos bioquímicos mostrou um aumento do conteúdo de colágeno na aorta relacionado à idade. Associam-se a essa modificação as alterações moleculares caracterizadas por glico-oxidação, com o acúmulo de produtos finais da glicação e maior comprometimento da rigidez arterial.^{16,17} Outros marcadores inflamatórios e biomarcadores também estão descritos, entre eles o fator nuclear Kappa B (NF-KB), o fator 1 de crescimento de insulina (IGF-1) e a ativação de metaloproteinases.^{18,19}

Os efeitos nocivos do enrijecimento da aorta com a idade não são aparentes no início da vida adulta, uma vez que a pressão do pulso braquial é amplificada em cerca de 50% a partir da aorta.²⁰ A pressão sistólica e a de pulso braquial permanecem estáveis, ou podem diminuir no início da vida adulta,²¹ enquanto a pressão sistólica e de pulso da aorta (central) aumentam progressivamente.²² Um aumento de 20% na pressão sistólica braquial entre os 20 e 80 anos de vida duplica os valores de pressão de pulso braquial e promove um aumento de três a quatro vezes na pressão de pulso aórtica.⁶

No segundo estágio, o enrijecimento da aorta tem um efeito multiplicativo sobre a impedância aórtica e a pressão aórtica central. Além disso, o aumento da resistência vascular periférica promove a reflexão precoce da onda de pressão.²³

A modificação da impedância da aorta proximal promovida pela substituição de elastina por colágeno determina o aumento da pressão aórtica desde o início da ejeção ventricular até o pico de fluxo do VE.²³ Durante esse período de aproximadamente 100 ms, o aumento da pressão na aorta de um indivíduo de 20 anos com velocidade de fluxo de 53 cm/s é de 20 mmHg, enquanto a impedância é normal (cerca de 500 dinas/cm⁻³).^{5,24} Com o enrijecimento da aorta, a impedância eleva-se para 1000 dinas/cm⁻³ aos 80 anos, fator que promove a elevação da pressão aórtica da raiz da aorta para o arco aórtico em 40 mmHg (Figura 5).

A VOP aórtica acompanha o aumento da impedância provocada pelo envelhecimento, geralmente passando de cinco para 10 m/s entre os 20 e 80 anos.²⁵ Esses valores da VOP, medidos de forma não invasiva em segmentos de artérias longas como a aorta, podem subestimar a extensão da alteração do envelhecimento. Novos estudos com ressonância magnética sugerem um aumento da impedância diferenciado na aorta ascendente com uma VOP que passa de três para 10 m/s nessa faixa etária.²⁶ A consequência dessa mudança da impedância aórtica com o envelhecimento é a reflexão precoce da onda de pressão, que, em vez de retornar ao coração ao final da ejeção (300 ms após o início), como em um indivíduo de 20 anos, ocorre após ou, às vezes, até antes do pico da ejeção ventricular. Isso leva a um aumento secundário da pressão aórtica, de modo que, em vez de uma queda do pico de pressão inicial após 100 ms, ocorre um aumento sistólico tardio de cerca de 30 mmHg após o pico de ejeção. Consequentemente, a pressão aórtica é potencializada no pico de ejeção e resulta no aumento da pressão de pulso aórtica em torno de três vezes (às vezes mais, por exemplo, 60–70 mmHg) aos 80 anos de idade em comparação aos 20 mmHg normalmente vistos aos 20 anos de idade.

Esses efeitos do enrijecimento da aorta sobre o trabalho do VE são geralmente descritos clinicamente como hipertensão sistólica isolada (ISH). Reconhece-se que essa condição afeta

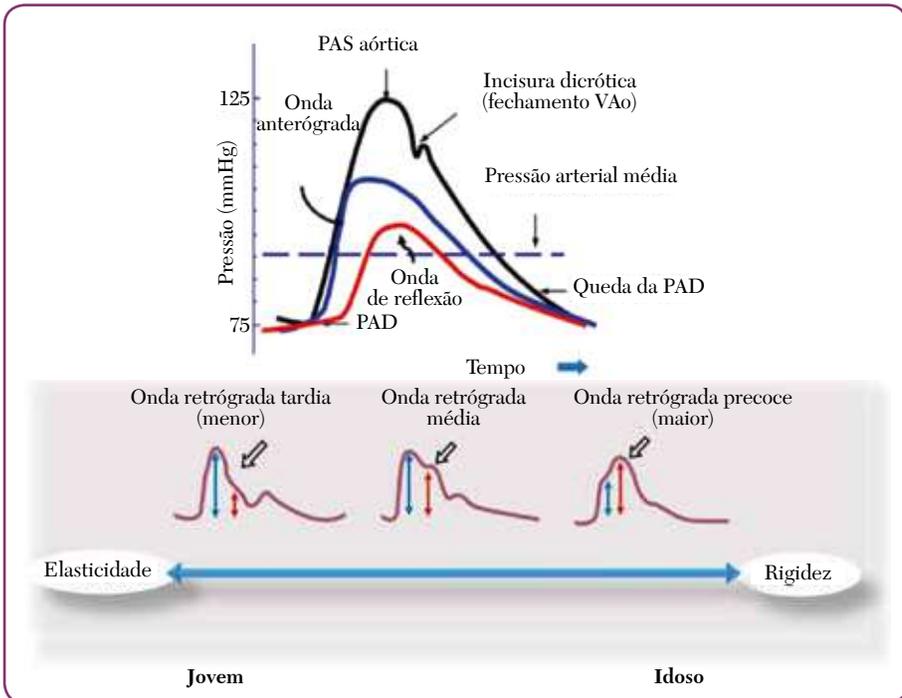


Figura 5. Efeitos da pressão e do fluxo sobre a parede vascular.

a grande maioria da população - talvez 80% - que atinge a idade de 80 anos. Portanto, o termo ISH, parece ser inadequado, pois designa uma doença que atinge a maioria dos indivíduos nessa idade, quando se trata realmente apenas do resultado do processo de envelhecimento.²²

Além disso, a amplitude da pressão de pulso braquial aumenta em 60 anos geralmente menos que o dobro,^{22,27} subestimando o aumento de três a quatro vezes da pressão de pulso aórtica. O aumento na pressão de pulso aórtica sobrecarrega o desempenho sistólico do VE e promove alterações parietais no leito vascular com o aumento do estresse longitudinal, radial, circunferencial e do estresse de cisalhamento (*shear stress*), com enorme prejuízo funcional e estrutural nas artérias de órgãos vulneráveis como o cérebro e os rins.²⁵⁻³⁰

No terceiro estágio, não ocorre alteração significativa da função de bombeamento do VE em repouso com a idade. O coração continua a função de bomba de ejeção de forma intermitente para a aorta endurecida. No entanto, quando as pulsações não podem ser amortecidas em uma aorta elástica, essas se distribuem periféricamente para a microvasculatura, especialmente para as pequenas artérias de órgãos com alto fluxo sanguíneo em repouso, como o cérebro e os rins.^{7,10} Foi observado um alto fluxo pulsátil no cérebro, em indivíduos mais velhos, chegando até os seios venosos.²⁵ O fluxo pulsátil alto foi observado em estudos de ressonância magnética com forte associação com hiperintensidades da substância branca. Tais lesões cerebrais foram descritas como “encefalopatia por onda de pulso”.^{28,29} Lesões semelhantes são vistas na microvasculatura renal e são atribuíveis ao mesmo fenômeno - alto estresse de cisalhamento pulsátil, desalojando as células endoteliais e predispondo à trombose e ao microinfarto, juntamente com o alto estresse elástico pulsátil que lacera a parede arterial e predispõe à microrruptura.

A alta concentração de fragmentos de células endoteliais no sangue circulante de indivíduos idosos com enrijecimento arterial³⁰ está associada a esse processo, assim como o aumento da proteína C-reativa causada por inflamação na tentativa de reparar a lesão vascular.^{31,32} Esse processo de lesão microvascular é semelhante ao observado experimental e clinicamente em crises hipertensivas agudas que afetam o cérebro e os rins. Também é semelhante ao observado cronicamente em crianças com defeito congênito e *shunt* de esquerda para a direita, onde o dano microvascular pulmonar é causado pelo alto fluxo pulsátil e está associado à lesão de células endoteliais e da camada média desencadeando trombose microvascular e hemorragia.³³ Nessa condição, fragmentos de células endoteliais também são encontrados no sangue circulante, e seu nível está relacionado à gravidade e ao prognóstico da hipertensão pulmonar.³⁴

No quarto estágio, o enrijecimento da aorta afeta a perfusão coronariana e pode induzir à isquemia miocárdica independentemente da presença de doença coronariana aterosclerótica. O aumento da pressão de pulso aórtica, associado ao enrijecimento arterial, leva a um aumento da pressão aórtica durante a sístole e a uma diminuição durante a diástole.³⁵⁻³⁷

A pressão sistólica aórtica durante a fase ejetiva aproxima-se da pressão de ejeção do VE, determinando uma maior demanda de oxigênio no miocárdio.^{38,39} Esse aumento da demanda de oxigênio pelo VE é consequência do enrijecimento da aorta e é ainda mais evidente quando o enrijecimento causa hipertrofia do VE.

A hipertrofia do VE também está associada à desaceleração da contração e à redução do período de relaxamento, que ocorre quando o período de sístole está aumentado e o de diástole, reduzido.⁴⁰ Assim, a demanda de oxigênio do miocárdio e o fluxo coronariano são determinados pela duração da sístole e pela pressão de fluxo gerada na diástole.

A reflexão precoce da onda de pressão tem um efeito adicional, pois aumenta a pressão aórtica na sístole tardia, provocando o prolongamento da sístole e o relaxamento lento

durante a diástole.⁴¹ O enrijecimento da aorta reduz a pressão em toda a diástole e, portanto, a capacidade de perfundir as artérias coronárias. O potencial de isquemia miocárdica pode ser descrito como a “razão de viabilidade subendocárdica”, medida como o intervalo pressão-tempo durante a diástole dividido pelo intervalo pressão-tempo durante a sístole.^{42,43} Isquemia miocárdica tem sido descrita, mesmo na ausência de doença coronariana obstrutiva, quando essa relação cai abaixo de 0,7-1,0. A hipertrofia do VE e a sobrecarga de trabalho podem diminuir o período diastólico, prolongando a contração sistólica e retardando o relaxamento. Essa relação do período sistólico com o diastólico é tão importante quanto a obstrução coronariana na indução de isquemia miocárdica: de fato, uma diminuição no período diastólico de 55% para 45% do ciclo cardíaco pode ter o mesmo efeito que uma obstrução coronariana de 40% para 90%.⁴⁴

Os mecanismos anteriormente descritos, que ocorrem no quarto estágio, explicam a isquemia do miocárdio, mesmo na ausência de obstrução coronariana aterosclerótica.⁴⁵ Esse aspecto do *continuum* de envelhecimento vascular pode ser predominante em indivíduos mais velhos (geralmente mulheres) em sociedades ocidentais nas quais a rigidez aórtica é o principal fator. Pode ser também predominante em indivíduos idosos de ambos os sexos de em populações com baixa prevalência de aterosclerose, como na China e no Japão. Atualmente, a isquemia miocárdica é frequentemente causada por uma combinação desses dois mecanismos e prossegue para o estágio final de isquemia miocárdica, hipertrofia de VE e insuficiência cardíaca.

Estudos recentes acrescentaram o conceito de função de reservatório (capacitância) da aorta e das grandes artérias elásticas (negligenciado na maioria dos estudos). Essa função de reservatório tem importante papel na determinação da morfologia da onda de pulso.⁴⁶ O conceito surgiu após a discrepância na estimativa de risco de mortalidade cardiovascular em idosos quando se utilizava o índice de rigidez e/ou o AIx como marcadores de desfechos cardiovasculares. Como esse modelo não considera a função de reservatório da árvore arterial, uma abordagem de onda de reservatório foi proposta para contornar essa limitação.⁴⁶⁻⁴⁸

Nesta abordagem, levanta-se a hipótese de que a pressão arterial periférica é a soma da onda de pressão do reservatório (responsável pelo armazenamento dinâmico e a liberação de sangue através das artérias - efeito Windkessel) e de uma onda de pressão excessiva (anterógrada e de reflexão), ambas responsáveis pelas alterações na forma de onda do pulso. Vários pesquisadores⁴⁶⁻⁵⁰ propõem que a pressão da onda do reservatório aórtico corresponde ao trabalho mínimo necessário que o VE realiza para gerar fluxo sanguíneo na aorta, enquanto a pressão excessiva estaria relacionada à sobrecarga de trabalho do VE.^{48,50,51}

A importância da abordagem de onda de reservatório foi demonstrada em pacientes com hipertensão arterial não controlada, em pacientes de alto risco, em pacientes com insuficiência cardíaca e em uma população de pacientes em hemodiálise sem DCV estabelecida.⁵²⁻⁵⁶

Assim, é possível determinar novos componentes hemodinâmicos da mecânica vascular que sofrem alterações com o envelhecimento e que podem fornecer maiores informações sobre pacientes de alto risco cardiovascular (Figura 6).

Finalmente, os dois *continuums*, em associação, podem explicar os efeitos nocivos da doença aterosclerótica (Figura 7, esquerda) e do envelhecimento vascular (Figura 7, direita). A esse conjunto de modificações estruturais e funcionais da árvore arterial, na sequência da deterioração da estrutura e da função da camada média da parede arterial (arteriosclerose), vem juntar-se o concomitante desenvolvimento de lesões ateroscleróticas na parede do vaso, tendo como mecanismo unificador a disfunção endotelial.

À medida que progridem ao longo de décadas e confluem para doenças do envelhecimento, podem levar à insuficiência cardíaca, consequência da disfunção diastólica e sistólica,

causada por hipertrofia do VE e substituição de músculo por fibrose associada à isquemia miocárdica mesmo na ausência de doença coronariana aterosclerótica obstrutiva. Esse comprometimento cardíaco associa-se ao comprometimento cerebral e à doença microvascular renal, causando deterioração intelectual e insuficiência renal (Figura 7).

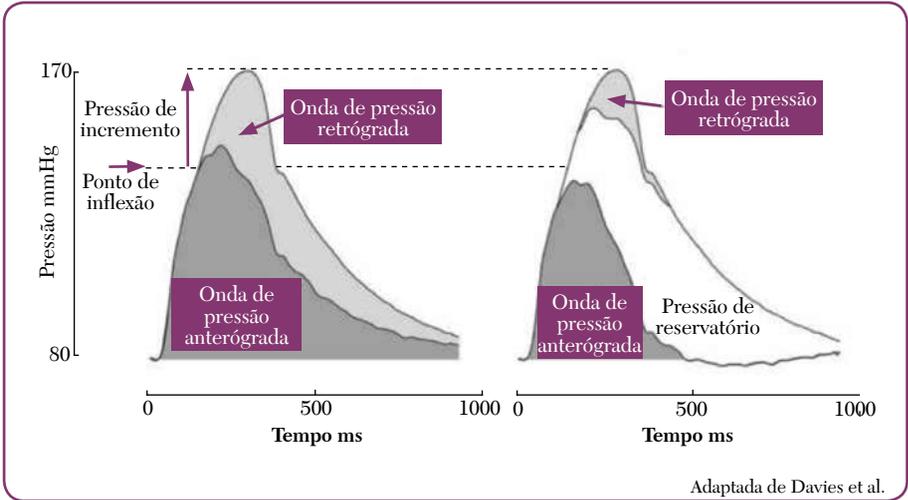


Figura 6. Pressão do reservatório da aorta proximal.

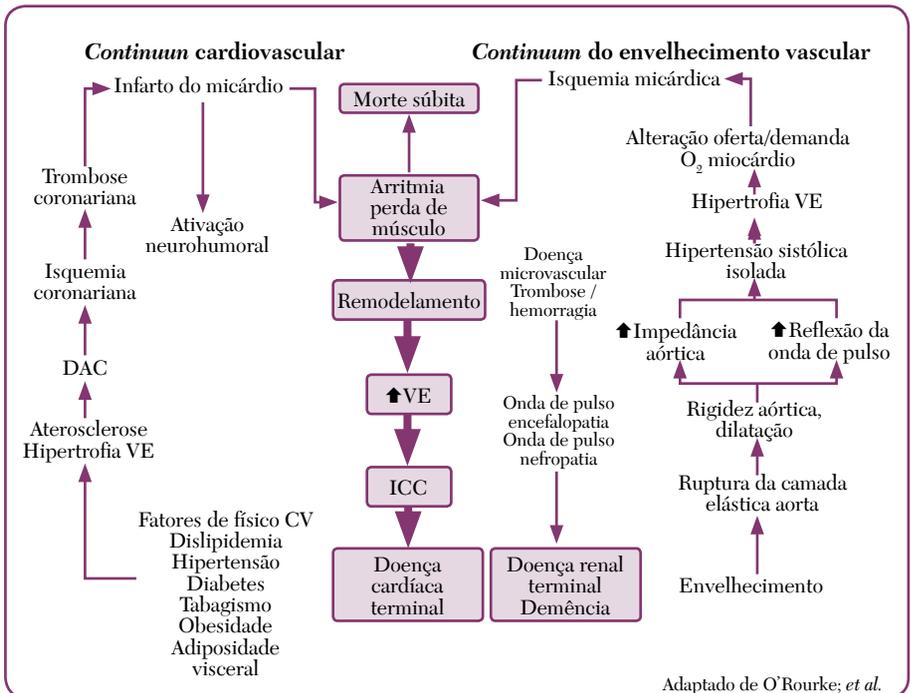


Figura 7. Associação do *continuum* cardiovascular clássico (Dzau) com o *Continuum* do envelhecimento cardiovascular (O'Rourke).

Implicações clínicas

Os dados atualmente disponíveis sugerem que as alterações estruturais da aorta que causam enrijecimento relacionado à idade não são alvos de terapia específica. Embora nem todos os estudos concordem, vários tratamentos anti-hipertensivos não demonstraram efeitos benéficos sobre a rigidez da aorta, exceto através da redução passiva da pressão arterial.^{57,58}

Algumas classes de anti-hipertensivos reduzem as complicações da doença microvascular cerebral e renal,^{59,60} todavia, os mecanismos pelos quais se obtém esse benefício ainda não está totalmente esclarecido.

Assim, novos métodos de mensuração da rigidez arterial dos componentes do perfil da onda de pressão da aorta (anterógrado, de reflexão e da pressão de reservatório) e das formas de onda do fluxo cerebral e renal podem esclarecer os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e propor terapias anti-hipertensivas mais apropriadas para prevenir ou retardar o aparecimento das alterações da rigidez vascular relacionados à idade.

Referências

1. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, *et al.* The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation*. 2006; 114(25): 2850-70.
2. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, *et al.* The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part II: clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions. *Circulation*. 2006; 114(25): 2871-91.
3. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003; 107(1): 139-46.
4. 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*. 2003; 107(2): 346-54.
5. Nichols WW, O'Rourke MF, Avolio AP, *et al.* Effects of age on ventricular-vascular coupling. *Am J Cardiol*. 1985; 55(9): 1179-84.
6. O'Rourke MF and J. Hashimoto. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007.; 50(1): 1-13.
7. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension*. 2005; 46(1): 200-4.
8. Sethi S, Rivera O, Oliveros R, *et al.* Aortic stiffness: pathophysiology, clinical implications, and approach to treatment. *Integr Blood Press Control*. 2014; 7: 29-34.
9. O'Rourke MF, Safar ME, Dzau V. The cardiovascular continuum extended: aging effects on the aorta and microvasculature. *Vasc Med*. 2010; 15(6): 461-8.
10. Safar ME, Lacolley P. Disturbance of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 293(1): H1-H7.
11. Cooper LL, Mitchell GF. Aortic stiffness, cerebrovascular dysfunction and memory. *Pulse (Basel)*. 2016; 4(2-3): 69-77.
12. Williamson GA, Loutzenhiser R, Wang X, *et al.* Systolic and mean blood pressures and afferent arteriolar myogenic response dynamics: a modeling approach. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 295(5): R1502-R1511.
13. Boutouyrie P, Laurent S, Benetos A, *et al.* Opposing effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives. *J Hypertens Suppl*. 1992; 10(6): S87-S91.
14. Parker, KH. A brief history of arterial wave mechanics. *Med Biol Eng Comput*. 2009; 47(2): 111-118.
15. Lacolley P, Regnault V, Segers P, *et al.* Vascular smooth muscle cells and arterial stiffening: relevance in development, aging, and disease. *Physiol Rev*. 2017; 97(4): 1555-1617.
16. Sawabe M. Vascular aging: from molecular mechanism to clinical significance. *Geriatr Gerontol Int*. 2010; 10(s1): S213-S220.
17. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol*. 2016; 594(8): 2061-73.
18. Flamant M, Placier S, Dubroca C, *et al.* Role of matrix metalloproteinases in early hypertensive vascular remodeling. *Hypertension*. 2007; 50(1): 212-18.
19. Liu, SL., Bae YH, Yu C, *et al.*, Matrix metalloproteinase-12 is an essential mediator of acute and chronic arterial stiffening. *Sci Rep*. 2015; 5: 17189.
20. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, *et al.* Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension*. 2001; 38(6): 1461-6.
21. Uiterwaal CS, Anthony S, Launer LJ, *et al.* Birth weight, growth, and blood pressure: an annual follow-up study of children aged 5 through 21 years. *Hypertension*; 1997; 30(2 Pt 1): 267-71.
22. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, *et al.* Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997; 96(1): 308-15.
23. Borlaug BA, Melenovsky V, Redfield MM, *et al.* Impact of arterial load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(16): p. 1570-7.
24. Merrillon JP, Motte G, Masquet C, *et al.* Relationship between physical properties of the arterial system and left ventricular performance in the course of aging and arterial hypertension. *Eur Heart J*. 1982; 3 (Suppl A): 95-102.

25. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, *et al.* Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation.* 1983; 68(1): 50-8.
26. Redheuil A, Yu WC, Wu CO, *et al.* Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension.* 2010; 55(2): 319-26.
27. McEniery CM, Yasmin, McDonnell B, *et al.* Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension.* 2008; 51(6): 1476-82.
28. Bateman. GA. Pulse-wave encephalopathy: a comparative study of the hydrodynamics of leukoaraiosis and normal-pressure hydrocephalus. *Neuroradiology.* 2002; 44(9): 740-8.
29. Henry Feuges MC, De Marco G, Peretti II, *et al.* Age-related cerebral white matter changes and pulse-wave encephalopathy: observations with three-dimensional MRI. *Magn Reson Imaging.* 2005; 23(9): 929-37.
30. Boos CJ, Lip Gy, Blann AD. Circulating endothelial cells in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(8): 1538-47.
31. Hashimoto J, O'Rourke MF C-reactive protein and cardiovascular disease: are we looking in the right direction? *J Hypertens.* 2006; 24(10): 2115.
32. Schumacher W, Cockcroft J, Timpson NJ, *et al.* Association between C-reactive protein genotype, circulating levels, and aortic pulse wave velocity. *Hypertension.* 2009; 53(2): 150-7.
33. Edwards JE. Functional pathology of the pulmonary vascular tree in congenital cardiac disease. *Circulation.* 1957; 15(2): 164-96.
34. Smadja DM, Gaussem P, Mauge L, *et al.* Circulating endothelial cells: a new candidate biomarker of irreversible pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Circulation.* 2009; 119(3): 374-81.
35. O'Rourke MF. Steady and pulsatile energy losses in the systemic circulation under normal conditions and in simulated arterial disease. *Cardiovasc Res.* 1967; 1(4): 313-26.
36. Kelly RP, Tunin R, Kass DA. Effect of reduced aortic compliance on cardiac efficiency and contractile function of in situ canine left ventricle. *Circ Res.* 1992; 71(3): 490-502.
37. Kass DA, Saeki A, Tunin RS, *et al.* Adverse influence of systemic vascular stiffening on cardiac dysfunction and adaptation to acute coronary occlusion. *Circulation.* 1996; 93(8): 1533-41.
38. Sarnoff SJ, Braunwald E, Welch GH Jr, *et al.* Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension-time index. *Am J Physiol.* 1958; 192(1): 148-56.
39. Braunwald E. Thirteenth Bowditch lecture: the determinants of myocardial oxygen consumption. *Physiologist.* 1969; 12(2): 65-93.
40. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22(1): 318-25.
41. Iketani T, Takazawa K, Ibukiyama C. The influence of changes in loading patterns on left ventricular relaxation in humans. *Jpn Circ J.* 1998; 62(8): 581-5.
42. Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, *et al.* Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circ Res.* 1972; 30(1): 67-81.
43. Hoffman JI. A critical view of coronary reserve. *Circulation.* 1987; 75(1 Pt 2): I6-11.
44. Ferro G, Duilio C, Spinelli L, *et al.* Relation between diastolic perfusion time and coronary artery stenosis during stress-induced myocardial ischemia. *Circulation.* 1995; 92(3): 342-7.
45. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, *et al.* Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med.* 2002; 346(25): 1948-53.
46. Wang JJ, O'Brien AB, Shrive NG, *et al.* Time-domain representation of ventricular-arterial coupling as a windkessel and wave system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 284(4): H1358-H1368.
47. Davies, JE, Baksi J, Francis DP, *et al.* The arterial reservoir pressure increases with aging and is the major determinant of the aortic augmentation index. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology.* 2010; 298(2): H580-H586.
48. Tyberg JW, Bouwmeester JC, Parker KH, *et al.* The case for the reservoir-wave approach. *Int J Cardiol.* 2014; 172(2): 299-306.
49. Fortier C, Côté G, Mac-Way F, *et al.* Prognostic value of carotid and radial artery reservoir-wave parameters in end-stage renal disease. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(13): e012314.
50. Schultz MG, Davies JE, Hardikar, *et al.* Aortic reservoir pressure corresponds to cyclic changes in aortic volume: physiological validation in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34(7): 1597-603.
51. Parker KH, Alastruey J, Stan GB. Arterial reservoir-excess pressure and ventricular work. *MedBiol Eng Comput.* 2012; 50(4): 419-24.
52. Hametner B, Wassertheurer S, Hughes AD, *et al.* Reservoir and excess pressures predict cardiovascular events in high-risk patients. *Int J Cardiol.* 2014; 171(1): 31-6.
53. Narayan O, Davies JE, Hughes AD, *et al.* Central aortic reservoir-wave analysis improves prediction of cardiovascular events in elderly hypertensives. *Hypertension.* 2015; 65(3): 629-35.
54. Davies JE, Lacy P, Tillin T, *et al.* Excess pressure integral predicts cardiovascular events independent of other risk factors in the conduit artery functional evaluation substudy of Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Hypertension.* 2014; 64(1): 60-8.
55. Wang WT, Sung SH, Wang JJ, *et al.* Excess pressure integral predicts long-term all-cause mortality in stable heart failure patients. *Am J Hypertens.* 2017; 30(3): 271-78.
56. Huang JT, Cheng HM, Yu WC, *et al.* Value of excess pressure integral for predicting 15-year all-cause and cardiovascular mortalities in end-stage renal disease patients. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(12): e006701.
57. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis.* 2012; 221(1): 18-33.
58. Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, *et al.* Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension.* 2009; 54(4): 716-23.
59. Guerin AP, Yaginuma T, O'Rourke MF, *et al.* Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation.* 2001; 103(7): 987-92.
60. Hirata K, Yaginuma T, O'Rourke MF, *et al.* Age-related changes in carotid artery flow and pressure pulses: possible implications for cerebral microvascular disease. *Stroke.* 2006; 37(10): 2552-6.



Fatores de risco cardiovascular e parâmetros hemodinâmicos (rigidez arterial, função endotelial e pressão arterial central)

Cardiovascular Risk Factors and Hemodynamic Parameters (Arterial Stiffness, Endothelial Function and Central Blood Pressure)



Pedro Forcada

Cardiologista, especialista em Hipertensão e Mecânica Cardiovascular. Chefe do Laboratório Vascular de DIM Prevención Cardiovascular e Cardiorenales. Buenos Aires, Argentina. Professor Associado, Universidade de Buenos Aires, Universidade Austral, Universidade de Moron e Instituto Universitário CEMIC, Buenos Aires, Argentina. Chefe da Cadeira de Mecânica Vascular do Mestrado de Hipertensão e Mecânica Vascular. Universidade Austral. Membro das Sociedades Argentinas de Cardiologia e Hipertensão, do Colégio Pan-americano de Endotélio e fundador da Artery LATAM. Ex-presidente da Artery LATAM, 2016-2018 e do Colégio Pan-americano de Endotélio, 2017-2019.

Introdução

É amplamente reconhecido que os fatores de risco clássicos, como hipertensão, dislipidemia, síndrome metabólica, diabetes, tabagismo, sedentarismo e excesso de peso são fatores causais das principais complicações cardiovasculares (CV) clínicas, como acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, dano cerebral e renal e doença vascular periférica.

Introduction

It has been largely recognized that the classic risk factors like hypertension, dyslipemia, metabolic syndrome, diabetes, smoking, sedentarism and overweight are causal factors of the main clinical cardiovascular complications, like stroke, myocardial infarction, heart, cerebral and renal impairment and peripheral vascular disease.

They are also related and may cause

Esses fatores também estão relacionados e podem causar disfunção endotelial, aumentar a rigidez arterial e produzir aterosclerose e, portanto, existe uma relação complexa e forte entre eles e os mecanismos fisiopatológicos subjacentes que causam e agravam a doença cardiovascular clínica.¹

As características multifatoriais da interação dos fatores de risco no nível vascular e o efeito da idade sobre esses parâmetros, que incluem disfunção e senescência endotelial, aumento da rigidez arterial e progressão da aterosclerose, dificultam elucidar qual o peso exato do efeito de cada fator de risco individualmente. Avaliações ajustadas por idade, nível de pressão arterial (PA) ou modelos de regressão logística podem subestimar ou enfraquecer interações importantes e distorcer os efeitos de cada fator de risco ou associação na vida real.

Também é difícil dimensionar o impacto das medidas terapêuticas em cada um deles e nos desfechos. Contudo, como a relação é multifatorial e a conduta terapêutica deve ser multidisciplinar, parece inútil tentar hierarquizar os fatores de risco quanto a seu papel causal na rigidez arterial ou doença vascular em geral.

A título de ensaio científico e para fazer uma análise mais objetiva da relação causal de cada fator de risco e, portanto, priorizar teoricamente seu tratamento com relação aos demais, podemos quantificar: 1) impacto das intervenções preventivas, 2) evidências sobre a magnitude ou intensidade de cada fator de risco, 3) tempo de exposição, 4) tipo de intervenções necessárias para corrigir o fator de risco e 5) seus efeitos no âmbito cardiovascular.

Outro fator a considerar é o tempo que cada tipo de tratamento pode precisar para reverter os efeitos vasculares adversos. Como a maioria dos estudos sobre a interação dos fatores de risco e rigidez arterial é transversal, a relação permanece indefinida devido à complexa comorbidade envolvida.

Isso poderia ter sido mais bem compreendido se estudos de coorte, controle de

endothelial dysfunction, increase arterial stiffness and produce atherosclerosis and therefore, there is a complex and strong relation between them, and the underlying pathophysiologic mechanisms that cause and worsen clinical cardiovascular disease.¹

The multifactorial characteristics of the risk factors interaction at the vascular level, and the effect of age on the same parameters, which includes endothelial dysfunction and senescence, increasing arterial stiffness and atherosclerosis progression, makes it very difficult to elucidate the exact amount of each risk factor effect individually. Manipulations adjusting by age, blood pressure level or models of logistic regression may underestimate or weaken important interactions and distort the effects of each risk factor or association in the real life.

It is also difficult to measure the impact of the therapeutic measures on each one and the final end points. However, as the relation is multifactorial and the therapeutic approach must be multidisciplinary it seems to be useless to try to hierarchize one risk factor over the other in the causative role of arterial stiffness or vascular disease, in general.

Only as a scientific assay and to make a more objective analysis of the causative relation of each risk factor individually and therefore theoretically prioritize its treatment over the others, we can quantify: 1) the impact of the preventive interventions, 2) the evidence about the magnitude or intensity of each risk factor considered, 3) the time of exposition, 4) the type of interventions needed to correct the risk factor under evaluation and 5) their effects at the cardiovascular level.

Other factors to consider are the time that each type of treatment could need to reverse the adverse vascular effects. As most of the studies of the interaction between risk factors and the arterial stiffness are cross sectional, the relation remains elusive because of the complex comorbidity involved.

This could have been more easily understood if cohort, case control or follow up

caso ou acompanhamento fossem realizados para rastrear um determinado fator de risco de acordo com a evolução da rigidez arterial sob a influência do fator de risco ou depois de intervenções para corrigi-lo. Somente com estudos do último tipo, a análise do valor preditivo do efeito do fator de risco sobre a rigidez arterial poderia ser mais bem estimada.

Assim, para organizar a análise de modo didático, cada fator de risco cardiovascular será analisado ponderando seus mecanismos fisiopatológicos, etiológicos ou sinérgicos em estudos transversais, e seu papel preditivo para o desenvolvimento de rigidez arterial, o impacto ambiental e, finalmente, as comunicações sobre intervenções terapêuticas serão avaliadas divididas em não farmacológicas e farmacológicas, sempre que possível, em estudos prospectivos.²

Hipertensão

Sabe-se que, mesmo quando amplamente discutidos, os níveis elevados de pressão arterial aumentam a rigidez arterial. Também foi afirmado amplamente que há uma relação inversa, ou seja, a rigidez arterial ocorre antes e, mais tarde, o comprometimento vascular gera hipertensão. Atualmente, aceita-se que a rigidez arterial precede e causa hipertensão e, mais tarde, um círculo vicioso entre a rigidez e os níveis superiores de pressão arterial é estabelecido, mantendo uma relação estreita entre ambos.³

Em uma avaliação mais simplista, quanto maior a pressão arterial, maior a velocidade da onda de pulso (VOP) e menor a diferença entre a pressão aórtica central. Isso é facilmente desafiado quando a pressão arterial é reduzida e os parâmetros de rigidez arterial podem seguir ou não a redução da PA na mesma proporção.⁴

Por fim, depois de hipertensão prolongada, em geral a estrutura aórtica se deteriora e os pequenos vasos responsáveis pela resistência periférica sofrem remodelamento concêntrico, aumentando a VOP, a pressão aórtica central e o índice de incremento,

studies were conducted to track certain risk factor in concordance with the arterial stiffness evolution, under the risk factor influence or after interventions correcting it. Only with trials of the last type the analysis of the predictive value of the risk factor effect on the arterial stiffness could be better estimated.

So, in order to organize the analysis in a didactic way, each cardiovascular risk factor will be analyzed weighting its pathophysiological mechanisms either etiologic or synergistic from transverse trials and their predictive role for development of arterial stiffness, the impact of the environment and finally, the communications about therapeutic interventions, will be evaluated divided into those non pharmacologic and pharmacologic, whenever possible, from prospective trials.²

Hypertension

This is well known, even when it has been largely discussed, the causative role of elevated levels of blood pressure to increase arterial stiffness. It has been also largely sustained that there is reverse relation where arterial stiffness is first and later on the vascular involvement ends in hypertension. Currently it is accepted that arterial stiffness precedes and causes hypertension and later, as a vicious circle is established between stiffness and higher levels of blood pressure, both remain closely related.³

In a more simplistic evaluation, the higher the blood pressure the highest the pulse wave velocity and the lesser the difference between the central aortic pressure. This is easily challenged when blood pressure is lowered and the parameters of arterial stiffness may follow or not in the same proportion the BP reduction.⁴

Finally, after long standing hypertension usually aortic structure deteriorates, and small vessel responsible of peripheral resistance undergo concentric remodeling, thus increasing PWV and central aortic pressure and augmentation index rise and the resulting

com a resultante elevação do índice de pulsatilidade, o que ocasiona danos nos órgãos finais, eventos CV e leva aos estágios finais da doença. Isso conduz claramente a um dos primeiros axiomas da prevenção CV, detecção precoce e tratamento agressivo dos estágios iniciais dos fatores de risco e, consequentemente, seus efeitos sobre a função e a estrutura vascular.^{5,6}

Portanto, a hipertensão tem um papel fundamental na evolução da rigidez arterial e suas complicações, e sua correção, em especial nos estágios iniciais, pode induzir melhoras na rigidez arterial e impedir os danos estruturais que ocasionam alterações crônicas típicas de artérias rígidas como disfunção endotelial, remodelamento, aumento do conteúdo de colágeno, diminuição da elastina e elastorrexe e calcificação. A maioria dos medicamentos anti-hipertensivos, principalmente os que bloqueiam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e os bloqueadores dos canais de cálcio, são altamente eficazes na redução de parâmetros de rigidez arterial, como VOP e o índice de incremento.⁷

Dislipidemias

Em modelos animais de hipercolesterolemia genética ou induzida, bem como em dislipidemias humanas genéticas e adquiridas, há um extenso corpo de evidências de aumento da rigidez e remodelamento arterial, mesmo antes dos estágios avançados da aterosclerose. Vários mecanismos metabólicos celulares envolvidos na dislipidemia podem produzir disfunção endotelial, remodelamento arterial e, assim, aumentar a rigidez arterial.

Existem evidências de que as estatinas têm um benefício adicional para a função aórtica, além da ação redutora de lipídeos. Esses efeitos são provavelmente mediados por seu importante papel na redução da inflamação celular e sistêmica, na redução do acúmulo de toxinas (conhecidas ou desconhecidas) associadas à senescência celular prematura e dos danos no DNA. É necessário que os estudos futuros esclareçam o

increased pulsatility conduct to end organ damage, CV events and final stages of the disease. This clearly conducts to one of the first axioms in CV prevention, early detection and aggressive treatment of the earlier stages of the risk factors and in consequence their effects on vascular function and structure.^{5,6}

*So, hypertension plays a key role in the evolution of the arterial stiffness and its complications, and its correction, especially in earlier stages may induce improvements of arterial stiffness and prevent the structural damages conducting to chronic changes typical of stiff arteries like endothelial dysfunction, remodelling, increase of collagen content, decrease of elastin and elastorexis and calcification. Most of the antihypertensive drugs, but especially those blocking Angiotensin Aldosterone system and calcium channel blockers, are highly effective reducing arterial stiffness parameters like PWV and Aix.*⁷

Dyslipemias

In animal models of genetic or induced hypercholesterolemia as well as in human genetic and acquired dyslipemias, there is an extense body of evidence of increased arterial stiffness and remodelling even previous to advanced stages of atherosclerosis. Several cellular metabolic mechanisms involved in dyslipemia may produce endothelial dysfunction, arterial remodeling and thus increase arterial stiffness.

There is some evidence that statins have an additional benefit for aortic function over and above their lipids-lowering action. These effects of statins are probably mediated through their important role to reduce cellular and systematic inflammation, to reduce accumulation of toxins (known or unknown) that are associated with premature cellular senescence, and to decrease DNA damages. Future studies are needed to clarify the destiffening effect of statins on the large arteries and provide evidence of aortic stiffness therapeutic benefits, which result in reduction of

efeito das estatinas na redução da rigidez das grandes artérias e forneçam evidências dos benefícios terapêuticos para a rigidez aórtica, que resultam na redução dos desfechos CV negativos, além da redução lipídica.⁸

Certos estudos de intervenção com estatinas mostraram melhora da rigidez arterial em pacientes hipertensos e redução dos desfechos CV negativos (ASCOT-LLA),⁹ mas nenhum estudo visou especificamente provar o papel causal exclusivo das dislipidemias e, mais precisamente, da hipercolesterolemia na rigidez arterial e o efeito do tratamento específico, como as estatinas nesse nível.¹⁰ Como descrito acima, é muito difícil separar o efeito da dislipidemia dos outros fatores de risco, como por exemplo, síndrome metabólica ou hipertensão.

No entanto, as recentes diretrizes europeias para hipertensão sugerem a associação de tratamento hipolipemiante para os pacientes hipertensos, de acordo com o nível de risco cardiovascular, visando melhorar a proteção vascular. (IIBB)¹¹

Síndrome metabólica/diabetes

Existem fortes evidências da associação entre a síndrome metabólica e anormalidades estruturais e funcionais das artérias. Glicação não enzimática, mediadores inflamatórios e distúrbios neuroendócrinos podem ser alguns dos mecanismos muito mais envolvidos do que o conjunto de fatores de risco envolvidos na síndrome metabólica propriamente dita (isto é, hipertensão, dislipidemia, disglícemia e obesidade). O efeito sobre a rigidez arterial é gradual, de acordo com a adição de cada característica envolvida na síndrome metabólica, e os efeitos mais fortes advêm de anormalidades da hipertensão e da glicose, e não de lipídeos.

Os estudos de acompanhamento demonstraram a ligação entre a síndrome metabólica e a rigidez arterial e, quando os pacientes se recuperam, a função arterial também melhora.^{12,13} A maior parte dos danos vasculares ocorrem no estágio intermediário do

*hard CV end points beyond lipid lowering.*⁸

Certain intervention studies with statins showed improvement of arterial stiffness in hypertensive patients and reduction of CV outcomes (ASCOT-LLA)⁹ but no studies have been designed to prove specifically the unique causative role of dyslipemias, and more precisely hypercholesterolemia on arterial stiffness and the effect at this level of their specific treatment, like statins.¹⁰ As described above it is very difficult to separate the effect of dyslipemia from the other associated risk factors, as example, the metabolic syndrome or hypertension.

However, the recent European guidelines of hypertension suggest associated hypolipemiant treatment in hypertensive patients according to the level of cardiovascular risk, in order to improve vascular protection. (IIBB)¹¹

Metabolic syndrome/diabetes

There is strong evidence of the association between the metabolic syndrome and arterial structural and functional abnormalities. Non enzymatic glycation, inflammatory mediators and neuroendocrine disturbances may be some of the mechanisms involved much more than the cluster of risk factors involved in the metabolic syndrome per se (ie. hypertension, dyslipemia, disglycemia and obesity). The effect on arterial stiffness is gradual according to the add of each trait involved in the metabolic syndrome and the strongest effects come from hypertension and glucose abnormalities rather than lipids.

Follow up studies demonstrated the link between the metabolic syndrome and arterial stiffness and when patients recover from it, arterial function does too.^{12,13} As an intermediate state in the way to the development of diabetes, most the vascular damage is acquired in this period and conduct to the high incidence of vascular complications when diabetes overcomes¹⁴ It is therefore of utmost importance to improve

desenvolvimento do diabetes, e conduz à alta incidência de complicações vasculares quando o diabetes sobrevém.¹⁴ Portanto, é de extrema importância tratar a síndrome metabólica para que a prevenção cardiovascular seja mais eficaz, principalmente quando ela está presente na infância e juventude (Estudo Young Finns).¹⁵ A rigidez arterial está relacionada com o diabetes independentemente da forma do diagnóstico (quanto mais preciso, melhor) e se é do tipo 1 ou 2; isso explica e é claramente demonstrado como um dos mecanismos que conduzem a complicações macro e microvasculares. A rigidez arterial já está presente em crianças diabéticas e piora acentuadamente com o passar do tempo, sendo uma causa evidente de doença vascular acelerada e grave observada em diabéticos. A síndrome cardiorenal, incluindo distúrbios metabólicos, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e a coexistência de disfunção endotelial e microvascular e distúrbios hemorreológicos, são, em resumo, os principais mecanismos envolvidos desde o início. As intervenções com medicamentos antidiabéticos, bem como nos fatores de risco associados, podem atrasar, mas poucas vezes evitam os efeitos vasculares adversos, principalmente porque a maioria está relacionada com muitos anos de exposição a níveis anormais de glicose ou ao quadro metabolismo/obesidade antes do diagnóstico do diabetes.^{16,17}

Obesidade

Foi demonstrado, em diferentes idades e em ambos os sexos, que o aumento do índice de massa corporal (IMC), e particularmente o aumento da massa gorda está relacionado com o aumento da rigidez arterial e com aumento acentuado nos obesos com a idade. Por outro lado, a redução do IMC e da massa gorda atenuam a rigidez arterial e reduzem a pressão arterial (AGHALLS e HOORN).^{18,19}

A obesidade pode induzir rigidez arterial por si só, aumentando os ácidos graxos livres, os mediadores inflamatórios e as citocinas, bem como em decorrência dos fatores

the metabolic syndrome in order to obtain most effective cardiovascular prevention and particularly when it is present in childhood and youth.¹⁵ (Young Finns study) Arterial stiffness is related to Diabetes independently of the way it is diagnosed, (if its is precise better) and to type 1 or 2 and this explains and is clearly demonstrated as one of the mechanisms conducting to macro and microvascular complications. Arterial stiffness is already present in diabetic children and worsens steeply as age goes on so it is clearly causative of the accelerated and severe vascular disease observed in diabetics. The cardio-renal-metabolic syndrome including metabolic disturbances, RAS activation and the cluster of endothelial and microvascular dysfunction and hemorreologic disorders, are in summary the main mechanisms involved since the very beginning. The interventions with antidiabetic drugs as well as on the associated risk factors can delay but rarely prevent the adverse vascular effects, particularly because most of the are largely related to long years of exposure to abnormal levels of glucose or the metabolic-obesity axis before diabetes is diagnosed.^{16,17}

Obesity

It has been demonstrated at different ages and sex that increased BMI, and particularly the increase of body fat mass is related to an increase of arterial stiffness and a steeper increase of it in obese with age. In the other hand reductions of BMI and the amount of fat mass, improve arterial stiffness and reduce blood pressure. (AGHALLS and HOORN)^{18,19}

Obesity can induce arterial stiffness by itself augmenting free fatty acids, inflammatory mediators and cytokines as well as through associated risk factors like insulin resistance, diabetes, dyslipemia and hypertension. Adipose tissue is a neuroendocrine organ and there was described a wide range of adipokines and neurohormones, like renin

de risco associados, como resistência à insulina, diabetes, dislipidemia e hipertensão. O tecido adiposo é um órgão neuroendócrino e há uma ampla gama descrita de adipocinas e neuro-hormônios, como renina e angiotensina, secretados pelos adipócitos.²⁰ Várias pesquisas demonstraram recentemente que a localização da gordura pode exercer efeitos diferentes sobre a rigidez arterial, sendo as mais nocivas a visceral central, epicárdica e hepática e a menos nociva, a subcutânea.²¹

Obviamente, as interações com outros fatores de risco associados à obesidade, como hipertensão, disglícemia, dislipidemia e síndrome metabólica, são intensas e frequentes, principalmente no quadro de obesidade/diabetes e não se deve isolar a obesidade como fator único de enrijecimento arterial.²²

Contudo, mesmo quando ajustadas, ainda parece haver pior prognóstico da obesidade central e de tronco e quando a sarcopenia está presente. Para esclarecer essa interação, são necessários estudos longitudinais prospectivos bem desenhados sobre incidência e resultados do tratamento.

As medidas para perda de peso, como dieta e exercício, melhoram a estrutura e a função vascular, bem como os tratamentos medicamentosos (vários suspensos por questões de segurança) e diferentes tipos de cirurgia bariátrica. É preciso ter cautela com a perda de peso, em especial em idosos; a perda deve ser de gordura, porque a perda muscular é prejudicial, e os músculos devem ser preservados com exercício físico.

Tabagismo: O tabagismo tem efeitos agudos e crônicos sobre a rigidez arterial. No quadro agudo, pode-se observar a elevação de pressão arterial, VOP e índice de incremento até uma hora depois de fumar.

Na situação crônica, é mais difícil estabelecer a relação, devido à falta de estudos de acompanhamento prolongado e à interação de outros fatores de risco, como sedentarismo e sobrepeso.

A falha dos estudos transversais na classificação correta de ex-fumantes recentes e antigos

and angiotensin, secreted by adipocytes.²⁰ Recently several investigations demonstrated that the location of fat must exert different effects on arterial stiffness, the worse for central visceral, epicardial and liver fat and the opposite for subcutaneous fat.²¹

Of course, the interaction with other risk factors associated with obesity, like hypertension, disglycemia, dyslipemia and even metabolic syndrome, are strong and frequent interactions, particularly the axis obesity/diabetes, to isolate the obesity as a single factor of arterial stiffening.²²

However, once they are cancelled, it has been evaluated even the worse prognosis of central and trunk obesity and when concomitant sarcopenia is present. However, prospective well-designed longitudinal studies on incidence and after treatment are needed to clarify this interaction.²³

Measures conducting to weight loss, like diet and exercise improve vascular structure and function as well as those treatments with drugs²⁴ (several retired due to security concerns) and different types of bariatric surgery, when it is successful.^{25,26} When body weight is reduced, specially in old subjects, special care must be taken if the reduction is at expense of fat or muscle as the later must be detrimental and a way to preserve muscles, is just exercise.

Smoking: *Smoking has acute and chronic effects on arterial stiffness. In the acute frame it can be easily observed as a rise in blood pressure, PWV and Aix after smoking for periods as long as one hour.²⁷*

In the chronic situation it is more difficult to establish the relation, because the lack of long term follow up studies and the interaction with other risk factors like sedentarism and overweight.²⁸

The failure of transversal studies to classify correctly current smokers, from recent and old quitters, and passive smokers made difficult to establish the relation of smoking with vascular disease. Several retrospective studies showed that vascular damage is

e os fumantes passivos dificulta a determinação da relação entre tabagismo e doença vascular. Vários estudos retrospectivos mostraram que o dano vascular está diretamente relacionado com a exposição (quantidade e duração principalmente em maços/ano) e inversamente relacionado com o tempo desde a cessação.

É evidente que o tabagismo expõe as artérias a substâncias tóxicas, condições hemorreológicas inflamatórias e adversas, como aumento da viscosidade sanguínea e ativação plaquetária; por isso, vários estudos independentes da idade mostraram aumento da rigidez arterial, que se encaixa no aumento do risco cardiovascular em fumantes. Os efeitos vasculares nocivos estendem-se às pessoas expostas passivamente à fumaça do cigarro. Esses efeitos são particularmente evidentes e extensos em jovens, que podem reverter o risco se deixarem de fumar quando ainda são jovens, mas essa população é a mais propensa a persistir no vício na idade adulta e, portanto, tem saúde vascular precária e complicações cardiovasculares. Essa associação adversa é particularmente expressa nos filhos de fumantes, mesmo quando são apenas “fumantes passivos”.

É interessante notar que parar de fumar reduz a rigidez arterial e o risco cardiovascular e esse fator de risco é um dos mais bem estudados nesse sentido.

Sedentarismo e exercício excessivo

O sedentarismo, independentemente dos outros fatores de risco, está relacionado com o aumento da rigidez arterial, o que foi demonstrado em estudos controle de vários tipos de treinamento para prevenir doenças cardiovasculares. O exercício melhora a função endotelial, atenua a rigidez arterial e melhora os marcadores da estrutura arterial, além de ter efeito positivo sobre os mediadores metabólicos e inflamatórios.

No entanto, o excesso de exercício, como em atletas profissionais e na vigorexia, provavelmente em decorrência do desgaste, possa levar ao aumento da VOP e do índice de incremento e, paradoxalmente, maior rigidez arterial.

*related directly to the exposure (quantity and duration mostly in packs/year) and inversely to the time since quitting.*²⁹

It is clear that smoking exposes the arteries to toxics, inflammatory and adverse hemorreologic conditions like increased blood viscosity, platelet activation, so several studies independent of the age showed increased arterial stiffness, that fits with the increase of cardiovascular risk in smokers. The negative vascular effects are extensive to those passively exposed to cigarette smoke.³⁰ The nocive effects are particularly evident and extensive in the youth who can reverse to non-smokers risk if they quit at young age but this population is the most prone to persist smokers in adulthood, and therefore present worse vascular health and cardiovascular complications. This adverse association is particularly expressed in the offspring of smokers even when they are “passive smokers”.³¹

It is interesting to note that quit smoking reduces arterial stiffness and the cardiovascular risk and this risk factor is one of the best studied in this sense.^{32,33}

Sedentarismo and over training

Sedentarism itself independent of the other risk factors is a link to increased arterial stiffness and it has been demonstrated in controls of studies of several types of training to prevent cardiovascular disease.^{34,35} Exercise improves endothelial function, arterial stiffness and arterial structure markers and has a positive effect on metabolic and inflammation mediators.^{36,37}

Although the excess in exercise as in professional athletes, sport professionals and vigorexia, probably through the “wear and tear” theory, may show increased PWV and AIX and paradoxically an increased arterial stiffness.³⁸

So, the moderate and regular practice of exercise, aerobic and in particular of endurance, within a physiologic range is positive on arterial stiffness and must be encouraged.

Portanto, a prática moderada e regular de exercícios aeróbicos, em particular os de resistência, dentro de uma faixa fisiológica, é positiva contra rigidez arterial e deve ser incentivada.

Dieta não saudável

Os fatores alimentares podem modificar o risco de doenças cardiovasculares e vários estudos publicaram listas cada vez maiores de alimentos e nutrientes que afetam a rigidez arterial e as reflexões de ondas.

O alto consumo de sal e de gorduras saturadas e as dietas ricas em carboidratos estão associadas ao aumento da rigidez arterial, alterações da função e estrutura vascular e, portanto, ao alto risco cardiovascular, incluindo mortalidade.

Porém, como se associam aos principais fatores de risco cardiovascular e têm estreita relação com sedentarismo e obesidade, é muito difícil estabelecer o efeito causal de cada um deles.

O sal aumenta a rigidez arterial e a atividade neuro-hormonal e é claramente evidente nos indivíduos sensíveis ao sal, como um fator de incremento sobre a pressão sanguínea e a rigidez vascular, muito além da expansão do volume.

A redução de gorduras insaturadas melhora a função endotelial e atenua a rigidez arterial, provavelmente devido à diminuição de mediadores inflamatórios, ácidos graxos livres altamente agressivos para os vasos e restauração da função endotelial.

Dietas pobres em carboidrato podem induzir a redução de peso e reduzir a resistência à insulina e, assim, reduzir a hipertrigliceridemia, restaurando a função endotelial e melhorando a função vascular. A redução da glicemia, mesmo dentro dos níveis fisiológicos, pode impedir a glicação não enzimática, um fator determinante do aumento da rigidez arterial.

Por outro lado, evidências conflitantes em estudos curtos e heterogêneos finalmente levantam conclusões positivas sobre chocolate, alimentos que contêm flavonoides e consumo moderado de vinho. A controvérsia sobre o café e a cafeína ainda permanece e a

Unhealthy diet

Dietary factors can modify CVD risk and an ever-expanding list of foods and nutrients affecting the arterial stiffness and wave reflections came out from numerous published studies.

High salt consumption, high saturated fats and high carbohydrates diets all are associated to increased arterial stiffness, alterations of vascular function and structure and thus associated to high cardiovascular risk of complications and mortality.

However, as they are associated to the main cardiovascular risk factors and are closely related to the axis sedentarism-obesity, it is very difficult to establish the causative effect of each of them.

Salt increases arterial stiffness and neurohormonal activity and it is clearly evident in those salt sensitive, as a positive effect on blood pressure and vascular stiffness, far beyond the volume expansion.

The reduction of unsaturated fats improves endothelial function and arterial stiffness probably due to lowering inflammatory mediators, highly vascular aggressive free fatty acids and restoring the endothelial function.

Diet low in carbohydrates can induce weight reduction, improvement of insulin resistance and thus reduce hypertriglyceridemia restoring the endothelial function and thus improve vascular function. Reducing the level of blood sugar, even within the physiologic levels, could prevent non enzymatic glycation, one determinant factor conducting to increased arterial stiffness.

Otherwise, conflicting evidence in short and heterogeneous investigations finally rise positive conclusions about chocolate, flavonoids containing foods and light wine consumption. Controversy about coffee and caffeine in particular, still remains and the evidence for harm is still more than suggesting favorable effects although in acute or chronic subsets.³⁹

evidência de dano ainda é maior do que efeitos favoráveis sugeridos, mesmo em subconjuntos agudos ou crônicos.

Fatores psicossociais

Existe um extenso corpo de evidências da relação entre estresse e depressão e função vascular em particular e função cardiovascular em geral.

O estresse em testes agudos experimentais, nas situações reais que constam em prontuários ambulatoriais e nos registros de desastres naturais, afeta a função arterial, induzindo disfunção endotelial e rigidez arterial, e está associado a complicações cardiovasculares importantes. É muito difícil estabelecer uma única causa para o desenvolvimento da rigidez arterial, mas, com diferentes técnicas direcionadas para reduzir o estresse (ioga, controle da respiração, Tai Chi ou Chi Kung, técnicas de relaxamento e técnicas de atenção plena), a função vascular e principalmente a rigidez arterial e a função endotelial podem ser atenuadas.

A depressão é um distúrbio psiquiátrico importante, com alta prevalência em pacientes cardiovasculares; os distúrbios neuro-hormonais, presentes em pacientes depressivos, bem como os fatores hemorreológicos podem explicar o aumento da rigidez arterial nesses pacientes, muito além da maior prevalência de fatores de risco associados e da má qualidade de vida. Existem evidências extensas do efeito negativo da depressão sobre a rigidez arterial e a função endotelial em pacientes cardiovasculares, embora ocorra em complicações agudas, como doenças cardíacas isquêmicas e nos pacientes ambulatoriais.

O tratamento da depressão pode estar associado à melhora dos marcadores de rigidez arterial, bem como do prognóstico cardiovascular.

Fatores ambientais

A poluição do ar de diferentes origens, como exaustão de motores, fumaça de fábricas e diferentes poluentes do ar, pode

Psychosocial factors

There is an extensive body of evidence of the relation of stress and depression on vascular function in particular and cardiovascular in general.^{40,41}

Stress in experimental acute tests, in current life situations registered in ambulatory recordings and in registers of natural disasters, affects arterial function, inducing endothelial dysfunction and arterial stiffness, and is linked to major cardiovascular complications.^{42,43} It is very difficult to establish a sole causative role in the development of arterial stiffness, but it has been demonstrated with different techniques directed to reduce stress (yoga, breath management, Tai Chi or Chi Kung^{44,45}, relaxation techniques and mindfulness⁴⁶) that vascular function and mainly arterial stiffness and endothelial function may be improved, at last during the practice of these techniques.⁴⁷

Depression is a mayor psychiatric disorder with high prevalence among cardiovascular patients and the neurohormonal disorders, present in depressive patients as well as the hemorreological factors may explain the increased arterial stiffness in these patients, far beyond the higher prevalence of associated risk factors and deteriorated quality of life. There is extensive evidence about the negative impact of depression on arterial stiffness and endothelial function in cardiovascular patients although in the acute complications like ischemic heart disease complications as in the ambulatory outpatients.⁴⁸

Depression treatment can be associated with improvement of the arterial stiffness markers, as well as with improvement of the cardiovascular prognosis.⁴⁹

Environmental factors

Air pollution from different origins alike engines exhaust, factories smoke and different air poluents can cause COPD and increase arterial stiffness, probably linked to

causar DPOC e aumentar a rigidez arterial, provavelmente por meio de mecanismos inflamatórios, disfunção endotelial e cicatrização fibrosa anormal no sistema respiratório e nas artérias. Não há pesquisas prospectivas nesse campo.

Conclusão

Como mencionado na introdução, o conjunto de fatores de risco cardiovascular é extenso, complexo e altamente interativo e, mesmo quando existem grandes evidências associativas em estudos de observação, epidemiológicos e transversais, há uma notável falta de estudos de acompanhamento prospectivos que demonstrem claramente o efeito de um determinado fator de risco sobre a rigidez arterial em particular e sobre as doenças cardiovasculares em geral.

Isso se deve principalmente às dificuldades operacionais para desenhar esse tipo de estudo e à estreita e complexa relação entre o conjunto de fatores de risco ou as diferentes características de cada um deles, como na síndrome metabólica, obesidade ou tipo de fumante. Ainda são necessárias mais investigações nesse campo atraente e intrigante para promover a prevenção mais eficaz da doença cardiovascular e, melhor ainda, para prever o enrijecimento arterial que, às vezes, precede durante anos, a doença vascular sintomática.

related inflammatory mechanisms, endothelial dysfunction and abnormal fibrous healing in the respiratory system and the arteries. Causative prospective investigation is missing in this field⁵⁰

Conclusion

As anticipated in the introduction, the cluster of cardiovascular risk factors is extensive, complex and highly interactive and even when extensive associative evidence has been obtained from observational, epidemiological and cross section studies, there is a noticeably lack of prospective follow up studies clearly demonstrating the effect of a certain risk factor on arterial stiffness in particular and cardiovascular disease in general.

Mainly due to the operative difficulties to design such trials and the tight complex relation between the risk factors cluster or the different traits within each of them like in the metabolic syndrome, obesity or the type of smokers. More investigation in this attractive and intriguing field is still awaited to drive more effective prevention of the cardiovascular disease and even better, to anticipate the arterial stiffening that heralds, sometimes for years, overt symptomatic vascular disease.

Referências/References

1. Laurent S, Cockcroft J: Central Aortic Pressure. 2nd Ed. Ed. Les Laboratoires Servier. 2015 Suresnes. France.
2. Safar ME, O'Rourke MF, Frolich ED: Blood Pressure and Arterial Wall Mechanics in Cardiovascular Diseases. Chapters 33 & 34. Ed Springer London. London 2014. UK.
3. Mitchell G. Arterial Stiffness and Hypertension. Chicken and Egg. Hypertension 2014; 64:210-214.
4. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Pulsatile hemodynamics and microcirculation: evidence for a close relationship in hypertensive patients. Hypertension. 2013;61:130-6.
5. Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. Mc Donald's Blood Flow in Arteries. 6th Ed. Ed. Hodder Arnold. 2011. London, UK.
6. Salvi P: Pulse Waves. 2nd. Ed. Ed Springer. 2017. Switzerland.
7. AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Hypertension. 2013;62:934-41.
8. Nilsson P, Olsen M, Laurent S: Early Vascular Ageing. New Directions in Cardiovascular Protection. Chapter 28. Ed. Elsevier. 2015 London UK.
9. Manisty C, Mayet J, Tapp RJ, et al. Atorvastatin treatment is associated with less augmentation of the carotid pressure waveform in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT). Hypertension. 2009;54:1009-13.

10. Smilde T, van den Berkmortel F, Wollersheim H, van Langen H, Kastelein J, Stalenhoef A. The effect of cholesterol lowering on carotid and femoral artery wall stiffness and thickness in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(6):473-80.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 European Guidelines for Diagnosis and Treatment of Hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33): 3021-104.
12. Nilsson P, Olsen M, Laurent S: Early Vascular Ageing. *New Directions in Cardiovascular Protection.* Chapter 28 part II. Ed. Elsevier. 2015 London UK.
13. Safar ME, O'Rourke MF, Frolich ED: Blood Pressure and Arterial Wall Mechanics in Cardiovascular Diseases. Chapter 34. Ed Springer London. London 2014. UK.
14. Scuteri A, Cunha PG, Rosei EA, et al. Arterial stiffness and influences of the metabolic syndrome: a cross-countries study. *Atherosclerosis.* 2014;233(2):654-60.
15. Aatola H, Hutri-Kahonen N, Juonala M, et al. Lifetime risk factors and arterial pulse wave velocity in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Hypertension.* 2010;55(3):806-11.
16. Urbina EM, Wadwa RP, Davis C, et al. Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr.* 2010;156(5): 731-7.
17. Webb DR, Khunti K, Silverman R, et al. Impact of metabolic indices on central artery stiffness: independent association of insulin resistance and glucose with aortic pulse wave velocity. *Diabetologia.* 2010;53(6):1190-8.
18. Van de Laar RJ, Stehouwer CD, Van Bussel BC, et al. Lower lifetime dietary fiber intake is associated with carotid artery stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(1): 14-23.
19. Snijder MB, Henry RM, Visser M, et al. Regional body composition as a determinant of arterial stiffness in the elderly: the Hoorn Study. *J Hypertens.* 2004;22(12): 2339-47.
20. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(8):1388-95.
21. Schouten F, Twisk JW, de Boer MR, et al. Increases in central fat mass and decreases in peripheral fat mass are associated with accelerated arterial stiffening in healthy adults: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(1):40-8.
22. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Clustered features of the metabolic syndrome and the risk for increased aortic pulse wave velocity in middle-aged Japanese men. *Angiology.* 2003;54(5):551-9.
23. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl. 2):S102-S138.
24. O'Leary DH, Reuwer AQ, Nissen SE, Despres JP, Deanfield JE, Brown MW, et al. Effect of rimonabant on carotid intima-media thickness (CIMT) progression in patients with abdominal obesity and metabolic syndrome: the AUDITOR Trial. *Heart.* 2011;97 (14):1143-50.
25. Shargorodsky M, Fleed A, Boaz M, Gavish D, Zimlichman R. The effect of a rapid weight loss induced by laparoscopic adjustable gastric banding on arterial stiffness, metabolic and inflammatory parameters in patients with morbid obesity. *Int J Obes (Lond).* 2006;30(11):1632-8.
26. Tschoner A, Sturm W, Gelsinger C, et al. Long-term effects of weight loss after bariatric surgery on functional and structural markers of atherosclerosis. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(10):1960-5.
27. Doonan RJ, Hausvater A, Scallan C, Mikhailidis DP, Pilote L, Daskalopoulou SS. The effect of smoking on arterial stiffness. *Hypertens Res.* 2010;33(5):398-410.
28. Tomiyama H, Hashimoto H, Tanaka H, et al. Continuous smoking and progression of arterial stiffening: a prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(18):1979-87.
29. Jatoti NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension.* 2007;49(5):981-5.
30. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation.* 2005;111:2684-98.
31. Nilsson P, Olsen M, Laurent S: Early Vascular Ageing. *New Directions in Cardiovascular Protection.* Chapter 25. Ed. Elsevier. 2015 London UK.
32. van den Berkmortel FW, Wollersheim H, van Langen H, Smilde TJ, den Arend J, Thien T. Two years of smoking cessation does not reduce arterial wall thickness and stiffness. *Neth J Med.* 2004;62(7):235-41.
33. Jatoti NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension.* 2007;49(5):981-5.
34. Harris RA, Padilla J, Hanlon KP, Rink LD, Wallace JP. The flow-mediated dilation response to acute exercise in overweight active and inactive men. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16(3):578-84.
35. Nualnim N, Barnes JN, Tarumi T, Renzi CP, Tanaka H. Comparison of central artery elasticity in swimmers, runners, and the sedentary. *Am J Cardiol.* 2011;107:783-7.
36. Watts K, Beye P, Siafarikas A, et al. Exercise training normalizes vascular dysfunction and improves central adiposity in obese adolescents. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1823-7.
37. Baynard T, Carhart Jr. RL, Weinstock RS, Ploutz-Snyder LL, Kanaley JA. Short-term exercise training improves

- aerobic capacity with no change in arterial function in obesity. *Eur J Appl Physiol.* 2009;107(3):29-308.
38. Miyachi M. Effects of resistance training on arterial stiffness: a meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2013;47:393-6.
 39. Nilsson P, Olsen M, Laurent S: Early Vascular Ageing. *New Directions in Cardiovascular Protection.* Chapter 25. Ed. Elsevier. 2015 London UK.
 40. Zubcevic J, Waki H, Raizada MK, Paton JF: Autonomic-Immune-Vascular Interaction: An Emerging Concept for Neurogenic Hypertension. *Hypertension* 2011, 57:1026-33.
 41. Rozansky A. Behavioral Cardiology. Current advances and future directions. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64 (1): 100-10.
 42. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Alexopoulos N, et al. Divergent effects of laughter and mental stress on arterial stiffness and central hemodynamics. *Psychosom Med.* 2009;71:446-53.
 43. Gerin W, Chaplin W, Schwartz JE, et al. Sustained blood pressure increase after an acute stressor: the effects of the 11 September 2001 attack on the New York City World Trade Center. *J Hypertens.* 2005;23:279-84.
 44. Wolf SL, Coogler C, Xu T. Exploring the Basis for Tai Chi Chuan as a Therapeutic Exercise Approach. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997;78:886-92.
 45. Tsai JC, Wang WH, Chan P, Lin LJ, Wang CH, Tomlinson B, et al. The Beneficial Effects of Tai Chi Chuan on Blood Pressure and Lipid Profile and Anxiety Status in a Randomized Controlled Trial. *J Altern Complement Med.* 2003;9:747-54.
 46. Ponte Márquez PH, Feliu-Soler A, Solé-Villa MJet al. Benefits of Mindfulness Meditation in Reducing Blood Pressure and Stress in Patients with Arterial Hypertension. *J Hum Hypertens.* 2019 Mar;33(3):237-47.
 47. Nilsson P, Olsen M, Laurent S: Early Vascular Ageing. *New Directions in Cardiovascular Protection.* Chapter 25. Ed. Elsevier. 2015 London UK.
 48. Zubcevic J, Waki H, Raizada MK, Paton JF: Autonomic-Immune-Vascular Interaction: An Emerging Concept for Neurogenic Hypertension. *Hypertension.* 2011; 57:1026-33.
 49. Adamopoulos D, Vyssoulis G, Karpanou E, et al. Environmental determinants of blood pressure, arterial stiffness, and central hemodynamics. *J Hypertens.* 2010;28:903-9.
 50. Adamopoulos D, Vyssoulis G, Karpanou E, et al. Environmental determinants of blood pressure, arterial stiffness, and central hemodynamics. *J Hypertens.* 2010;28:903-9.

Impacto clínico e suas evidências

Clinical impact and its evidence



Andréa Araujo Brandão

Professora Titular de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ). Vice-diretora e Coordenadora de Pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da UERJ. Diretora de Departamentos da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) 2020-2021. Presidente da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOCERJ) 2018-2019. Presidente do Departamento de Hipertensão Arterial (DHA/SBC) 2006-2007. *Fellow do American College of Cardiology (ACC)*. *Fellow da European Society of Cardiology (ESC)*. Membro do *ESC Council of Hypertension da European Society of Cardiology*.



Erika Maria Gonçalves Campana

FESC. Mestre e Doutora em Medicina pela Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ). Especialista em Cardiologia SBC/AMB. Pesquisadora do Ambulatório de Hipertensão e Lipídes no Departamento Cardiopulmonar da UERJ. Professora Adjunta de Medicina da Universidade Iguazu. Professora responsável pelo Módulo de Hipertensão do Curso Intensivo de Revisão em Cardiologia (CIRCC). Coordenadora do Núcleo Especializado de Hipertensão na Clínica SEACOR. Diretora Administrativa do Departamento de Hipertensão da SBC (2020-2021). Presidente do Departamento de Hipertensão da SOCERJ (2020-21).

Introdução

A capacidade de prever a ocorrência futura de eventos cardiovasculares e mortalidade é extremamente complexa e difícil de desenvolver. O uso de escores tem sido uma ferramenta muito útil no auxílio aos médicos. Entretanto, eles apresentam limitações que tornam necessária a busca constante por novos fatores que possam melhorar a estratificação de risco dos pacientes. Na metanálise de Ben-Shlomo *et al.*, os autores mostraram que a adição da velocidade de onda de pulso (VOP) aos fatores de risco (FR) tradicionais melhorou a previsão de risco de doença cardiovascular (DCV) em 13% em 10 anos para o grupo de risco intermediário.¹

O envelhecimento é um denominador comum a muitas manifestações de doenças crônicas, como as DCV. A idade vascular é reflexo do impacto de fatores cardiovasculares e de fatores não cardiovasculares. O acúmulo de FR clássicos contribui para um processo de envelhecimento vascular acelerado (EVA), que culmina no aumento da rigidez arterial de grandes vasos elásticos e em maior morbidade e mortalidade cardiovasculares.² Dessa forma, a rigidez arterial tem se destacado como um importante biomarcador na avaliação de aterosclerose subclínica e do risco cardiovascular (Figura 1).^{2,3-5}

O modelo tradicional de DCV, denominado aterosclerose, é baseado em danos na camada íntima. Há uma lacuna de conhecimento em identificar os danos na camada média, a arterosclerose. O comportamento alterado de parâmetros da hemodinâmica central e de rigidez arterial, tais como a pressão arterial sistólica central (PASC), o índice de aumento ou de incremento corrigido para a frequência cardíaca (Aix) e a VOP, refletem a presença de rigidez arterial e têm um papel fundamental na interface entre o *continuum* cardiovascular tradicional e o *continuum* de envelhecimento vascular, que representa a visão moderna na fisiopatologia das DCV (Figura 2).⁶⁻⁹

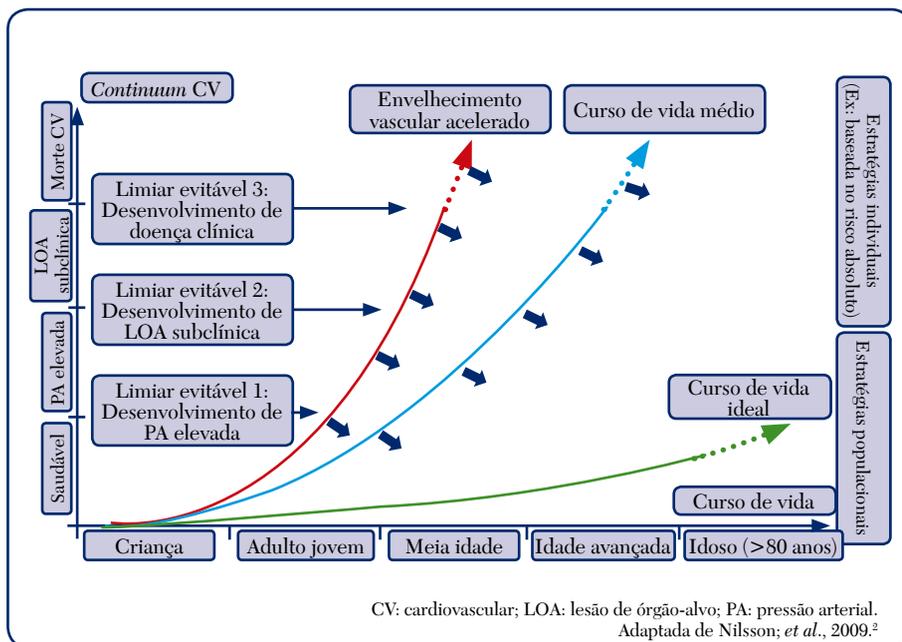


Figura 1. Curso de vida ideal e envelhecimento vascular.

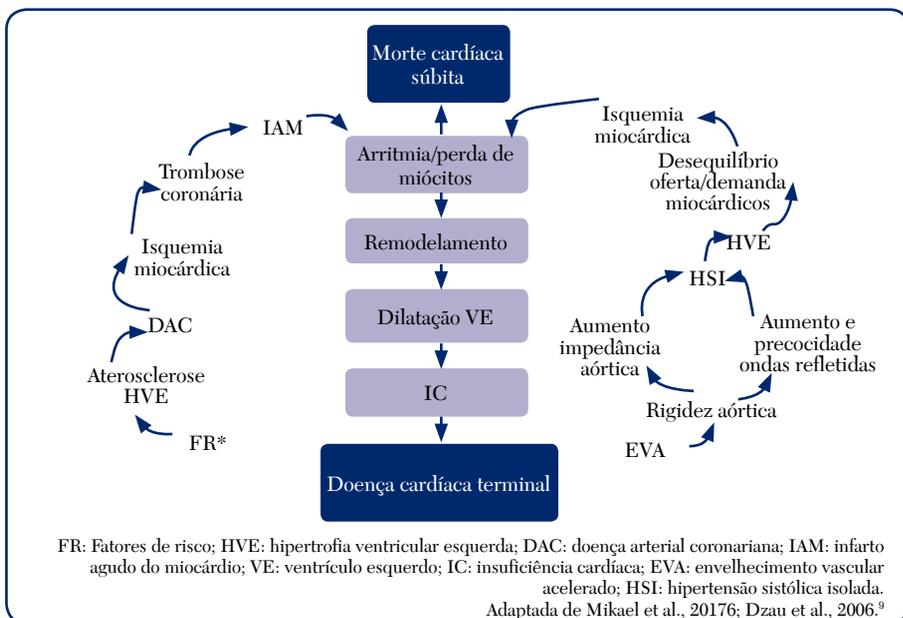


Figura 2. Interação do *continuum* aterosclerótico cardiovascular clássico com o *continuum* de envelhecimento vascular.

Impacto clínico no risco cardiovascular

Nos últimos anos, no contexto da DCV, tem sido valorizado o conceito de risco residual, que se refere à manutenção de risco de ocorrência de morbidade e mortalidade cardiovascular (CV) a despeito do alcance das metas propostas no tratamento da hipertensão arterial (HAS).³⁻⁵

Existe um papel bidirecional do EVA na HAS, uma vez que participa da fisiopatologia do risco residual. A presença de fatores de risco como excesso de peso, sedentarismo e hábitos alimentares inadequados contribui para a ocorrência de alterações na parede do vaso, as quais resultam em um processo de envelhecimento vascular, com o conseqüente enrijecimento de artérias elásticas, que leva à elevação da PA. Na outra direção, a presença de níveis elevados de PA atua sobre a parede dos vasos, promovendo o enrijecimento e retroalimentando o processo de EVA. Parte do risco residual do paciente hipertenso está relacionado ao processo de EVA, e identificar esta condição precocemente permite uma maior efetividade na proteção CV.³⁻⁵

Uma das primeiras evidências da importância clínica da avaliação dos parâmetros de rigidez arterial foi observada no clássico estudo CAFE,¹⁰ no qual a estratégia terapêutica baseada em amlodipina combinada ao perindopril resultou em maior redução da PASc e maior redução de eventos CV, comparado ao grupo controle (em uso de atenolol combinado a diurético tiazídico), em que a redução da PASc foi menor. Laurent *et al.*, em estudo longitudinal, demonstraram o papel da VOP como preditor independente de eventos CV: para cada 3,5m/s de aumento na VOP, o risco relativo para a ocorrência de eventos CV foi de RR 1,42 (IC: 1,10 a 1,82; P<0.01).¹¹ Este mesmo grupo de pesquisadores, em outro estudo longitudinal, demonstrou a relação com acidente vascular cerebral fatal. Houve um aumento de RR de 1,72 (IC 95%: 1,48 a 1,96; P <0,0001) para cada aumento de 4 m/s na VOP. O valor preditivo da VOP permaneceu significativo mesmo após ajuste para os FR clássicos.¹²

No *Framingham Heart Study*, os pesquisadores também avaliaram o papel da rigidez arterial

na predição do risco de eventos CV a partir do escore clássico. Em modelos multivariados ajustados para idade, sexo, PAS, uso de terapia anti-hipertensiva, concentrações de colesterol total e de colesterol de alta densidade, tabagismo e presença de diabetes *mellitus*, uma maior VOP aórtica foi associada a um aumento de 48% no risco de DCV (Intervalo de confiança de 95% - 1,16-1,91 por DP; $P = 0,002$). A VOP aórtica foi capaz de melhorar a previsão de risco quando adicionada aos fatores de risco padrão e pode representar um valioso biomarcador de risco de DCV.¹³

Uma das evidências mais emblemáticas da aplicação clínica dos parâmetros de rigidez arterial na predição de risco de eventos CV foi publicada por Vlachopoulos, *et al.* em uma metanálise de 17 estudos longitudinais que avaliaram a VOP aórtica e acompanharam 15.877 indivíduos por uma média de 7,7 anos. Os autores demonstraram que, para cada aumento de 1m/s na VOP aórtica, havia um aumento de 14% nos eventos CV totais, de 15% na mortalidade CV e de 15% na mortalidade por todas as causas. A rigidez aórtica expressa como VOP aórtica demonstrou ser um forte preditor de eventos CV futuros e de mortalidade por todas as causas (Figura 3).¹⁴

Recentemente, Vasan *et al.* publicaram um estudo realizado com 6203 participantes do *Framingham Heart Study*, no qual buscaram correlacionar a VOP com a lesão de órgãos-alvo e a ocorrência de eventos CV futuros. Para cada desvio padrão de incremento na VOP, houve maior prevalência de lesão em órgãos-alvo (OR: 1,23 a 1,54; $p < 0,01$), ou seja, um aumento de 23 a 54% do risco de ocorrência de lesão em órgãos-alvo. No acompanhamento longitudinal, a presença de lesão de órgãos-alvo se associou a um risco 33% maior de DCV (IC 95%, 0-77%; $p < 0,05$). Estes achados sugerem que a presença de rigidez arterial elevada se associa à agressão a órgãos-alvo e pode mediar a evolução para eventos CV futuros.¹⁵

Mesmo na população idosa, a presença de rigidez arterial é capaz de auxiliar na predição de morbidade e mortalidade CV. No estudo PARTAGE, um aumento de 10% na amplificação da pressão de pulso do centro para a periferia foi associado a uma redução de 24% ($p < 0,0003$) na mortalidade total e de 17% ($p < 0,01$) nos principais eventos cardiovasculares. Esses achados sugerem que a presença de rigidez arterial demonstrada por redução na ampliação da pressão de pulso de artérias centrais a periféricas prediz fortemente a mortalidade e os eventos CV.¹⁶

Destaca-se que as principais diretrizes mundiais incorporaram a avaliação de rigidez arterial em suas recomendações para a estratificação de risco cardiovascular, como uma forma de identificar a presença subclínica de lesão em órgãos-alvo no acompanhamento dos pacientes (Tabela 1).³⁻⁵

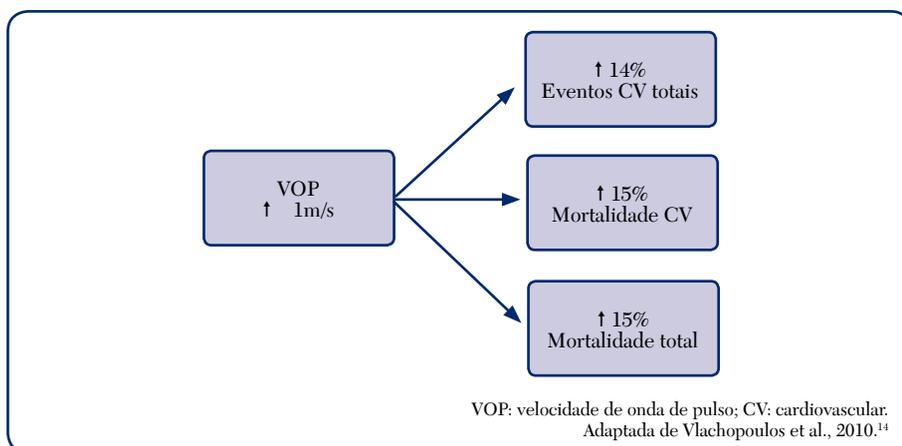


Figura 3. Risco de eventos cardiovasculares e mortalidade para cada aumento de 1m/s na VOP aórtica.

Tabela 1. Lesões em órgãos-alvo como objetivo do tratamento. Sensibilidade para mudanças com o tratamento, reprodutibilidade, tempo para alterações e valor prognóstico dos marcadores de lesão em órgãos mediados pela hipertensão.

LOA	Sensibilidade das mudanças	Reprodutibilidade	Tempo (para melhora)	Valor Prognóstico
HVE (ECG)	Baixa	Alta	Moderada (>6 meses)	Sim
HVE (ECO)	Moderada	Moderada	Moderada (>6 meses)	Sim
HVE (RMC)	Alta	Alta	Moderada (>6 meses)	Sem dados
TFG	Moderada	Alta	Muito lenta (anos)	Sim
Albuminúria	Alta	Moderada	Rápida (semanas a meses)	Moderado
EMIC	Muito baixa	Baixa	Lenta (>12 meses)	Não
VOP ^o	Alta	Baixa	Rápida (semanas a meses)	Dados limitados
ITB	Baixa	Moderada	Lenta (>12 meses)	Moderado

HVE: hipertrofia ventricular esquerda; TFG: taxa de filtração glomerular; EMIC: espessamento médio-intimal de carótidas; VOP: velocidade de onda de pulso; ITB: Índice tornozelo-braquial.

Adaptada de Williams, 2018.⁵

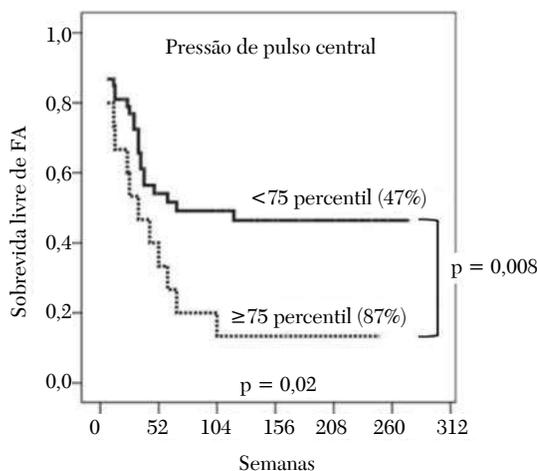
Impacto clínico em lesões de órgãos-alvo

O processo de envelhecimento vascular acelerado resulta no aumento da PASc e na precocidade das ondas refletidas da periferia. Adicionalmente, este processo de envelhecimento resulta em desaparecimento ou inversão do gradiente de rigidez arterial. Consequentemente, observa-se uma menor proteção da microcirculação da transmissão da pulsatilidade resultante da ejeção ventricular esquerda, resultando em agressão adicional aos órgãos-alvo da HAS.¹⁷

A HAS e o envelhecimento são dois fatores de risco importantes para a ocorrência de fibrilação atrial e ambos estão associados ao aumento da rigidez arterial, sugerindo uma possível relação entre a rigidez arterial e a fibrilação atrial. Sugere-se que a rigidez arterial contribua para o remodelamento atrial adverso, levando à incidência e persistência da fibrilação atrial, além de ser associada com a recorrência desta arritmia. Em um estudo com 853 pacientes, os autores encontraram a rigidez arterial como um forte preditor de fibrilação atrial futura em pacientes hipertensos, independentemente da idade, da pressão de pulso de 24 horas e do diâmetro do átrio esquerdo, sinalizando para uma perda do acoplamento ventrículo-arterial fisiológico.¹⁸ Em outro estudo, 68 pacientes portadores de fibrilação atrial submetidos a procedimento de ablação foram monitorados para a recorrência da arritmia nos meses 3, 6, 9, 12. Os pacientes com valores mais altos (\geq percentil 75) de pressão de pulso periférica e de pressão de pulso central apresentaram maiores taxas de recorrência da fibrilação atrial (todos $p < 0,05$) (Figura 4).¹⁹

A metanálise de Chow e Rabkin explorou a correlação entre a rigidez arterial e os índices ecocardiográficos de disfunção diastólica que configuram o diagnóstico de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp). A VOP carótida-femural foi significativamente correlacionada com a razão E/A ($r = -0,391$, IC 95% $-0,304$ a $-0,470$) e a razão E/e' ($r = 0,210$, IC 95% $-0,300$ a $0,116$), sugerindo um possível impacto da rigidez arterial no ventrículo esquerdo como um fator relacionado à ICFEp.²⁰

Outro fator determinante da rigidez arterial é o processo de envelhecimento biológico, informação que pode resultar em menor utilidade clínica na população idosa. Georgiopoulou *et al.* pesquisaram o papel da VOP e sua relação com a doença arterial coronariana e com a disfunção diastólica do ventrículo esquerdo em pacientes idosos de alto risco em comparação a um grupo controle de indivíduos mais jovens.²¹ O aumento da VOP se



FA: fibrilação atrial.

Fonte: Adaptada de Lau *et al.*, 2013.¹⁹

Figura 4. Sobrevida livre de fibrilação atrial após procedimento de ablação de acordo com a pressão de pulso central.

associou à presença de DAC [OR: 1,34; $p=0,02$], ao número de vasos coronarianos doentes (OR: 1,17; $p=0,029$) e à gravidade da DAC ($p=0,023$) em pacientes com menos de 65 anos de idade após o ajuste para FR tradicionais. Além disso, a VOP correlacionou-se à relação E/e' ($p=0,019$) e aumentou em 16% as chances de disfunção diastólica mais grave (OR: 1,16; $p=0,048$) em pacientes com idade inferior a 65 anos. Nenhum desses desfechos se correlacionou à VOP em idosos (>65 anos).

Na presença de infarto agudo lacunar, a rigidez arterial foi avaliada pela VOP tornozelo-braquial após uma semana e o seguimento dos pacientes persistiu por cinco anos. Pacientes com altos valores de VOP apresentaram maior risco de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico recorrente do que pacientes com baixos valores de VOP (28% vs. 15%, $p=0,08$). Em um modelo multivariado, a VOP elevada foi um preditor independente de AVC isquêmico recorrente após o ajuste para idade, sexo e pressão arterial (taxa de risco 2,35; intervalo de confiança de 95% - 1,02-5,70, $p=0,044$), ou seja, em pacientes com infarto agudo lacunar prévio, uma VOP mais elevada representou um risco duas vezes maior de novo AVC isquêmico futuro.²²

A insuficiência renal é uma complicação reconhecida da HAS que aumenta substancialmente a mortalidade dos pacientes por causas CV, notadamente daqueles com taxa de filtração glomerular abaixo de 60ml/min. A VOP tem sido reconhecida como um preditor de mortalidade em pacientes com insuficiência renal terminal. Sabidamente, a PA é um dos determinantes da VOP, por outro lado, a diminuição da PA pode atenuar a rigidez arterial.³⁻⁵ A ausência de redução da VOP em resposta à redução da PA em pacientes com insuficiência renal terminal resultou em aumento maior do que duas vezes na mortalidade por todas e causas e na mortalidade CV (risco relativo 2,59 [IC 95%; 1,51-4,43] e risco relativo, 2,35, [IC 95%; 1,23-4,41], respectivamente) (Figura 5).²³

Dessa forma, há evidências consistentes da importante relação dos diferentes parâmetros de rigidez arterial no contexto das lesões em órgãos-alvo da HAS.¹⁷

Impacto clínico na pré-hipertensão e no jovem

A sétima Diretriz Brasileira de Hipertensão³ incorporou o conceito de pré-hipertensão para os valores de pressão arterial entre 121-139/81-89mmHg. Reconhecidamente, este grupo de indivíduos apresenta risco aumentado de progressão para HAS e também apresenta maior risco de morbidade e mortalidade CV. Entretanto, há uma lacuna de conhecimento a respeito do uso de terapia farmacológica como estratégia de prevenção da hipertensão e também dos desfechos cardiovasculares. E há um papel para o uso dos parâmetros de rigidez arterial neste contexto como um elemento capaz de agregar informações que podem auxiliar o médico na tomada de decisão.³⁻⁵

Possivelmente, um dos mais importantes estudos sobre o uso da avaliação da rigidez arterial em pré-hipertensos tenha sido realizado por McEniery *et al.* no *Anglo-Cardiff Collaborative Trial*, no qual os autores avaliaram uma coorte de 10 mil voluntários. Havia uma expressiva sobreposição entre os valores da pressão arterial sistólica aórtica e braquial em homens e mulheres saudáveis (n = 5648). Mais de 70% dos indivíduos com PA braquial normal alta apresentavam pressões sistólicas aórticas em comum com indivíduos com hipertensão estágio 1. Além disso, mais de 30% dos homens e 10% das mulheres com pressão arterial braquial normal apresentavam pressões aórticas em comum com indivíduos com hipertensão em estágio 1 (Figura 6). As implicações clínicas destas informações são desafiadoras, já que indivíduos com pressões centrais elevadas podem apresentar pressões sistólicas braquiais abaixo dos limites atuais de tratamento.²⁴

Neste cenário, a hipertensão sistólica isolada (HSI) do jovem, uma entidade clínica descrita nos últimos anos, também ocupa papel de destaque já que suas implicações clínicas e as estratégias de abordagem destes indivíduos não estão completamente compreendidas.³⁻⁵ O *Dallas Heart*

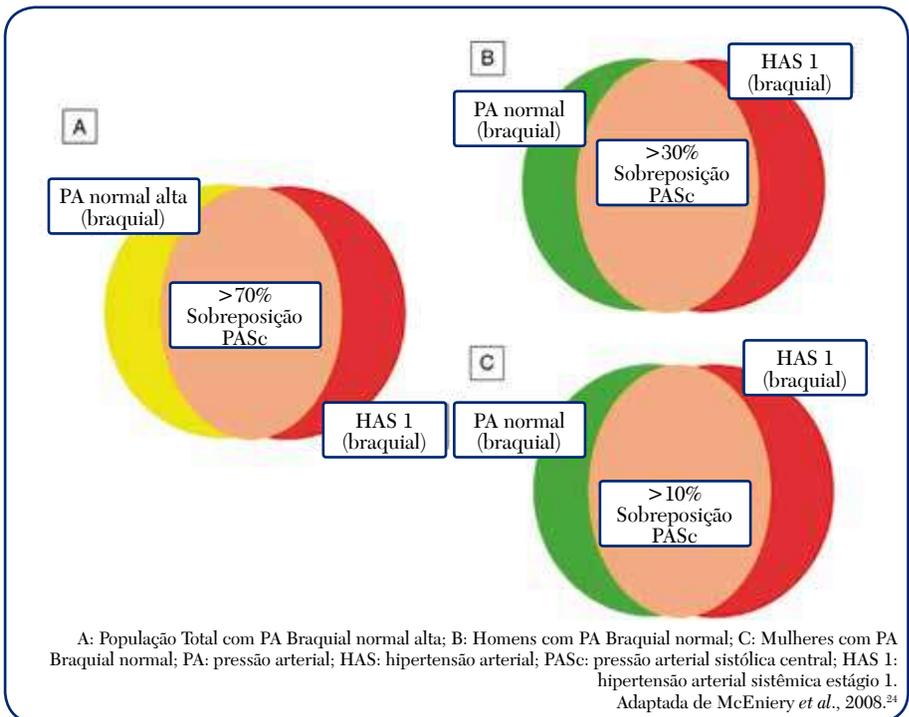


Figura 6. Sobreposição entre pressão sistólica central e braquial em voluntários saudáveis.

*Study*²⁵ investigou este grupo e as relações entre a rigidez arterial e o diâmetro da aorta. A VOP aórtica foi maior no grupo HSI em comparação aos grupos com a PA ideal, hipertensão diastólica isolada ou hipertensão sistó-diastólica ($6,3 \pm 0,3$ versus $4,3 \pm 0,1$; $4,4 \pm 0,4$ e $5,5 \pm 0,3$ m/s, respectivamente; todos $p < 0,05$), enquanto o tamanho da aorta foi semelhante entre os grupos (todos $p > 0,2$). Ou seja, os indivíduos com HSI apresentaram maior rigidez aórtica mesmo apresentando o mesmo diâmetro da aorta proximal em comparação aos outros grupos da PA, nos quais a VOP era mais baixa. No estudo HARVEST, foi demonstrado que em indivíduos jovens com HSI e PAsc elevada, 50% tornavam-se hipertensos em acompanhamento de 9,5 anos, ao passo que os portadores de HSI e PAsc normal tinham a mesma taxa de incidência de HAS que os normotensos.²⁶

No *Strong Heart Study*, indivíduos jovens com pré-hipertensão apresentavam anormalidades na estrutura e função cardíaca, além de evidências de maior rigidez arterial. A prevalência de pré-hipertensão foi de 35%, e esses jovens apresentavam maior massa e espessura do ventrículo esquerdo em comparação aos normotensos (0,78 vs 0,72cm e 0,29 vs 0,28cm; respectivamente), além de indicador de rigidez arterial expresso pela relação entre pressão de pulso/volume sistólico (1,15 versus 1,02 mmHg/mLxm²). Este estudo constatou que, apesar de serem jovens (entre 14 e 39 anos), os participantes com pré-hipertensão apresentavam evidências de lesão subclínica em órgãos-alvo com valor prognóstico adverso, incluindo hipertrofia ventricular esquerda e evidências de aumento da rigidez arterial.²⁷

Um dos aspectos mais intrigantes da inter-relação entre rigidez arterial e pré-hipertensão é o caráter bidirecional destas duas entidades. A presença de rigidez arterial aumentada em indivíduos com pré-hipertensão é um fator de risco para a progressão à HAS sustentada. Em contrapartida, a presença de níveis de PA compatíveis com pré-hipertensão é um determinante da agressão da parede das artérias elásticas que contribui para o enrijecimento destes vasos, resultando no processo de retroalimentação das duas entidades clínicas (R27, R28, R29, R30, R31, R32, R33).²⁸⁻³⁴

Pesquisadores de Denver, no Colorado, avaliaram 723 adolescentes e adultos jovens (de 10 a 23 anos) que foram estratificados em três grupos de acordo com o nível de pressão arterial (normotensos: 531, pré-hipertensos: 65, hipertensos: 127). Houve um aumento gradual do espessamento médio-intimal de carótida, da rigidez arterial e do índice de massa ventricular esquerda, bem como a diminuição da função diastólica da normotensão para pré-hipertensão e hipertensão. Os achados demonstram a relevância da pré-hipertensão e sua associação com a lesão subclínica em órgãos-alvo, mesmo em adolescentes e adultos jovens (Tabela 2).²⁵

Tabela 2. Presença de lesões em órgãos-alvo pela categoria de pressão arterial entre adolescentes e adultos jovens.

Variável	NT	PHT	HT
EMIC (comum)	0,50±0,09mm	0,51±0,10mm	0,53±0,10mm
VOP	5,75+0,92m/s	6,38±1,06m/s	7,12±1,25m/s
IMVE	32,8±8,9g/m ^{2,7}	35,9±9,8g/m ^{2,7}	40,7±11,2g/m ^{2,7}
Geometria normal	92,3%	92,3%	76,4%
Hipertrofia concêntrica	3,4%	3,1%	4,7%
Hipertrofia excêntrica	3,4%	4,6%	13,4%
Remodelamento concêntrico	0,8%	0,0%	5,5%

NT: normotensão; PHT: pré-hipertensão; HT: hipertensão; EMIC: espessamento médio-intimal de carótida; VOP: velocidade de onda de pulso; IMVE: índice de massa ventricular esquerda.

Adaptada de Drukteinis *et al.*, 2007.²⁷

Uma coorte de 4623 crianças em idade escolar de 6 a 15 anos foi acompanhada por 26 anos em áreas rurais da cidade de Hanzhong para avaliar a relação entre FR na infância e a rigidez arterial no longo prazo.³⁴ Foram realizadas três avaliações independentes da PAS (1987, 1989 e 1992), os participantes foram estudados em grupos com a mesma idade e sexo e as medidas da PA foram avaliadas em conjunto. Foi classificado como PA elevada o grupo com conjunto de três medidas da PA > percentil 75, e como PA normal, aqueles com as medidas < percentil 50. O grupo com PA elevada apresentou maior incidência de hipertensão (39,5vs. 18,0%; $p<0,01$) e maior VOP tornozelo-braquial ($1337,2 \pm 198,3$ vs. $1271,7 \pm 204,3$ cm/s; $p=0,028$) do que o grupo com PA normal. Foi encontrada uma correlação positiva entre a VOP tornozelo-braquial e a PAS na infância durante o acompanhamento.

Na população brasileira, o Estudo do Rio de Janeiro foi pioneiro em demonstrar a inter-relação entre pressão arterial na infância e uma maior rigidez arterial no adulto jovem.^{32,33} Acompanhando longitudinalmente um grupo de adolescentes, os pesquisadores observaram que adolescentes com PA \geq percentil 95 para idade, sexo e altura na infância e adolescência apresentavam maiores médias de peso, glicemia, PA sistólica, PA diastólica e VOP, além de menor média de HDL-colesterol 13 anos depois. Os resultados mostram a relação entre o percentil da PA na infância/adolescência com a distensibilidade arterial, avaliada pela VOP, em adultos jovens.³² Em outro trabalho do mesmo grupo,³³ foi observada uma correlação positiva e significativa da VOP com a pressão arterial sistólica, diastólica, pressão de pulso e pressão arterial média, índice de massa corporal e LDL-colesterol, e negativa com HDL-colesterol e adiponectina. Em modelo de regressão múltipla, apenas o sexo masculino e a pressão arterial média mantiveram uma correlação significativa com a VOP. Estes resultados sugerem que a medida da VOP pode ser um biomarcador útil para a identificação de lesão subclínica em órgãos-alvo, mesmo em faixas etárias mais jovens.

O outro lado desta inter-relação foi explorado pelos pesquisadores do ARIC Study²⁹ e do Baltimore Study³⁰. Esses estudos avaliaram prospectivamente a relação entre a elasticidade arterial e o desenvolvimento de HAS sustentada. No ARIC Study, uma coorte de 6992 homens e mulheres normotensos (de 45 a 64 anos) foi seguida por seis anos com a avaliação da PA, do início de fármacos anti-hipertensivos e da rigidez arterial a cada três anos. As taxas de incidência cumulativa de hipertensão ajustadas, do quartil mais alto ao mais baixo de elasticidade arterial (VOP), foram de 6,7%, 8,0%, 7,3% e 9,6%, respectivamente. Para cada redução de um desvio padrão na elasticidade arterial, aumentava-se em 15% o risco de hipertensão, independentemente dos fatores de risco estabelecidos para hipertensão e do nível de pressão arterial basal.²⁹

No Baltimore Study, no subgrupo de 306 indivíduos normotensos no início do estudo, a hipertensão se desenvolveu em 105 (34%) durante um acompanhamento médio de 4,3 anos. A VOP foi um preditor independente de hipertensão incidente, com 10% de aumento da incidência de hipertensão para cada 1m/s de acréscimo na VOP ($p=0,03$).³⁰

A coorte de Framingham também investigou o papel da rigidez arterial como preditor da incidência de hipertensão e a relação bidirecional entre estas duas condições, acompanhando 1759 participantes por sete anos. A maior VOP carótida-femoral foi associada a aumento da incidência de hipertensão (OR: 1,3 [IC 95%, 1,0-1,6] por 1 DP; $p=0,04$). Entretanto, a pressão arterial inicial não se associou de forma independente ao risco de enrijecimento aórtico progressivo.³¹

Em resumo, a pré-hipertensão é uma condição frequente na população e está associada à ocorrência de lesão subclínica de órgãos-alvo e à consequente evolução para eventos CV. Há uma relação bidirecional entre a pré-hipertensão e a rigidez arterial: por um lado, a presença de pré-hipertensão e de FR clássicos em crianças e adolescentes funciona como mecanismo de envelhecimento vascular, sendo precursora de morbidade e mortalidade precoces;

por outro, a presença de rigidez arterial pode ser um marcador de maior incidência de HAS. Essa associação sugere que a avaliação da rigidez arterial nos pré-hipertensos de risco CV global baixo a moderado é muito útil, por se tratar de uma população que hoje é frequentemente negligenciada em seu manejo clínico. O reconhecimento do envelhecimento vascular acelerado em populações jovens deve ser encarado como uma ferramenta preciosa por permitir a atuação precoce quando a DCV é potencialmente reversível. (Figura 1)^{2,28-34}

Perspectivas futuras

A evolução do conhecimento a respeito do EVA passa pela perspectiva do impacto clínico deste conhecimento para guiar o diagnóstico, a estratificação de risco e o tratamento dos pacientes hipertensos, modificando, desta forma, a evolução da HAS com redução do risco e das taxas de morbidade e mortalidade associadas a ela.

Um dos primeiros estudos que testou a utilização de parâmetros de rigidez arterial para guiar o tratamento anti-hipertensivo foi o *BP Guide Study*.^{35,36} Primeiramente os autores avaliaram a efetividade e segurança de guiar o ajuste de fármacos anti-hipertensivos utilizando como parâmetro a medida da PASC, em comparação com um grupo controle que era acompanhado com a medida padrão da PA braquial.³⁵ Após doze meses de acompanhamento, não houve diferenças entre os grupos no índice de massa do ventrículo esquerdo, pressão arterial ambulatorial de 24 horas, pressão arterial sistólica domiciliar ou rigidez aórtica (todos $p > 0,05$). Porém, no grupo de intervenção, houve uma diminuição gradual e significativa na dose diária de fármacos anti-hipertensivos, aos 3 meses ($p = 0,008$) e em cada visita subsequente (todos $p < 0,001$).

Posteriormente, o mesmo grupo avaliou também o impacto de guiar o tratamento anti-hipertensivo utilizando a PASC sobre a função do ventrículo esquerdo avaliada pela técnica de *strain*.³⁶ Mais uma vez, o tratamento guiado pela PA central permitiu a redução do número de fármacos, para um mesmo controle da PA, e não teve efeito adverso na função sistólica ou diastólica do VE. Não houve diferenças entre os grupos nos parâmetros da função diastólica do VE (velocidade e' ; $p = 0,27$), razão E/e' ($p = 0,60$) e parâmetros sistólicos: deformação longitudinal do VE ($p = 0,55$), deformação circunferencial ($p = 0,79$) e fração de ejeção ($p = 0,15$).

Em estudo de mundo real, 1740 indivíduos hipertensos com idade entre 30 e 70 anos, em tratamento com monoterapia e sem alcance das metas de PA ($> 140/90$ mmHg) foram randomizados para duas intervenções: o uso de combinação livre ou combinação fixa. O objetivo primário foi avaliar o percentual de pacientes com PAS aórtica central não controlada (definida como uma PAS central > 125 mmHg) no início do estudo. Os desfechos secundários foram a comparação da PA braquial e da PAC entre as classes de medicamentos na visita 2 (final do estudo, após 8 semanas) e a proporção de pacientes com PAS central não controlada no final do estudo. Na visita 1, 84,3% dos participantes apresentavam PASC > 125 mmHg, e entre esses os inibidores da ECA eram a classe mais eficiente em colocar os pacientes na meta. Após oito semanas (V2), 48% PASC dos participantes apresentavam PASC > 125 mmHg, sendo a combinação fixa em baixa dose mais eficiente em colocar os pacientes na meta.³⁷

Ainda acerca das perspectivas futuras, inclui-se o efeito diferencial de cada classe de fármacos sobre a pressão braquial, pressão central e a rigidez arterial – e a possibilidade de considerar estas particularidades na personalização do tratamento anti-hipertensivo. A partir dos resultados do estudo CAFE (R10),¹⁰ ficou claramente demonstrado que os fármacos têm efeitos diferentes sobre a pressão central e braquial, que resultam em desfechos clínicos diferentes, com a redução da pressão central resultando em maior proteção CV.

Conclusões

A incorporação das medidas de rigidez arterial aos escores de risco tradicionais e seu reconhecimento como um biomarcador de lesão subclínica de órgão-alvo melhoram significativamente a capacidade de predição de eventos CV. Seu uso futuro para guiar os alvos de pressão arterial, bem como a escolha da estratégia farmacológica, permitirão uma personalização da estratégia terapêutica com a melhora da estrutura da parede arterial e a efetiva redução do risco associado à hipertensão.

Referências

1. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, *et al.* Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(7): 636-46.
2. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: a tale of Eva and Adam in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension.* 2009; 54(1): 3-10.
3. Malachias MV. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão [Brazilian Guideline of Arterial Hypertension]. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107(3Supl.3):1-83
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018; 71(6):1269-24.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, *et al.* 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3021-04.
6. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, *et al.* Vascular aging and arterial stiffness. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 109(3): 253-8.
7. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, *et al.* Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart study. *Hypertension.* 2007; 50(1): 197-203.
8. Gomes MAM, Feitosa AM, Brandão MCB, *et al.* Augmentation index: novo preditor de risco cardiovascular [Augmentation index: a new predictor of cardiovascular risk]. *Rev Bras Hipertens.* 2006; 13(1): 63-4.
9. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, *et al.* The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation.* 2006; 114(25): 2850-70
10. Williams B, Lacy PS, Thom SM, *et al.* for the CAFE Steering Committee and Writing Committee. 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(9): 1213-25.
11. 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(1): 10-5.
12. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, *et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke.* 2003; 34(5): 1203-6.
13. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, *et al.* Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010; 121(4): 505-11.
14. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(13): 1318-27.
15. Vasan RS, Short MI, Niiranen TJ, *et al.* Interrelations between arterial stiffness, target organ damage, and cardiovascular disease outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(14): e012141.
16. Benetos A, Gautier S, Labat C, *et al.* Mortality and cardiovascular events are best predicted by low central/peripheral pulse pressure amplification but not by high blood pressure levels in elderly nursing home subjects: the PARTAGE (Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(16): 1503-11.
17. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, *et al.* Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int.* 2012; 82(4):388-400.
18. Cremer A, Lainé M, Papaioannou G, *et al.* Increased arterial stiffness is an independent predictor of atrial fibrillation in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2015; 33(10): 2150-5.
19. Lau DH, Middeldorp ME, Brooks AG, *et al.* Aortic stiffness in lone atrial fibrillation: a novel risk factor for arrhythmia recurrence. *PLoS One.* 2013; 8(10): e76776.
20. Chow B, Rabkin SW. The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systemic meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2015; 20(3): 291-303.
21. Georgiopoulos G, Papaioannou TG, Magkas N, *et al.* Age-dependent association of pulse wave velocity with coronary artery disease and myocardial aging in high-risk patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2019; 20(4): 201-9.
22. Saji N, Murotani K, Shimizu H, *et al.* Increased pulse wave velocity in patients with acute lacunar infarction doubled the risk of future ischemic stroke. *Hypertens Res.* 2017; 40(4): 371-5

23. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, *et al.* Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001; 103(7): 987-92.
24. McEniery CM, Yasmin, McDonnell B, *et al.* Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension*. 2008; 51(6): 1476-82.
25. Yano Y, Neeland IJ, Ayers C, *et al.* Hemodynamic and mechanical properties of the proximal aorta in young and middle-aged adults with isolated systolic hypertension: the Dallas Heart Study. *Hypertension*. 2017; 70(1): 158-65.
26. Saladini F, Santonastaso M, Mos L, *et al.* HARVEST Study Group: isolated systolic hypertension of young-to-middle-age individuals implies a relatively low risk of developing hypertension needing treatment when central blood pressure is low. *J Hypertens*. 2011; 29(7): 1311-9.
27. Drukteinis JS, Roman MJ, Fabsitz RR, *et al.* Cardiac and systemic hemodynamic characteristics of hypertension and prehypertension in adolescents and young adults: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2007; 115(2): 221-7.
28. Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, *et al.* Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011; 13(5): 332-42.
29. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, *et al.* Arterial stiffness and the development of hypertension: the ARIC study. *Hypertension*. 1999; 34(2): 201-6.
30. 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(14): 1377-83.
31. Kaess BM, Rong J, Larson MG, *et al.* Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012; 308(9): 875-81.
32. Pizzi OL, Brandão AA, Pozzan R, *et al.* Pulse wave velocity in young adults: study of Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97(1): 53-8.
33. Pizzi OL, Brandão AA, Pozzan R, *et al.* Pulse wave velocity, blood pressure and adipocytokines in young adults: the Rio de Janeiro study. *Arq Bras Cardiol* 2013; 100(1): 60-6.
34. Chu C, Dai Y, Mu J, *et al.* Associations of risk factors in childhood with arterial stiffness 26 years later: the Hanzhong adolescent hypertension cohort. *J Hypertens*. 2017; 35(Suppl 1): S10-S15.
35. Sharman JE, Marwick TH, Gilroy D, *et al.* Value of central blood pressure for Guiding Management of Hypertension Study Investigators. Randomized trial of guiding hypertension management using central aortic blood pressure compared with best-practice care: principal findings of the BP GUIDE study. *Hypertension*. 2013; 62(6): 1138-45.
36. Kosmala W, Marwick TH, Stanton T, *et al.* Guiding Hypertension Management Using Central Blood Pressure: effect of medication withdrawal on left ventricular function. *Am J Hypertens*. 2016; 29(3): 319-25.
37. Sharma RK, Verma M, Tiwari RM, *et al.* Prevalence and real-world assessment of central aortic blood pressure in adult patients with essential hypertension uncontrolled on single anti-hypertensive agents. *Indian Heart J*. 2018; 70 (Suppl 3): S213-S220

Tratamento não farmacológico e farmacológico do envelhecimento vascular

Non-pharmacological and pharmacological treatment of vascular aging

“A man is as old as his arteries.” – Thomas Sydenham (1624-1689)



Weimar Kunz Sebba Barroso

Professor Adjunto de Cardiologia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás. Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Goiás. Coordenador da Liga de Hipertensão Arterial, Universidade Federal de Goiás. Coordenador da Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial 2020. *Fellow Hypertension Unit - Barcelona University, Fellow European Society of Cardiology (FESC), Fellow European Society of Hypertension (FESH)*. <http://lattes.cnpq.br/6847019017274804> www.researchgate.net/profile/Weimar_Souza



Gilberto Campos Guimarães Filho

Liga de Hipertensão Arterial da Universidade Federal de Goiás – LHA/ UFG. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás – UFG.



Sayuri Inuzuka

Liga de Hipertensão Arterial da Universidade Federal de Goiás – LHA/ UFG. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás – UFG.



Adriana Camargo Oliveira

Liga de Hipertensão Arterial da Universidade Federal de Goiás – LHA/ UFG. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás – UFG.

Introdução

As doenças cardiovasculares (CV) são as principais causas de morbimortalidade nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, e o envelhecimento é o principal fator de risco para essas doenças.^{1,2} Além disso, tanto a rigidez arterial quanto a PA aumentam com o avanço da idade²⁻⁴ e são preditores independentes de eventos e de mortalidade CV.^{2,5,6}

A prevalência de hipertensão arterial (HAS) aumenta dramaticamente com o avanço da idade, afetando aproximadamente dois terços dos americanos com mais de 60 anos.^{1,2} A HAS também é altamente prevalente em populações com doença crônica, incluindo doença renal crônica (DRC) e diabetes *mellitus* (DM) tipo 2.^{2,7,8} Interessante considerar que estudos de base populacional indicam que essa é uma consequência evitável do envelhecimento, pois resulta de um estilo de vida industrializado.^{2,9,10}

Rigidez arterial e HAS estão dinamicamente interconectadas, com cada fator influenciando o outro de maneira bidirecional.¹¹ Embora a rigidez arterial tenha sido considerada uma complicação da HAS, há evidências crescentes de que o enrijecimento arterial pode preceder o aumento da pressão arterial sistólica (PAS) que, por sua vez, diminui a complacência arterial.^{2,11,12}

O aumento nos valores pressóricos tem íntima relação com as modificações estruturais do leito arterial, fisiológicas, resultantes do envelhecimento, e adquiridas, ambas com importante papel no desenvolvimento de doenças CV.¹³ Com o avanço da idade, as alterações na parede arterial contribuem para o que foi chamado de envelhecimento vascular e, em alguns indivíduos prematuramente afetados, de envelhecimento vascular precoce (EVA).^{14,15}

Dessa forma, o envelhecimento pode ser acelerado pela exposição excessiva a fatores mecânicos, químicos ou por uma falha dos mecanismos de reparo.¹⁶ Tais alterações podem ser vistas nos estudos histológicos que mostraram, de forma sutil, a distensibilidade das artérias distais sendo prejudicada pelo envelhecimento. Nas artérias elásticas centrais (aorta proximal e artéria carótida), ocorre um distúrbio extensivo à rede medial de fibra de elastina.¹⁷

Em 2008, Nilsson, *et al.* enumeraram vários componentes do EVA, incluindo arteriosclerose, aterosclerose e vasoconstrição excessiva, com sua expressão clínica: enrijecimento arterial, aumento da pressão de pulso central, espessamento médio-intimal da carótida, disfunção endotelial e aumento da resistência periférica total, respectivamente.¹⁴ A arteriosclerose, ou seja, o enrijecimento arterial, é a característica clínica mais evidente do processo de envelhecimento do sistema arterial, e sua mensuração já apresenta método científico bem definido, com aparelhos validados e valores de referência publicados.^{18,19} Em consequência, nos últimos anos, diversos estudos epidemiológicos demonstraram que os parâmetros centrais da PA e de rigidez arterial são preditores independentes dos principais desfechos cardiovasculares.²⁰⁻²²

A velocidade de onda de pulso (VOP), biomarcador do enrijecimento arterial, mede não apenas o dano arterial atual resultante da idade, os fatores de risco e a suscetibilidade intrínseca, mas também sua regressão e progressão.²³ Essas modificações podem ser associadas à presença de marcadores inflamatórios e de biomarcadores com fenômenos pró-aterogênicos, que participam da patogênese da lesão vascular.^{24,25} Sugere-se que estes marcadores estejam elevados em todos os estágios da HAS e que façam parte dos mecanismos de lesão vascular e aterosclerose, acelerando o processo de envelhecimento vascular, de ativação inflamatória e pró-aterogênico, o que contribuiria para o aumento dos desfechos CV (Figura 1).^{26,27}

As alterações que um medicamento produz na rigidez arterial podem ser independentes da pressão, quando afetam diretamente a parede arterial por meio do remodelamento da rede elástica e da fibra de colágeno, ou dependentes da pressão, quando ocorrem indiretamente pela redução da PA.²⁸

Com o objetivo de abordar os extremos (risco/doença x proteção) e tentar identificar

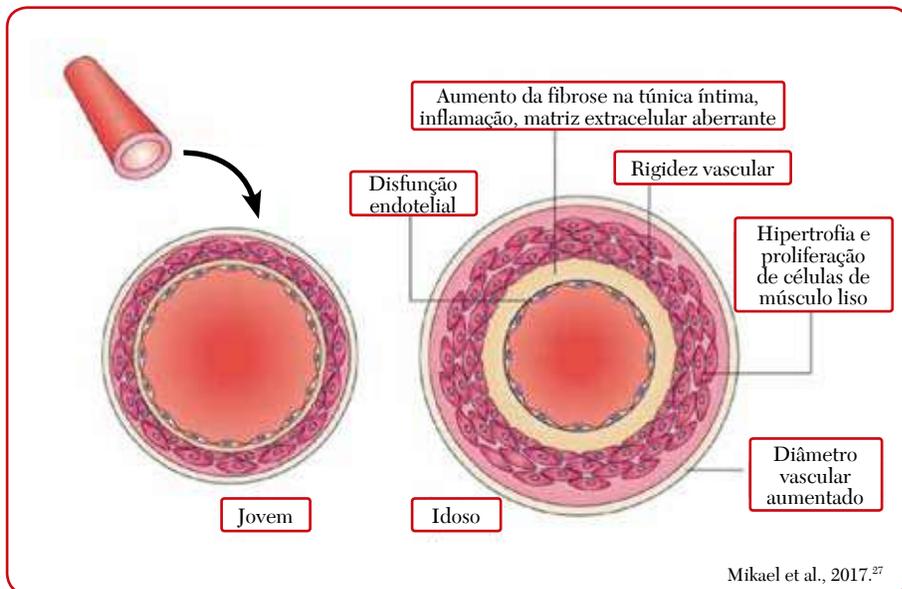


Figura 1. Fisiopatogênese do envelhecimento vascular.

novos alvos e drogas, o comitê de hipertensão da *The Lancet* utilizou um panorama do curso da vida para demonstrar que, a fim de melhorar ao máximo a trajetória de vida, os esforços preventivos devem se concentrar em vários fatores evitáveis como PA, lesão de órgãos subclínicos e eventos CV.²⁹ Foi de onde surgiu o conceito de “supernova”, muito bem definido por Laurent *et al.*²³, que mostram um grupo privilegiado de indivíduos com valores de VOP abaixo da média para idade e sexo mesmo quando expostos aos fatores de risco já evidenciados, exatamente o oposto de EVA (Figura 2).

Alternativas como a inserção das medidas de rigidez arterial na prática clínica, para avaliar o envelhecimento vascular, podem auxiliar na escolha das opções terapêuticas apropriadas, com estratégias de uso de medicamentos em monoterapia ou combinadas, assim como em associação com outros fármacos capazes de controlar não apenas a HAS, mas também as dislipidemias e disglucemias, e, dessa forma, por efeitos sinérgicos, reduzir ainda mais o risco residual e aumentar o nível de proteção cardiovascular.²

Embora, em geral, as intervenções mais eficazes na velocidade de onda carotídeo-femoral também demonstrem efeito de redução na PAS, existem exemplos em que a rigidez arterial é reduzida sem diminuir os valores pressóricos.³⁰ É importante notar, porém, que a maioria desses exemplos é oriunda de populações sem HAS. A rigidez arterial e a PA podem estar ainda mais interconectadas quando a PA já está elevada.²

Estratégias baseadas no estilo de vida para manter ou restaurar o envelhecimento arterial saudável

Nesta seção, estão em foco estratégias baseadas no estilo de vida (exercícios aeróbicos, perda de peso baseada em restrições calóricas e alterações na composição da dieta) com evidências de ensaios clínicos randomizados que demonstram uma redução na velocidade de onda de pulso carótida-femoral com ou sem alterações na PAS. O resumo das recomendações pode ser encontrado na Tabela 1.

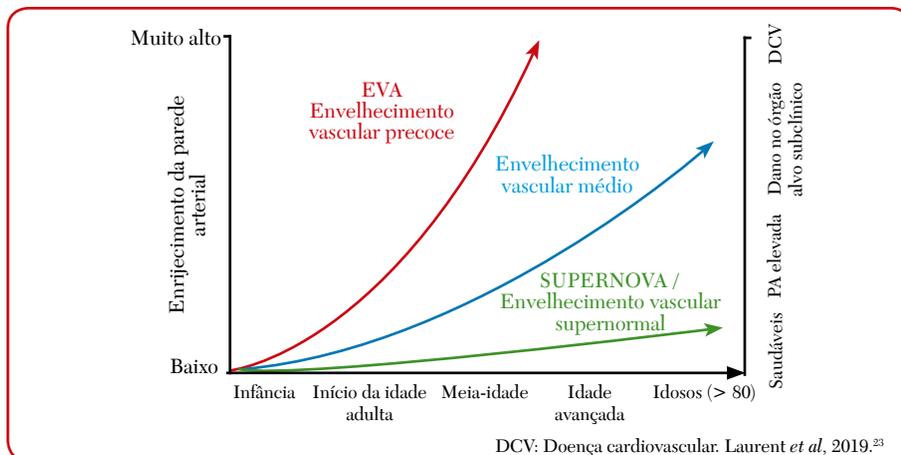


Figura 2. Curso de vida aplicado ao enrijecimento arterial.

Tabela 1. Resumo das estratégias baseadas no estilo de vida para manter ou restaurar o envelhecimento arterial saudável.

Estratégia de estilo de vida saudável	Efeitos	Evidências
 Exercício aeróbico	↓ ↔ Rigidez arterial ↔ Pressão arterial	
 Restrição de calorias/perda de peso	↓ Rigidez arterial ↓ Pressão arterial	
 Restrição de sódio na dieta	↓ Rigidez arterial ↓ Pressão arterial	
 Flavonoides	↓ Rigidez arterial ↔ Pressão arterial	
 Padrões dietéticos saudáveis / (DASH, Mediterrâneo)	↓ (?) Rigidez arterial ↓ Pressão arterial	

↓ representa uma redução; ↔ representa evidência fraca ou conflitante; (?) representa uma falta de dados disponíveis para o resultado indicado (para rigidez arterial, refere-se especificamente aos dados sobre a velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral). O símbolo humano representa evidência clínica e o número de símbolos reflete o peso semiquantitativo aproximado de evidência disponível para cada estratégia com base na revisão dos autores da literatura. Adaptada de Nowak *et al.*, 2018.²

Exercício aeróbico

O exercício aeróbico parece ser uma estratégia de saúde pública baseada em evidências para manter ou restaurar o envelhecimento arterial saudável no ambiente de envelhecimento saudável (não hipertensivo) e em algumas doenças associadas ao envelhecimento vascular acelerado.² Ocasionalmente, as melhorias na velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral parecem ser independentes de qualquer alteração na PA, particularmente em adultos de meia idade e idosos saudáveis livres de HAS.²

É importante notar que, ao contrário do exercício aeróbico, o treinamento resistido não parece reduzir a rigidez arterial,^{2,31} e o treinamento resistido intensivo com exercícios realizados sem atividades complementares de exercícios aeróbicos pode realmente aumentar a velocidade da onda de pulso em indivíduos jovens saudáveis.^{2,32}

Perda de peso e consumo total de energia

A perda de peso baseada em restrições calóricas também é eficaz para reduzir a velocidade da onda de pulso quando associada a outras intervenções no estilo de vida.² A redução de peso baseada em restrição calórica administrada em adultos de meia idade e idosos saudáveis com sobrepeso e obesos reduziu significativamente a VOP.^{2,33-35} A perda de peso por meio de uma dieta com restrição energética e exercício reduziu a velocidade da onda de pulso e diminuiu ligeiramente a PAS em adultos jovens com sobrepeso e obesos.^{2,36} A perda de peso baseada em restrição calórica em conjunto com a DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) reduziu a VOP e a PAS em adultos com sobrepeso e obesos e com PAS moderadamente elevada.^{2,37}

As intervenções para perda de peso baseadas em restrição calórica têm um efeito consistente na redução da velocidade da onda de pulso e da PAS e devem ser consideradas como uma importante estratégia baseada no estilo de vida para restaurar ou manter o envelhecimento arterial saudável em adultos com sobrepeso e obesos.²

No entanto, a adesão a intervenções de perda de peso baseadas em restrição calórica em estudos de longo prazo e a manutenção da perda de peso são grandes desafios.³⁸ Melhorias no *status* do envelhecimento arterial podem ser mediadas, em parte, pela modificação de componentes da dieta, como a restrição do sódio, ou pela implementação de um programa de estilo de vida combinado com exercícios. Mais evidências são necessárias sobre a eficácia dessa estratégia em situações específicas de envelhecimento cardiovascular acelerado, como a doença renal crônica.²

Componentes da dieta e padrões alimentares

• Restrição de sódio

A VOP foi substancialmente mais baixa em adultos de meia idade/idosos que praticavam restrição alimentar de sódio.^{2,39} A eficácia dessa intervenção para restaurar o envelhecimento arterial é confirmada por evidências de que a restrição alimentar de sódio melhora rapidamente a complacência da artéria carótida, outro índice de rigidez arterial, em adultos de meia idade/idosos com PAS moderadamente elevada.^{2,40}

As evidências sobre o efeito da suplementação de potássio sobre a VOP em adultos saudáveis são variadas,^{41,42} e as interações da ingestão alimentar de sódio e potássio na VOP requerem pesquisas adicionais.²

• Flavonoides

Os flavonoides são encontrados em abundância em frutas cítricas, grãos, azeite, chá e vinho tinto.^{2,43} As isoflavonas são uma classe de flavonoides, encontrada com mais frequência em leguminosas, incluindo a soja.^{2,44}

A administração de isoflavonas ou seus metabólitos reduziu a VOP em homens saudáveis de meia idade/idosos e mulheres na pós-menopausa com ou sem alteração da PAS.^{2,45,46} Flavononas, flavonóis e antocianinas são outras classes de flavonoides com evidências de redução da VOP.^{2,43} O suco de toranja contém grande quantidade de flavononas e reduziu a VOP sem diminuir a PAS em mulheres na pós-menopausa com circunferência abdominal aumentada.^{2,46} Da mesma forma, os flavonóis encontrados no cacau reduziram a VOP em homens saudáveis de meia idade/idosos;^{2,47} em jovens adultos saudáveis^{2,48} e em mulheres na pós-menopausa com

diabetes *mellitus* tipo 2^{2,49}, juntamente com possíveis reduções na PAS. Finalmente, o suco de *cranberry* com antocianinas e polifenóis reduziu a VOP sem alterar a PAS em adultos com meia idade/idosos com doença arterial coronariana.^{2,50} Assim, existem evidências de que os flavonoides podem reduzir a VOP com ou sem alterações na PAS. Notavelmente, reações adversas são raras e os flavonoides parecem ter um registro de segurança excepcional.^{2,43}

• Padrões alimentares

Em uma coorte longitudinal seguida por 27 anos, a ingestão de vegetais na infância e o consumo persistente de frutas e vegetais durante o período do estudo foram associados de forma independente à menor VOP na idade adulta.^{2,51}

Em ensaios que implementaram padrões alimentares, incluindo DASH, dieta mediterrânea e alta ingestão de frutas e vegetais, a PA foi também significativamente reduzida.^{2,52}

• Tabagismo

O tabagismo é um importante fator de risco cardiovascular modificável e os mecanismos fisiopatológicos nele envolvidos podem incluir o aumento da rigidez arterial.⁵³

Estudo realizado com 544 participantes hipertensos, em 2007, demonstrou que o tabagismo crônico está associado a um aumento da rigidez aórtica e à reflexão das ondas e que tais efeitos são reversíveis com cessação do tabagismo, embora possa demorar mais de uma década para tais indivíduos atingirem níveis de não fumantes.⁵³ A alta rigidez aórtica e a reflexão das ondas observadas no tabagismo crônico pode ser um dos mecanismos subjacentes ao aumento dos eventos observados em pacientes hipertensos.⁵³ Portanto, considerando a utilidade prognóstica, independentemente da rigidez arterial, na população hipertensa, a avaliação pode não apenas identificar pacientes hipertensos com maior risco cardiovascular, mas também ser usada para monitorar a saúde arterial daqueles que cessaram o tabagismo.⁵³

Vlachopoulos *et al.* demonstraram, em 2016, que a utilização de cigarros eletrônicos por períodos acima de 30 minutos induz um efeito desfavorável na rigidez aórtica semelhante ao hábito de fumar tabaco. A influência do fumo do cigarro eletrônico por mais de cinco minutos na rigidez aórtica não é tão rápida (efeito de pico aos 15 minutos) e é menos potente em comparação com o efeito do hábito de fumar tabaco.⁵⁴

Estratégias farmacológicas para manter ou restaurar o HVA

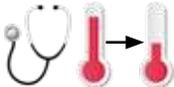
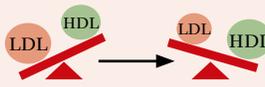
Até o momento não existem evidências suficientes para suportar a hipótese de que a utilização da redução da VOP com o objetivo de tratamento produziria a redução adicional dos principais eventos CV, mas um corpo crescente de evidências mostra que indivíduos com redução da VOP, não tratados ou após tratamento para várias doenças crônicas, reduziram o risco de eventos CV.²³

Em indivíduos normotensos e normoglicêmicos com EVA, não há evidências, até o momento, que justifiquem a utilização das drogas anti-hipertensivas ou de hipoglicemiantes orais com o objetivo de reduzir a VOP.²⁶ As opções nesses casos, baseadas em evidências, limitam-se, até o momento, às mudanças no estilo de vida, essenciais para a melhoria dos parâmetros hemodinâmicos centrais.^{23,29} Entretanto, inúmeros agentes farmacológicos representam estratégias potenciais para manter ou restaurar o envelhecimento arterial saudável.²

As evidências apresentadas a seguir abordam o benefício das intervenções em nível celular e molecular para controlar ou prevenir danos no leito arterial.

As Tabelas 2 e 3 apresentam o resumo das recomendações farmacológicas para manter o envelhecimento arterial saudável.

Tabela 2. Resumo das recomendações farmacológicas para manutenção ou restauração do envelhecimento arterial saudável.

Estratégia farmacológica	Efeitos	Evidências
Agentes hipertensivos 	↓ Rigidez arterial ↓ Pressão arterial	
Estatinas 	↓ Rigidez arterial ↔ Pressão arterial	
Inibidores de mTOR 	↓ Rigidez arterial ↔ Pressão arterial	
Ativadores de AMPK 	↓ Rigidez arterial ↓ Pressão arterial	
Ativadores de sirtuína 	↓ Rigidez arterial ↓ ↔ Pressão arterial	
Terapias com inibidores de citocina anti-pró-inflamatória 	↓ Rigidez arterial ↔ Pressão arterial	
Ativação de PPAR-gama 	(?) Rigidez arterial ↔ Pressão arterial	
Agentes antifibróticos 	(?) Rigidez arterial ↔ Pressão arterial	

Efeitos: ↓ representa uma redução; ↔ representa evidência fraca ou conflitante; (?) representa uma falta de dados disponíveis para o resultado indicado (para rigidez arterial, refere-se especificamente aos dados sobre a velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral).

Evidência: os símbolos humano e do rato representam evidência clínica e pré-clínica, respectivamente, e o número de símbolos reflete o peso semiquantitativo aproximado de evidência disponível para cada estratégia, com base na revisão da literatura dos autores. Para detalhes, consulte referências / discussão no texto.

AMPK: proteína quinase ativada por AMP; HDL: lipoproteína de alta densidade; IL-1β: interleucina-1β; LDL: lipoproteína de baixa densidade; mTOR: alvo de rapamicina em mamíferos; PPAR gama: receptor ativado por proliferador de peroxissomo gama; SAC: composto de ativação de sirtuína; TNFα: fator de necrose tumoral-α.

Adaptada de Nowak *et al.*, 2018.²

Agentes anti-hipertensivos e redução da pressão arterial

Ensaio que avaliaram o efeito de agentes anti-hipertensivos na VOP foram realizados principalmente em indivíduos com HAS, embora evidências adicionais tenham sido fornecidas por alguns estudos realizados em voluntários saudáveis.^{2,55} No geral, a maioria dos agentes anti-hipertensivos, incluindo vasodilatadores,^{2,56} β-bloqueadores,^{2,57,58} bloqueadores de canais de cálcio,^{2,59,60} diuréticos,^{2,61} inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA),^{2,62-64} parecem ter algum efeito na VOP, com a melhor evidência de longo prazo existente para inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores de receptores da angiotensina.²

Os β-bloqueadores podem ser menos úteis porque a redução da frequência cardíaca (FC) pode aumentar a pressão de pulso e a pressão central.^{2,65} A espironolactona também reduziu significativamente a VOP em pacientes com DRC de estágio 2 a 3 já em uso de IECA ou BRA.^{2,66}

Tabela 3. Efeitos dos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos sobre a rigidez arterial, microvasculatura, disfunção endotelial e remodelamento.

Intervenção	Expansibilidade de grandes artérias	Função endotelial de artérias condutoras	Função (endotelial) microvascular	Remodelação microvascular
Intervenções não farmacológicas				
Atividade física	+*	+*	+*	‡
Perda de peso	+*	+*	+†	+†
Desnervação renal	+*	+*	‡	‡
Intervenções farmacológicas				
Bloqueadores do sistema renina-angiotensina	+*	+*	+†	+†
Antagonista da aldosterona	+†	+†	↔†	↔†
Diuréticos tiazídicos	↔†	↔*	↔†	↔†
Bloqueadores do canal de cálcio	+†	↔/+*	+†	+†
β-bloqueadores	↔/+*	+*	↔†	↔†
Agonistas de GLP-1	+*	↔*	↔/+*	‡
Inibidores de DPP-4	+*	↔*	↔*	‡
Inibidores de SGLT-2	+*	+*	‡	‡

A expansibilidade das grandes artérias maiores é equivalente à menor rigidez das grandes artérias. + indica efeito positivo; -, efeito negativo; ↔, sem efeito; DPP-4: dipeptidil peptidase; GLP: peptídeo tipo glucagon e SGLT: cotransportador de sódio-glicose. *Evidência de metanálise ou de diversos estudos clínicos randomizados. † Evidência de número menor de estudos clínicos randomizados ou não. ‡ Evidência muito limitada/inexistente.

Adaptada de Climie *et al.*, 2019.¹⁰⁰

No entanto, apesar dos benefícios bem conhecidos das terapias anti-hipertensivas, a adesão costuma ser subótima, principalmente entre adultos mais idosos com múltiplas comorbidades, e as interações medicamentosas aumentam o risco de efeitos adversos com o avanço da idade.^{2,67}

1. Inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona (SRRA)

Estudos observaram que IECA e BRA são mais eficazes do que outras classes anti-hipertensivas na redução da rigidez arterial e, quando comparados, IECA x BRA, não houve diferença em relação à redução da VOP e *augmentation index*.^{65,69} Razões para tal fenômeno residem na ação positiva desses fármacos, impedindo o efeito proliferativo pressórico e pró-fibrótico do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRRA), como a rotatividade do sistema da matriz extracelular na parede arterial propriamente dita, que leva a uma mudança nas propriedades do vaso, assim como o conhecimento da atividade da rapamicina (conexão do sistema rapamicina-renina-angiotensina) na produção de espécies de oxigênio radical e função mitocondrial, que gera o efeito protetor do inibidor do SRRA.⁷⁰

As seguintes evidências surgiram a partir dos estudos com a inibição do SRRA: (1) a regressão da hipertrofia aórtica é atribuída apenas à redução da PA, enquanto reduções no conteúdo de colágeno da parede arterial ocorrem independentemente da diminuição da PA; (2) o conteúdo de colágeno da parede aórtica é reduzido pelo bloqueio de AT I ou dos receptores mineralocorticoides, mas não da bradicinina; (3) o bloqueio do receptor mineralocorticoide

ocorre associado à rigidez da parede arterial reduzida, independentemente da PA e/ou de alterações da parede com o estresse.⁷¹⁻⁷³

Uma meta-análise desses estudos relatou que, após o ajuste nas alterações da PA média, nas alterações da frequência cardíaca e nos fatores de risco, a VOP ajustada diminuiu mais com as drogas que bloqueiam o SRRRA, sugerindo a superioridade dessa classe na preservação das propriedades fisiológicas das artérias ou na reversão do dano estabelecido, em comparação com as outras classes anti-hipertensivas.⁷⁴

Uma série de estudos também mostrou a capacidade dos bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina (BRA) de melhorar as propriedades da parede arterial, como a rigidez e a pressão de pulso, durante o tratamento de longo prazo, em parte independente da ação na PA.⁷⁵⁻⁷⁷

2. Antagonista dos canais de cálcio (ACC)

Bloqueadores dos canais de cálcio também reduzem a VOP e os reflexos das ondas, mas em menor grau do que BRA e IECA. Estudos mostraram a redução da PA central mais do que a periférica, o que amplificou a pressão de pulso e reduziu o *augmentation index* e a VOP, exibindo assim seu efeito desmistificador.^{78,79}

3. Betabloqueadores

Ensaio clínico vêm demonstrando a eficácia dos betabloqueadores apenas num sub-grupo específico e sua inferioridade na prevenção de doenças CV, por não influenciarem na redução da PA central, especialmente nos pacientes com maior idade.⁷⁹⁻⁸¹

O mecanismo sugerido derivado do estudo CAFE foi a bradicardia induzida pelo betabloqueador, que pode resultar no aumento da duração da ejeção sistólica e levar ao aumento da pressão aórtica devido à pressão refletida, chegando mais cedo na fase sistólica. Além disso, pode resultar no aumento da magnitude da onda de reflexão, devido ao aumento da resistência vascular periférica.⁷⁹

Apesar de as evidências recentes que sugerem a inferioridade dos betabloqueadores parecerem convincentes, deve-se notar que a maioria dos estudos que demonstram tal inferioridade foi feita com atenolol.⁸²

Em um estudo retrospectivo, Polónia *et al.* constataram que os betabloqueadores com ação vasodilatadora, como o nebivolol, reduziram a PA sistólica e as reflexões de onda mais do que o atenolol. Os betabloqueadores com ação vasodilatadora mostraram um efeito favorável nos índices de PA central em comparação com outros anti-hipertensivos.⁸³

4. Nitratos

Os nitratos também foram estudados a esse respeito. Como drogas vasodilatadoras, eles influenciam o músculo liso das células de grandes artérias, o que pode levar à desmistificação arterial. Apesar de não influenciar a VOP, portanto, com efeito mínimo na rigidez arterial, reduziram a pressão sistólica central e a pressão de pulso, mostrando ser uma opção terapêutica na HAS isolada.⁸⁴

5. Diuréticos

Os diuréticos parecem não ter efeito benéfico na hemodinâmica pulsátil.⁸⁵

6. Metformina

A metformina promove a ativação endotelial da NO sintase, ativando a AMPK no endotélio,^{2,86} inibe adicionalmente a sinalização do fator nuclear κ B e diminui a inflamação.^{2,87} A metformina também pode modificar a rigidez arterial e diminuir a PA, promovendo a perda de peso.^{2,88}

7. Inibidores de SGLT2 e análogos do GLP-1

O cotransportador de sódio-glicose-2 (SGLT2) e os análogos do GLP-1 são medicamentos antidiabéticos com capacidade de diminuir os níveis plasmáticos de glicose, a PA, o peso, a rigidez vascular e consequentemente, os desfechos CV.⁸⁹

Vários estudos mostraram o efeito benéfico dos inibidores de SGLT2 na rigidez arterial, por meio da redução do estresse oxidativo agudo e da ação anti-inflamatória, levando à maior biodisponibilidade de NO na parede arterial e à posterior melhora da reatividade microvascular, além do efeito benéfico nas células do músculo liso vascular, agindo, portanto, na melhora da proteção cardiovascular.⁹⁰⁻⁹³

8. Estatinas

Estudos recentes explorando o efeito das estatinas na melhora da rigidez arterial demonstraram resultados contraditórios: por desenvolverem efeitos de atividades anti-inflamatória, antioxidante (aumentando a óxido nítrico sintetase endotelial e reduzindo o estresse oxidativo) e suprimirem a atividade neural simpática. As estatinas poderiam atuar na redução da rigidez arterial e consequentemente nos desfechos CV.^{94,95}

Na metanálise realizada por Upala *et al.*, a terapia de curto prazo com estatinas produziu um efeito favorável na melhora da rigidez arterial em comparação com o placebo.⁹⁶

Estudos relataram reduções consistentemente significativas na VOP, geralmente sem alterar o PAS. A combinação de estatina e BRA também reduziu a VOP em homens saudáveis de meia idade. No geral, as estatinas parecem eficazes na redução da VOP sem alterar o PAS em adultos de meia idade/idosos.²

9. Antiplaquetários

O tratamento com aspirina em baixa dose foi estabelecido como uma ferramenta terapêutica para prevenção secundária, contudo o papel da aspirina na prevenção primária permanece controverso.⁹⁷ Em estudo conduzido com 30 participantes com HAS estágio I, Pietri *et al.* encontraram um efeito favorável da dose baixa de aspirina (160 mg/dia por duas semanas) na rigidez aórtica em pacientes hipertensos.⁹⁸

Em estudo randomizado, publicado em 2019, comparando os efeitos do ticagrelor *versus* o clopidogrel na rigidez aórtica em 117 pacientes com doença arterial coronariana, foi possível observar que o ticagrelor diminuiu a VOP por 24 horas após a dose de ataque de 180 mg e um mês após intervenção coronária percutânea em comparação com o clopidogrel. Considerando que a rigidez da aorta é um preditor independente de eventos CV, esse achado pode ter implicações clínicas em relação ao efeito benéfico do ticagrelor, entretanto, há que se considerar o aumento no risco de sangramento.⁹⁹

10 - Inibidores de mTOR, ativadores de AMPK e ativadores de sirtuínas: ativação do receptor- γ por proliferador de peroxissoma e agentes antifibróticos

Agentes adicionais que modulam a regulação funcional da rigidez arterial são a rapamicina, que ativa a AMPK arterial e diminui o estresse oxidativo, e o resveratrol, que aumenta a atividade endotelial da NO sintase, reduz a geração de superóxido pelas NAD (P) H oxidases e reduz a inflamação mediada por fator nuclear κ B e estresse oxidativo.²

São necessárias mais pesquisas sobre os mecanismos subjacentes pelos quais o precursor de NAD⁺ pode reduzir a PA e a rigidez aórtica, mas a ativação da sirtuina-1 pode estar envolvida. As terapias com citocinas anti-inflamatórias provavelmente diminuem a rigidez arterial por efeitos anti-inflamatórios, e a ativação do receptor γ ativado pelo proliferador de peroxissoma também reduz os marcadores circulantes da inflamação. Os agentes

farmacológicos podem também atingir os componentes estruturais da rigidez arterial, em particular os agentes antifibróticos. A rapamicina diminui também os produtos finais de colágeno e a glicação avançada na aorta, sugerindo a redução da ligação de colágeno por produtos finais de glicação avançada.²

Conclusão

Estratégias de tratamento farmacêutico que visam a desaceleração do envelhecimento vascular muito antes das manifestações clínicas da doença seriam benéficas, especialmente em pessoas com forte histórico familiar de eventos CV, e precisam ser confirmadas por estudos longitudinais.

Estudos futuros devem focar nos benefícios potenciais da redução da pressão de pulso e da rigidez aórtica com potenciais fatores de risco para o desenvolvimento das doenças CV.

Referências

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135(10): e146-e603.
2. Nowak KL, Rossman MJ, Chonchol M, *et al.* Strategies for achieving healthy vascular aging. *Hypertension.* 2018; 71(3): 389-402.
3. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, *et al.* Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation.* 1983; 68(1): 50-8.
4. McEniery C.M., Yasmin, Maki-Petaja KM, *et al.* The impact of cardiovascular risk factors on aortic stiffness and wave reflections depends on age: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT III). *Hypertension.* 2010; 56(4): 591-7.
5. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, *et al.* Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(7): 636-46.
6. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, *et al.* Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2012; 60(2): 556-62.
7. Becker GJ, Wheeler DC, De Zeeuw, D, *et al.* Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) blood pressure work group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney International Supplements.* 2012; 2(5): 337-414.
8. Colosia AD, Palencia R, Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013; 6: 327-38.
9. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, *et al.* Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation.* 1985; 71(2): 202-10.
10. Oliver WJ, Cohen EL, Neel JV. Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians: a “no-salt” culture. *Circulation.* 1975; 52(1): 146-51.
11. Glasser SP, Arnett DK. Vascular stiffness and the “chicken-or-the-egg” question. *Hypertension.* 2008; 51(2): 177-8.
12. Mitchell, GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol (1985).* 2008; 105(5): 1652-60.
13. Kario K, Kanegae H, Oikawa T, *et al.* Hypertension is predicted by both large and small artery disease. *Hypertension.* 2019; 73(1): 75-83.
14. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. *J Hypertens.* 2008; 26(6): 1049-57.
15. Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, *et al.* Early vascular ageing (EVA): definitions and clinical applicability. *Curr Hypertens Rev.* 2017; 13(1): 8-15.
16. Papakatsika S, Stabouli S, Antza C, *et al.* Early vascular aging: a new target for hypertension treatment. *Curr Pharm Des.* 2016; 22(1): 122-6.
17. Cunha PG, Cotter J, Oliveira P, *et al.* Pulse wave velocity distribution in a cohort study: from arterial stiffness to early vascular aging. *J Hypertens.* 2015; 33(7): 1438-45.
18. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, *et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006; 27(21): 2588-605.

19. Reference values for arterial stiffness⁷ collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J.* 2010; 31(19): 2338-50.
20. 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(1): 10-5.
21. 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(5): 1236-41.
22. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, *et al.* Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010; 121(4): 505-11.
23. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, *et al.* Concept of extremes in vascular aging. *Hypertension.* 2019; 74(2): 218-28.
24. Nigam A, Mitchell GF, Lambert J, *et al.* Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2003; 92(4): 395-9.
25. Tsioufis C, Dimitriadis K, Selima M, *et al.* Low-grade inflammation and hypoadiponectinaemia have an additive detrimental effect on aortic stiffness in essential hypertensive patients. *Eur Heart J.* 2007; 28(9): 1162-9.
26. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, *et al.* Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2015; 66(3): 698-722.
27. Mikael LR, Paiva AMG, Gomes MM, *et al.* Vascular aging and arterial stiffness. *Arq Bras Cardiol.* 2017; 109(3): 253-8.
28. Wysong CS, Bradley HA, Volmink J, *et al.* Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1(1): CD002003.
29. Olsen MH, Angell SY, Asma S, *et al.* A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet.* 2016; 388(10060): 2665-12.
30. Ecobici MC, Stoicescu, C. Arterial stiffness and hypertension: which comes first? *Maedica (Buchar).* 2017; 12(3): 184-190.
31. Miyachi M. Effects of resistance training on arterial stiffness: a meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2013; 47(6): 393-6.
32. Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Anton MM, *et al.* Effects of high intensity resistance training on arterial stiffness and wave reflection in women. *Am J Hypertens.* 2005; 18(7): 930-4.
33. Dengo AL, Dennis EA, Orr JS, *et al.* Arterial destiffening with weight loss in overweight and obese middle-aged and older adults. *Hypertension.* 2010; 55(4): 855-61.
34. Keogh JB, Brinkworth GD, Noakes M, *et al.* Effects of weight loss from a very-low-carbohydrate diet on endothelial function and markers of cardiovascular disease risk in subjects with abdominal obesity. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(3): 567-76.
35. Clifton PM, Keogh JB, Foster PR, *et al.* Effect of weight loss on inflammatory and endothelial markers and FMD using two low-fat diets. *Int J Obes (Lond).* 2005; 29(12): 1445-51.
36. Cooper JN, Buchanich JM, Youk A, *et al.* Reductions in arterial stiffness with weight loss in overweight and obese young adults: potential mechanisms. *Atherosclerosis.* 2012; 223(2): 485-90.
37. Blumenthal JA, Babyak MA, Hinderliter A, *et al.* Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure: the ENCORE study. *Arch Intern Med.* 2010; 170(2): 126-35.
38. Varkevisser RDM, van Stralen MM, Kroeze W, *et al.* Determinants of weight loss maintenance: a systematic review. *Obes Rev.* 2019; 20(2): 171-211.
39. Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, *et al.* Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis.* 1986; 6(2): 166-9.
40. Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, *et al.* Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension.* 2004; 44(1): 35-41.
41. He FJ, Marciniak M, Carney C, *et al.* Effects of potassium chloride and potassium bicarbonate on endothelial function, cardiovascular risk factors, and bone turnover in mild hypertensives. *Hypertension.* 2010; 55(3): 681-8.
42. Matthesen SK, Larsen T, Vase H, *et al.* Effect of potassium supplementation on renal tubular function, ambulatory blood pressure and pulse wave velocity in healthy humans. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012; 72(1): 78-86.
43. Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev.* 2000; 52(4): 673-751.
44. Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod.* 2000; 63(7): 1035-42.

45. Nestel P, Fujii A, Zhang L. An isoflavone metabolite reduces arterial stiffness and blood pressure in overweight men and postmenopausal women. *Atherosclerosis*. 2007; 192(1): 184-9.
46. Habauzit V, Verny MA, Milenkovic D, *et al*. Flavanones protect from arterial stiffness in postmenopausal women consuming grapefruit juice for 6 mo: a randomized, controlled, crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2015; 102(1): 66-74.
47. Heiss C, Sansone R, Karimi H, *et al*. Impact of cocoa flavanol intake on age-dependent vascular stiffness in healthy men: a randomized, controlled, double-masked trial. *Age (Dordr)*. 2015; 37(3): 9794-9.
48. Grassi D, Desideri G, Necozione S, *et al*. Cocoa consumption dose-dependently improves flow-mediated dilation and arterial stiffness decreasing blood pressure in healthy individuals. *J Hypertens*. 2015; 33(2): 294-303.
49. Curtis PJ, Potter J, Kroon PA, *et al*. Vascular function and atherosclerosis progression after 1 y of flavonoid intake in statin-treated postmenopausal women with type 2 diabetes: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97(5): 936-42.
50. Dohadwala MM, Holbrook M, Hamburg NM, *et al*. Effects of cranberry juice consumption on vascular function in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93(5): 934-40.
51. Aatola H, Koivistoinen T, Hutri-Kähönen N, *et al*. Lifetime fruit and vegetable consumption and arterial pulse wave velocity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2010; 122(24): 2521-8.
52. Ndanuko RN, Tapsell LC, Charlton KE, *et al*. Dietary patterns and blood pressure in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr*. 2016; 7(1): 76-89.
53. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, *et al*. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension*. 2007; 49(5): 981-5.
54. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Abdelrasoul M, *et al*. Electronic cigarette smoking increases aortic stiffness and blood pressure in young smokers. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(23): 2802-3.
55. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001; 1(5): 387-97.
56. Kahonen M, Ylitalo R, Kööbi T, *et al*. Influence of captopril, propranolol, and verapamil on arterial pulse wave velocity and other cardiovascular parameters in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998; 36(9): 483-9.
57. Kelly R, Daley J, Avolio A, *et al*. Arterial dilation and reduced wave reflection. Benefit of diltiazem in hypertension. *Hypertension*. 1989; 14(1): 14-21.
58. Asmar RG, Kerihuel JC, Girerd XJ, *et al*. Effect of bisoprolol on blood pressure and arterial hemodynamics in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1991; 68(1): 61-4.
59. Tedeschi C, Guarini P, Giordano G, *et al*. Effects of nicardipine on intimal-medial thickness and arterial distensibility in hypertensive patients: preliminary results after 6 months. *Int Angiol*. 1993; 12(4): 344-7.
60. Asmar RG, Benetos A, Chaouche-Teyara K, *et al*. Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse-wave velocity in essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1993; 72(11): 794-8.
61. Benetos A, Cambien F, Gautier S, *et al*. Influence of the angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril and nifedipine on arterial stiffness in hypertensive individuals. *Hypertension*. 1996; 28(6): 1081-4.
62. Benetos A, Asmar R, Vasmant D, *et al*. Long lasting arterial effects of the ACE inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens*. 1991; 5(5): 363-8.
63. Heesen WF, Beltman FW, Smit AJ, *et al*. Reversal of pathophysiologic changes with long-term lisinopril treatment in isolated systolic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001; 37(5): 512-21.
64. Mitchell GF, Dunlap ME, Warnica W, *et al*. Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertension*. 2007; 49(6): 1271-7.
65. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25(5): 932-43.
66. Edwards NC, Steeds RP, Stewart PM, *et al*. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(6): 505-12.
67. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges. *Nat Rev Cardiol*. 2011; 8(1): 13-28.
68. Liu M, Li GL, Li Y, *et al*. Effects of various antihypertensive drugs on arterial stiffness and wave reflections. *Pulse (Basel)*. 2013; 1(2): 97-107.
69. Gismondi RA, Oigman W, Bedirian R, *et al*. Comparison of benazepril and losartan on endothelial function and vascular stiffness in patients with Type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015; 16(4): 967-74.

70. de Cavanagh EM, Inserra F, Ferder L. Angiotensin II blockade: how its molecular targets may signal to mitochondria and slow aging: coincidences with calorie restriction and mTOR inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 309(1): H15-H44.
71. Albaladejo P, Bouaziz H, Duriez M, *et al*. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents the increase in aortic collagen in rats. *Hypertension*. 1994; 23(1): 74-82.
72. Lacolley P, Labat C, Pujol A, *et al*. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt-treated rats: effects of eplerenone. *Circulation*. 2002; 106(22): 2848-53.
73. Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension*. 2001; 38(4): 914-21.
74. Ong KT, Delorme S, Pannier B, *et al*. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens*. 2011; 29(6): 1034-42.
75. Laurent S, Boutouyrie P. Dose-dependent arterial destiffening and inward remodeling after olmesartan in hypertensives with metabolic syndrome. *Hypertension*. 2014; 64(4): 709-16.
76. Mitchell GF, Arnold JM, Dunlap ME, *et al*. Pulsatile hemodynamic effects of candesartan in patients with chronic heart failure: the CHARM Program. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8(2): 191-7.
77. Boutouyrie P, Beausserie H, Achouba A, *et al*. Destiffening effect of valsartan and atenolol: influence of heart rate and blood pressure. *J Hypertens*. 2014; 32(1): 108-14.
78. Hayoz D, Zappe DH, Meyer MA, *et al*. Changes in aortic pulse wave velocity in hypertensive postmenopausal women: comparison between a calcium channel blocker vs angiotensin receptor blocker regimen. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012; 14(11): 773-8.
79. 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(9): 1213-25.
80. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, *et al*. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359(9311): 995-1003.
81. Khan N, McAlister FA, Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*. 2006; 174(12): 1737-42.
82. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005; 366(9496): 1545-53.
83. Polonia J, Barbosa L, Silva JA, *et al*. Different patterns of peripheral versus central blood pressure in hypertensive patients treated with beta-blockers either with or without vasodilator properties or with angiotensin receptor blockers. *Blood Press Monit*. 2010; 15(5): 235-9.
84. Stokes GS, Barin ES, Gilfillan KL. Effects of isosorbide mononitrate and AII inhibition on pulse wave reflection in hypertension. *Hypertension*. 2003; 41(2): 297-301.
85. Janic M, Lunder M, Sabovic M. Arterial stiffness and cardiovascular therapy. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 621437.
86. Davis BJ, Xie Z, Viollet B, *et al*. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase. *Diabetes*. 2006; 55(2): 496-505.
87. Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, *et al*. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *Am J Hypertens*. 2013; 26(5): 608-16.
88. Agarwal N, Rice SE, Bolusani H, *et al*. Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(2): 722-30.
89. Ramirez AJ, Sanchez M, Sanchez R. Blood pressure and arterial stiffness: effects of canagliflozin versus perindopril in diabetic patients with essential hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018; 36: e9.
90. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al*. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373(22): p. 2117-28.
91. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, *et al*. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4): 311-22.
92. Marso, S.P., Bain SC, Consoli A, *et al*. Semaglutide and cardiovascular outcomes in Ppatients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1834-44.

93. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, *et al.* Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015; 373(23): 2247-57.
94. Rosenson RS. Statins in atherosclerosis: lipid-lowering agents with antioxidant capabilities. *Atherosclerosis.* 2004; 173(1): 1-12.
95. Sicard P, Lauzier B, Oudot A, *et al.* Un traitement par la rosuvastatine induit une réduction de la pression artérielle et une diminution du niveau du stress oxydatif chez le rat spontanément hypertendu [A treatment with rosuvastatin induced a reduction of arterial pressure and a decrease of oxidative stress in spontaneously hypertensive rats]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2005; 98(7-8): 804-8.
96. Upala S, Wirunsawanya K, Jaruvongvanich V, *et al.* Effects of statin therapy on arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Cardiol.* 2017; 227: 338-41.
97. McNeil, JJ, Wolfe R, Woods RL, *et al.* Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med.* 2018; 379(16): 1509-18.
98. Pietri P, Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, *et al.* Beneficial effects of low-dose aspirin on aortic stiffness in hypertensive patients. *Vasc Med.* 2014; 19(6): 452-7.
99. Vlachopoulos C, Georgakopoulos C, Pietri P, *et al.* Effect of ticagrelor versus clopidogrel on aortic stiffness in patients with coronary artery disease. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(12): e012521.
100. Climie RE, van Sloten TT, Bruno RM, *et al.* Macrovasculature and microvasculature at the crossroads between type 2 diabetes Mellitus and hypertension. *Hypertension.* 2019; 73(6): 1138-49.

Perspectivas

Perspectives



Charalambos Vlachopoulos

Professor de Cardiologia no 1º Departamento de Cardiologia, Hippokraton Hospital, Faculdade de Medicina da Universidade de Atenas. Ex-presidente da Sociedade Europeia de Cardiologia Grupo de "Circulação Periférica" e ex-Presidente da Sociedade ARTERY. Membro da Força-Tarefa da Sociedade Europeia de Cardiologia para elaboração da Diretriz da Sociedade Europeia de Aterosclerose sobre o Manejo de Dislipidemias/2016 e Diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia para o diagnóstico e tratamento de doenças periféricas Doenças Arteriais/2017. Membro do conselho das publicações Hypertension, Artery Research, and Hellenic Journal of Cardiology e revisor de inúmeras revistas médicas.



Dimitrios Terentes-Printzios

Atua no Laboratório de Cateterismo do Primeiro Departamento de Cardiologia da Universidade de Atenas como bolsista em Cardiologia Intervencionista e, desde agosto de 2019, trabalha como bolsista de Pesquisa Clínica em Cardiologia Hospitalar da Universidade de Oxford.

Introdução

A prevenção de doenças cardiovasculares (DCV) é bastante auxiliada pela identificação de marcadores biológicos (ou biomarcadores) adequados. De acordo com a definição padronizada apresentada por um grupo de trabalho do *National Institutes of Health* (NIH) dos EUA em 2001, um marcador de risco ou biomarcador é uma “característica que é objetivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica”.¹ Entre os marcadores de risco reconhecidos do risco de DCV, evidências cumulativas de vários estudos identificaram “biomarcadores arteriais” para morbidade e mortalidade de DCV, como rigidez arterial, pressão arterial central (PAS), índices de onda de pulso e disfunção endotelial, potencialmente independentes de outros fatores de risco tradicionais e atualmente validados.

Quais são as vantagens de um biomarcador arterial?

Em uma era com abundância de biomarcadores recém-descobertos e propostos, a implementação de um biomarcador respeitado na prática clínica requer uma quantidade enorme de evidências concretas. Os biomarcadores servem como desfechos antecipados e substitutos que identificam o progresso da doença em estágios iniciais antes que elas cheguem a estágios irreversíveis e concretos. Eles também funcionam como pontos de avaliação de uma estratégia de redução de riscos (medicamentos, modificação de estilo de vida, etc.) e, desse modo, evitam longos *follow-ups* e um aumento no número de participantes que seria necessário se a redução nos desfechos concretos fosse buscada. Para apresentar um marcador de risco como um parâmetro intermediário na prática clínica diária, vários critérios/condições devem ser atingidos.^{2,3} De acordo com a *American Heart Association* (AHA),⁴ há seis estágios iniciais na avaliação de um novo marcador de risco. Em primeiro lugar, um marcador de

Introduction

*Prevention of cardiovascular disease (CVD) is greatly aided by the identification of proper biological markers or biomarkers. According to a standardized definition introduced by a National Institutes of Health working group in 2001, a risk marker or biomarker is ‘a characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention’.*¹ Among the recently recognized risk markers of CVD risk, accumulating evidence from several studies identified ‘arterial biomarkers’, such as arterial stiffness, central blood pressures (BPs), wave reflection indices and endothelial dysfunction for CVD morbidity and mortality, potentially independent of other traditional and currently validated risk factors.

What should be the virtues of an arterial biomarker?

In an era of abundance of newly discovered and proposed biomarkers, implementation of a worthy biomarker into clinical practice requires an enormous amount of hard evidence. Biomarkers serve as early, surrogate outcomes that identify progress of the disease at early stages before hard, irreversible endpoints occur; they also serve as endpoints of evaluation of a risk-reducing strategy (drug, lifestyle modifying, etc.), thus avoiding lengthy follow-ups and increased numbers of participants that would otherwise be needed if reduction in hard outcomes was sought. To introduce a risk marker as an intermediate endpoint in everyday clinical practice, numerous essential conditions/criteria must be fulfilled.^{2,3} According to the *American Heart Association* (AHA),⁴ there are 6 initial phases in the evaluation of a novel risk marker. First of all, the risk marker must be plausible; based on our current understanding of pathophysiology it should

risco deve ser plausível; com base no nosso conhecimento atual da fisiopatologia ele deve fornecer a base para concluir que a relação do marcador de risco é consistente com a doença associada (Critério: prova de conceito). Em segundo lugar, o marcador de risco deve ser consistente, para que a presença ou o desvio do seu valor seja associado a uma mudança significativa e clinicamente significativa no risco relativo do desenvolvimento de um resultado *versus* esse risco na ausência do marcador de risco ou quando seu valor estiver nos limites normais. O marcador de risco deve apresentar uma gradação de efeito, de forma que uma mudança quantitativa na magnitude do fator de risco ou uma mudança na duração da sua exposição impacte o resultado do objeto analisado. Ele também deve ser consistente, o que significa que a associação entre o fator de risco e o resultado deve ser demonstrada em várias populações com diferentes faixas etárias, em ambos os gêneros, em vários grupos étnicos e em vários estágios da doença. (Critério: validação prospectiva). Em terceiro lugar, o biomarcador deve explicar uma proporção razoável do resultado independentemente de preditores estabelecidos (ou seja, ele deve ter um valor preditivo incremental além dos modelos de risco e dos marcadores de risco tradicionais; critério: valor incremental). Em quarto lugar, para ser incorporado na prática clínica, ele deve ser suportado por dados que sugerem que o conhecimento dos níveis do marcador de risco pode afetar o gerenciamento clínico. (Critério: utilidade clínica). Em quinto lugar, se um fator de risco é modificável pelas estratégias atualmente disponíveis, a modulação favorável do fator de risco deve modificar de forma benéfica o resultado. (Critério: resultados clínicos). E, por fim, o biomarcador deve aprimorar os resultados clínicos suficientemente para justificar os custos adicionais. (Critério: relação custo-efetividade).

Além dos critérios mencionados acima, para que um biomarcador seja adequado para uso na prática clínica, ele deve ser facilmente medido de forma não invasiva, precisa, reproduzível de acordo com um protocolo

provide the background to conclude that the relation of the risk marker is consistent with the associated disease (Criterion: Proof of concept). Second, the risk marker must be strong so that the presence or a deviation of its value is associated with a meaningful and clinically significant change of the relative risk of developing an outcome versus the risk in the absence of this risk marker or when its value lies within the normal limits. The risk marker must exhibit a gradation of effect, in a way that a quantitative change in the magnitude of the risk factor or a change in the duration of exposure to the risk factor impacts on the outcome of interest. The risk marker must be consistent, which means that the association between the risk factor and outcome must be demonstrated in a variety of populations with different age domains, in both genders, in different ethnic groups, and in several states of disease (Criterion: Prospective validation). Third, the biomarker must explain a reasonable proportion of the outcome independent of established predictors (i.e. it must have an incremental predictive value beyond traditional risk markers and risk models; Criterion: incremental value). Fourth, in order to be incorporated into clinical practice, it must be supported by data suggesting that knowledge of the risk marker levels may affect clinical management (Criterion: clinical utility). Fifth, if the risk factor is modifiable by currently available strategies, favorable modulation of the risk factor should beneficially modify the outcome (Criterion: clinical outcomes). And finally, the biomarker must improve clinical outcomes sufficiently to justify the additional costs (Criterion: cost-effectiveness).

On top of the abovementioned criteria, a biomarker should be easy to measure in a non-invasive manner, accurate, relatively reproducible according to a standardized protocol and the obtained metric should distinguish individuals at risk, in order to be deemed suitable for use in clinical practice.

padronizado e a métrica obtida deve distinguir indivíduos em risco. Além disso, três critérios adicionais devem ser incluídos na avaliação de biomarcadores vasculares para qualificá-los como desfechos clínicos substitutos. Os critérios são: facilidade de uso que permitirá sua aplicação generalizada, *consenso metodológico* que é necessário para permitir comparações entre estudos e por último, mas não menos importante, a existência de *valores de referência ou valores limite*.

Uma quantidade enorme de dados é publicada todos os anos sobre novos, inovadores e sofisticados biomarcadores cardiovasculares. Sem dúvidas, além de motivações puramente científicas, outra força que impulsiona essa geração de dados é a pressão da indústria. Muitos dos estudos não são fundamentados em bases sólidas e, portanto, são dificultados por limitações metodológicas que afetam seu planejamento, análise e relatório de dados.⁵ Em uma análise abrangente dos estudos que reivindicam uma predição de risco aprimorada além do escore de risco de Framingham, a maioria deles tinham falhas que põem em dúvida a confiabilidade dessas reivindicações.⁶

Quem devemos medir?

Alguns fatores de risco individuais tradicionais podem oscilar com o tempo, e seus valores, registrados no momento da avaliação de risco, podem não refletir o impacto verdadeiro na parede arterial. Os biomarcadores arteriais têm vantagens específicas. Eles podem integrar melhor tanto o efeito cumulativo durante um longo período de um fator de risco tradicional na parede arterial, quanto quaisquer efeitos sinérgicos provenientes de combinações de fatores de risco. É de especial importância a população que se beneficiaria da integração de biomarcadores arteriais na avaliação de risco. Parece que os indivíduos que seriam mais beneficiados são, além dos pacientes com hipertensão ou insuficiência renal, aqueles que, de acordos com a avaliação com base em escritório dos gráficos de risco disponíveis (Framingham, SCORE europeu, DCV aterosclerose) pertencem à categoria de risco intermediária ou

Thus, three extra criteria should be added in the assessment of vascular biomarkers to qualify as clinical surrogate endpoints. These are ease of use that will allow its widespread application, methodological consensus that is necessary to allow comparisons between studies and last but not least the existence of reference or cut-off values.

An enormous amount of data is published every year about new, innovative, and sophisticated cardiovascular biomarkers. Undoubtedly, apart from purely scientific motivations, an additional driving force to this data generation is the pressure from industry. Many of the studies are not founded on solid ground and as so they are hampered by methodological limitations affecting the design, analysis, and reporting.⁵ In a comprehensive review of studies claiming improved risk prediction beyond the Framingham risk score most of them had flaws that cast doubt on the reliability of the claims for improved prediction.⁶

Who should we measure?

Some traditional individual risk factors can fluctuate over time and their values, recorded at the time of risk assessment, may not reflect their true impact on the arterial wall. Arterial biomarkers have specific advantages. They can better integrate both the cumulative effect of a traditional risk factor on the arterial wall over a long period of time, as well as any synergistic effects from risk factor combinations. Of particular importance is the population that would benefit from the integration of arterial biomarkers in risk assessment. It appears that individuals who would benefit most are, apart from patients with hypertension or renal insufficiency those who, according to office-based evaluation with available risk charts (Framingham, European SCORE, Atherosclerotic CVD) belong to the intermediate risk category, or to a low-risk category but with the presence of factors, such as family

a uma categoria de baixo risco, mas com a presença de outros fatores, como histórico familiar de início precoce de DCV, fatores de risco únicos substancialmente elevados, como escore de risco SAGE elevado (PA sistólica, idade, glicemia de jejum e taxa de filtração glomerular estimada [TFGe]), aumento da velocidade de onda de pulso estimada (VOPe) e novos fatores de risco.

A idade vascular é a solução?

A idade vascular avaliada por biomarcadores arteriais, como rigidez arterial, é um conceito promissor. Ademais, ela atente aos critérios para ser um biomarcador ideal de risco cardiovascular que pode integrar diversos fatores de risco cardiovasculares (conhecidos e desconhecidos) e seu efeito cumulativo ao longo do tempo.⁷ O envelhecimento vascular precoce (EVP) é uma combinação de predisposição genética e epigenética, incluindo fatores de risco cardiovasculares e influências ambientais, e é modificável por meios não farmacológicos (modificação de estilo de vida, nutrição) e diversos meios farmacológicos. Na verdade, a aceleração do EVP começa com a exposição a fatores de risco prejudiciais que causam mudanças vasculares ocultas. Essas mudanças ocorrem desde a vida fetal e infância e têm ápice durante a metade e o fim da vida adulta com a ocorrência de eventos de DCV.

No entanto, onde há um yin há também um yang. Uma ideia mais provocativa foi recentemente apresentada relacionada a indivíduos que tem um envelhecimento vascular supranormal (*Supernormal Vascular Aging* - SUPERNOVA). O SUPERNOVA pode ser diagnosticado em indivíduos que apresentam uma rigidez arterial excepcionalmente baixa para sua idade e sexo.⁸ Ao escolher a denominação SUPERNOVA, os autores referem-se a vida de uma supernova: uma grande explosão que ocorre no fim do ciclo de vida de uma estrela. A relação entre buracos negros e supernovas não é estabelecido, mas a teoria da física sugere que o tempo desacelera em um buraco negro da mesma forma que o envelhecimento das artérias em indivíduos

history of early onset of CVD, substantially elevated single risk factor, elevated estimates of arterial biomarkers, such as increased SAGE (systolic BP, age, fasting glucose and estimated glomerular filtration rate [eGFR]) risk score, increased estimated pulse wave velocity (ePWV), and novel risk factors.

Is vascular age the solution?

Vascular age as assessed by arterial biomarkers, such as aortic stiffness, is a promising concept. Furthermore, it meets the criteria for the ideal biomarker of cardiovascular risk that can integrate diverse known, and unknown, cardiovascular risk factors and their cumulative effect over time.⁷ Early vascular aging (EVA) is a mixture of genetic predisposition and epigenetics including cardiovascular risk factors and environmental influence while it is modifiable by non-pharmacological (lifestyle modification, nutrition) and several pharmacological means. In fact, this deleterious cascade of EVA starts from exposure to harmful risk factors causing occult vascular changes as early as the fetal life and childhood and peaks during middle and late adulthood with the occurrence of CVD events.

However, where there is a yin there is also a yang. In fact, a more provocative idea was recently introduced of individuals that have supernormal vascular aging (SUPERNOVA). SUPERNOVA can be diagnosed in subjects who present an exceptionally low arterial stiffness for their age and sex.⁸ By choosing the wording SUPERNOVA, the authors refer to the life of a supernova—a large explosion that takes place at the end of a star's life cycle. The relationship between black holes and supernova is not established, but the theory of physics suggests that time slows down in a black hole just like the aging of arteries in SUPERNOVA subjects. But even if this ability to age slowly is not predetermined by your genes, lifestyle and pharmaceutical interventions can decelerate vascular senescence and improve prognosis.⁹

que apresentam SUPERNOVA. Entretanto, mesmo que essa habilidade de envelhecer lentamente não seja predeterminada pelos genes, o estilo de vida e intervenções farmacêuticas podem desacelerar a senescência vascular e melhorar o prognóstico.⁹

Como avaliar o envelhecimento vascular?

A velocidade de onda de pulso (VOP) aórtica é o “padrão de excelência” da rigidez aórtica. A pressão arterial e idade são os principais determinantes de rigidez aórtica. A conexão entre hipertensão e rigidez aórtica é bidirecional. As evidências do *Framingham Heart Study* sugerem que maiores níveis de pressão sanguínea podem acelerar o nível de rigidez aórtica aumentando o ciclo vicioso de hipertensão acelerada e enrijecendo ainda mais as grandes artérias.¹⁰ Além disso, o incremento anual da VOP é maior em hipertensos, sugerindo um enrijecimento “prematureo” nesses pacientes (Figura 1).¹¹ Entretanto, a outra direção da relação entre hipertensão e rigidez aórtica é mais intrigante e importante. Dados importantes demonstram que a rigidez aórtica em indivíduos jovens normotensos é um preditor de pressão arterial sistólica elevada e o desenvolvimento de hipertensão no futuro.¹⁰

How to assess vascular aging?

Aortic pulse wave velocity (PWV) is the “gold standard” measure of aortic stiffness. Blood pressure and age are the principal determinants of aortic stiffness. The connection between hypertension and aortic stiffness is bidirectional. Evidence from the Framingham Heart Study suggests that higher blood pressure levels can accelerate the degree of aortic stiffness giving rise to a vicious cycle of accelerated hypertension and further stiffening of large arteries.¹⁰ Moreover, the annual increment in PWV is greater in hypertensive subjects, suggestive of a “premature” stiffening in these patients (Figure 1).¹¹ However, the other direction of the aortic stiffness-hypertension relationship is more intriguing and important. Indeed, important data show that aortic stiffening in young normotensive individuals is a predictor of increased systolic blood pressure and the development of hypertension in later life.¹⁰

In a meta-analysis from 15,877 subjects followed up for a mean of 7.7 years, aortic stiffness was found to be a strong predictor of future cardiovascular events

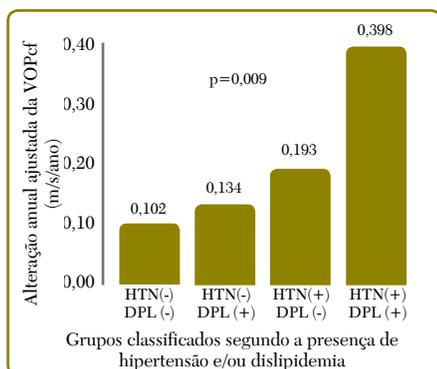


Figura 1. Alteração anual média ajustada da velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral (VOPcf) de acordo com a presença de hipertensão e dislipidemia. DPL, dislipidemia; HTN, hipertensão. Adaptado de Terentes-Printzios et al. 2017.

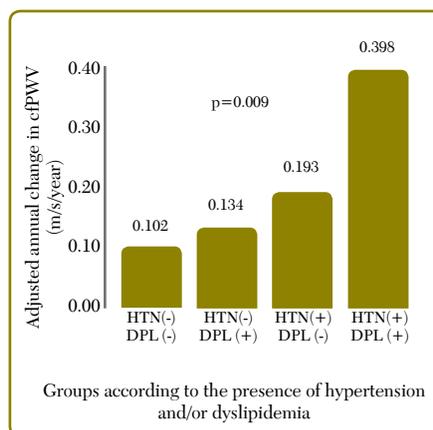


Figure 1. Adjusted mean annual change of carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) according to the presence of hypertension and dyslipidemia. DPL, dyslipidemia; HTN, hypertension. From Terentes-Printzios et al. 2017.

Em uma metanálise de 15.877 sujeitos acompanhados por uma média de 7,7 anos, foi descoberto que a rigidez aórtica é um forte preditor de eventos cardiovasculares futuros e mortalidade por todas as causas;¹² um aumento na VOP aórtica por 1 m/s foi associado com um aumento e 14%, 15% e 15% no risco de eventos de DCV, morte por DCV e morte por todas as causas, respectivamente. Os resultados dessa metanálise foram confirmados recentemente com dados de indivíduos em que a adição da VOP aumentou em 13% a previsão de risco (Figura 2).^{13,14} Isso enfatiza que os maiores beneficiados caso haja a inclusão da VOP na avaliação são os indivíduos que estão no grupo de risco intermediário.

Essa riqueza de evidências justifica a inclusão da rigidez aórtica nas Diretrizes de prevenção da doença. Enquanto o ponto de vista norte-americano tem ignorado sistematicamente a VOP, recomendações europeias têm sido mais favoráveis.^{3,15,16} A recomendação atual das diretrizes de hipertensão da Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) e da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) é IIb (ou seja, “pode ser usado”). No entanto,

and all-cause mortality,¹² an increase in aortic PWV by 1 m/s was associated with an increase in the risk of 14%, 15% and 15% in CVD events, CVD death, and all-cause death, respectively. The results of this meta-analysis were confirmed recently with individual data where the addition of PWV improved risk prediction by 13% (Figure 2).^{13,14} This emphasizes that those who would benefit most if PWV is included in their evaluation are individuals who belong in the intermediate risk group.

All this wealth of evidence justifies the inclusion of arterial stiffness by Guidelines on the disease prevention. While the American viewpoint has systematically ignored PWV, European recommendations have been more favorable.^{3,15,16} The current recommendation of the European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology (ESH/ESC) hypertension guidelines is IIb (i.e. “may be

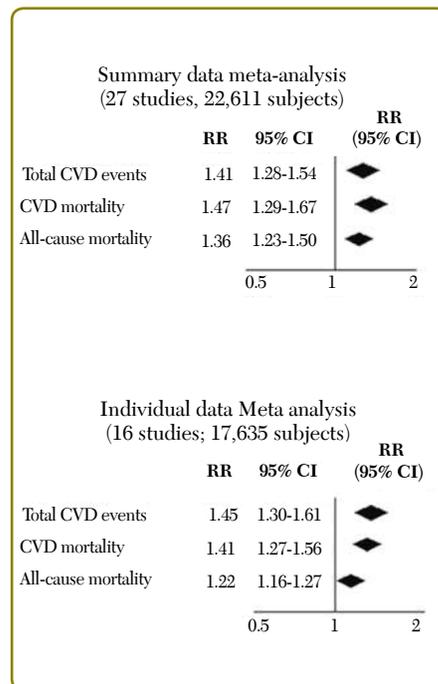
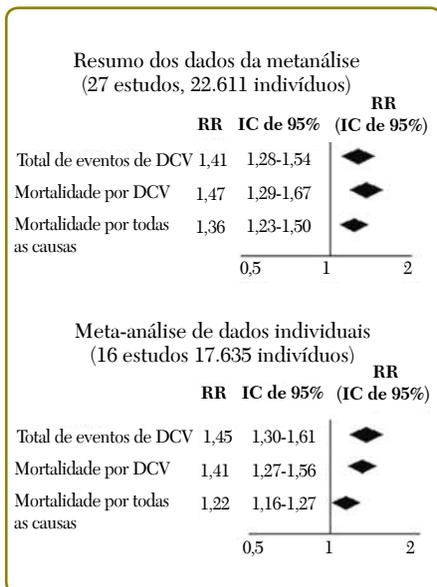


Figura 2. FR e 95% de IC para um aumento de 1-DP na VOP aórtica e em eventos clínicos. Adaptado de Vlachopoulos et al. 2014.

Figure 2. RR and 95% CI for a 1-SD Increase in Aortic PWV and Clinical Events. From Vlachopoulos et al. 2014.

um acúmulo de evidências, maior integração clínica e dados esperados sobre VOP como um alvo de tratamento possível (ensaio clínico SPARTE [Stratégie de Prévention Cardiovasculaire Basée sur la Rigidité Arterielle])¹⁷ pedem uma reavaliação e possivelmente um aumento no nível de recomendação. Esse é um estudo em andamento e os primeiros resultados são esperados em 2020. Entretanto, deve-se observar que todos esses pacientes são monitorados de perto com gerenciamento ideal de PA, o que pode levar a dificuldades em provar a superioridade da avaliação de VOP para orientar tratamentos em comparação com PA periféricas. Uma evidência importante que reforça a necessidade de integração clínica da VOP foi apresentada pela nossa análise dos dados do SPRINT. Nessa análise, mostramos que a VOP estimada foi preditiva dos eventos, independentemente da pressão arterial.

Biomarcadores arteriais e envelhecimento vascular em doenças não cardiovasculares

É facilmente concebível que cardiologistas, clínicos gerais, clínicos e geriatras são especialidades que se beneficiariam da integração do conceito de envelhecimento vascular no manejo de pacientes na prática clínica. Ainda assim, há muitas outras especialidades que se beneficiariam do uso de biomarcadores na sua prática diária.

Endocrinologia: Além da função conhecida de endocrinologistas no tratamento de casos de hipertensão secundária, o envelhecimento vascular pode fornecer informações úteis relativas a tratamento de outras entidades clínicas. Pacientes diabéticos tem um aumento no risco cardiovascular. A diabetes pode significar um risco equivalente a 15 anos de envelhecimento e alguns indivíduos diabéticos apresentam um risco duas ou três vezes maior de doenças cardiovasculares em comparação com aqueles que não têm a doença.¹⁸ No entanto, o risco não é o mesmo para todos. As diretrizes europeias sobre Dislipidemia¹⁹ e Prevenção²⁰ classificaram o nível de risco. Os diabéticos

used”); however, accumulating evidence, increased clinical integration and awaited data on PWV as a plausible treatment target (SPARTE trial [Stratégie de Prévention Cardiovasculaire Basée sur la Rigidité Arterielle])¹⁷ call for reevaluation and possible upgrade of level of recommendation. This is an ongoing study and first results are anticipated in 2020. It should be however be noted that all these patients are closely monitored with optimal BP management that could lead to difficulties in proving superiority of assessment of PWV to guide treatment compared to peripheral BPs. An important piece of evidence reinforcing the clinical integration of PWV was offered by our analysis of the SPRINT data. In this analysis, we showed that estimated PWV was predictive of the events irrespective of blood pressure.

Arterial biomarkers and vascular aging in non-cardiovascular diseases

It is easily conceivable cardiologists, internal medicine physicians, general medicine doctors, geriatricians are specialties that would benefit from the integration of the concept of vascular aging in the management of patients in clinical practice. Nevertheless, there are several other specialties that could benefit from the use of arterial biomarkers in their everyday practice.

Endocrinology: *Apart from the known role of endocrinologists in the management of cases of secondary hypertension there are other clinical entities that could vascular aging provide useful information concerning their management. Diabetic patients have increased cardiovascular risk. Diabetes may confer an equivalent risk to aging 15 years and some diabetic subjects have a two- to three-fold risk for cardiovascular disease compared to those without diabetes.¹⁸ However, the risk is not the same for all. The European guidelines on Dyslipidemia¹⁹ and on Prevention²⁰ graded*

são considerados de alto risco quando há um fator de risco principal presente (como, por exemplo, hipertensão estágio 3 ou hipercolesterolemia) ou dano em órgãos-alvo, como por exemplo, proteinúria. A causa do maior enrijecimento arterial não foi determinada com certeza.²¹ Ele corresponde a uma mudança no envelhecimento de 5 a 11 anos e é dessa forma que a doença macrovascular diabética é frequentemente explicada, como um envelhecimento acelerado. Na verdade, a função importante da glicemia de jejum foi reforçada ainda mais por sua inclusão em um escore clínico preditivo capaz de identificar com alta certeza a partir de variáveis clínicas individuais os pacientes com níveis aumentados de VOP.²²

Várias categorias de medicamentos antidiabéticos emergiram na prática clínica nos últimos 10 anos. Todas elas impuseram reduções grandes e contínuas nos níveis de hemoglobina glicosilada, e a necessidade de se destacar em um mercado altamente competitivo conduziu numerosos mega-ensaios clínicos com desfechos cardiovasculares.²³ A elaboração adicional dos efeitos pleiotrópicos não glicêmicos das categorias antidiabéticas acima mencionadas foi realizada por seu efeito positivo em índices vasculares, como VOP e função endotelial.²⁴ Portanto, biomarcadores vasculares poderiam ser potencialmente usados para monitorar o tratamento em diabéticos.

Nefrologia: A causa da degeneração arterial acelerada em casos de insuficiência renal não foi estabelecida.²⁵ Assim como ocorre com o envelhecimento, a fadiga e o rompimento das fibras de elastina é uma causa principal de degeneração de grandes artérias, mas, em relação às diabetes, a reticulação de material colagenoso decorrente do acúmulo de AGE também pode ser responsável, juntamente com um maior grau de disfunção endotelial. Portanto, os biomarcadores arteriais parecem uma ótima ferramenta para avaliar o envelhecimento vascular e o risco nesses pacientes. Ademais, esse é o único grupo em que Guerin *et al.*²⁶ mostrou que o valor da terapia de diminuição da pressão arterial é maior quando a VOP também é reduzida, resultando na

the level of risk. Diabetics are considered very high risk when there is a major risk factor present (such as grade 3 hypertension or hypercholesterolemia) or target organ damage, e.g. proteinuria. The cause of greater arterial stiffness has not been determined with certainty.²¹ The greater aortic stiffness corresponds to an aging change of 5–11 years and this is how diabetic macrovascular disease is often explained – as accelerated aging. In fact, the important role of fasting glucose was further reinforced by its inclusion in a predictive clinical score that is capable from individual clinical variables to identify with high certainty patients with increased levels of PWV.²²

Several categories of antidiabetic drugs emerged in clinical practice in the last 10 years. All of them imposed great and sustained reductions in glycosylated hemoglobin levels and the need to prevail in a highly competitive market led to numerous mega-trials with cardiovascular outcomes.²³ Further elaboration of the non-glycemic pleiotropic effects of the aforementioned antidiabetic categories is offered by their positive effect on vascular indices such as PWV and endothelial function.²⁴ Therefore, vascular biomarkers could potentially be used to monitor treatment in diabetics.

Nephrology: *The cause of accelerated arterial degeneration in renal failure is not established.²⁵ As with aging, fatigue and fracture of elastin fibers is a major cause of large artery degeneration, but as for diabetes, cross-linking of collagenous material from AGE accumulation may also be responsible, together with a greater degree of endothelial dysfunction. Therefore, arterial biomarkers seem a great tool for assessing vascular aging and risk in these patients. Moreover, this is the only group that Guerin *et al.*²⁶ showed that the value of blood pressure-lowering therapy is greater when PWV is also reduced in reducing the progression of renal failure, cardiovascular complications and death.*

Rheumatology: *There are a number of*

diminuição da progressão de insuficiência renal, complicações cardiovasculares e morte.

Reumatologia: Há também vários relatórios de estudos de enrijecimento arterial em doenças autoimunes, incluindo poliarterite nodosa, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide.²⁶ Maki-Petaja *et al.*^{27,28} descobriu que artrite reumatóide era associada ao maior enrijecimento aórtico e disfunção endotelial e que o tratamento com estatinas e fator de necrose tumoral alfa reduziu a rigidez aórtica e melhorou a função endotelial. Booth *et al.*²⁹ comprovou que a rigidez aórtica aumentou em pacientes com vasculites sistêmicas e está relacionada com a proteína C-reativa (CRP), sugerindo uma associação com a atividade da doença. Muitos estudos e meta-análises^{30,31} sugerem um papel benéfico no tratamento dessas condições para obter redução do risco cardiovascular. Essa função pode ser parcialmente atribuída à melhora em índices vasculares por meio dos seus efeitos anti-inflamatórios. Portanto, todas essas informações podem ser extremamente úteis na prática diária para avaliar riscos e monitorar o tratamento.

Etapas para expandir o uso clínico de biomarcadores arteriais

A VOP aórtica, uma medida do enrijecimento regional, é obtida principalmente por meio da tonometria de aplanação, que mede o tempo transitado entre a chegada da onda de pressão arterial nas artérias carótida e femoral. Outras técnicas com base em tempo incluem: fotopletiografia, ultrassom com Doppler, balistocardiografia, ressonância magnética (RM), entre outras. É também possível estimar a rigidez em um único ponto (por meio de registro oscilométrico de forma de onda da artéria braquial com um manguito de pressão braquial) ou medi-lo em diferentes segmentos arteriais (por exemplo, tornozelo-braquial) por meio de vários métodos diferentes. Por fim, o enrijecimento arterial também pode ser quantificado localmente (por exemplo, na artéria femoral ou carótida) usando ultrassonografia ou ressonância magnética.

*reports on studies of arterial stiffness in autoimmune diseases, including polyarteritis nodosa, systemic lupus erythematosus and in rheumatoid arthritis.*²⁶ Maki-Petaja *et al.*^{27,28} found that rheumatoid arthritis was associated with increased aortic stiffness and endothelial dysfunction and that treatment with statins and anti-tumor necrosis factor- α reduced aortic stiffness and improved endothelial function. Booth *et al.*²⁹ have shown that arterial stiffness is increased in patients with systemic vasculitis and is related to C-reactive protein (CRP), suggesting an association with the activity of the disease. Many studies and meta-analyses^{30,31} a beneficial role of treatment for these conditions on cardiovascular risk. This role could be partially attributed to their improvement in vascular indices through their anti-inflammatory effect. Therefore, all this information could be extremely useful in everyday practice to assess risk and monitor treatment

Steps to expand the clinical use of arterial biomarkers

Aortic PWV, a measure of regional stiffness, is obtained primarily via applanation tonometry by measuring the transit time between arrival of the blood pressure wave at the carotid and femoral arteries. Other transit time-based techniques include photoplethysmography, Doppler ultrasound, ballistocardiography, magnetic resonance imaging (MRI), and others. It is also possible to estimate stiffness at a single site (via oscillometric recording of brachial artery waveform from a brachial pressure cuff) or to measure it in different arterial segments (i.e., brachial-to-ankle, etc.) via numerous different methods. Finally, arterial stiffness can also be quantified locally (e.g., at the carotid or femoral artery) using ultrasound echo tracking or MRI.

With contemporary technological advancements the number of devices to assess

Com os avanços tecnológicos contemporâneos, o número de dispositivos usados para medir o enrijecimento arterial está crescendo. No entanto, apenas a VOP aórtica é avaliada de maneira padronizada. Por outro lado, a VOP aórtica é uma medida relativamente cara e dependente do usuário. Vários dispositivos foram desenvolvidos visando a facilidade de uso. No entanto, as informações sobre diferenças entre os dispositivos, bem como sua validade, são muito escassas, dificultando a definição da melhor e mais adequada maneira de avaliar o enrijecimento arterial e envelhecimento vascular. Portanto, a necessidade de validar e refinar os métodos de avaliação do envelhecimento vascular é eminente.

Os métodos de aprimoramento da avaliação do envelhecimento vascular, bem como novas estratégias que incorporam o uso de biomarcadores arteriais na prática clínica são abordados no estudo europeu VascAgeNet em andamento: *Building a Network for Research in Vascular Ageing Cooperation in Science and Technology (COST) Action (CA18216)*.³² A Europa fornece quatro anos de financiamento para a criação de redes de pesquisa (COST Actions) e financia *workshops*, conferências, escolas de treinamento, missões científicas de curto prazo e atividades de disseminação. As COST Actions facilitam avanços em pesquisa e inovação e oferecem uma plataforma multidisciplinar para colaboração entre cientistas em toda a Europa (e além). A COST Action é composta de uma rede de pesquisa de 26 países europeus (até o momento), cujo objetivo de pesquisa geral é estabelecer uma rede que trabalhará para refinar, harmonizar e promover o uso de biomarcadores de envelhecimento vascular, a fim de promover a prática clínica e reduzir o peso das doenças cardiovasculares globalmente. Com base no seu Memorando de Ação,³² os principais problemas que precisam ser abordados são:

1. A complexidade e heterogeneidade de técnicas/dispositivos e a falta de técnicas/dispositivos baratos e de fácil uso para serem usados em um grande número de indivíduos, incluindo em países subdesenvolvidos;

arterial stiffness is growing. However, only aortic PWV is assessed in a standardized manner. On the other hand, aortic PWV is a relatively expensive, and user-dependent measurement. Several devices have been developed aiming at user-friendliness. However, the differences between devices, as well as their validity, is largely lacking making it hard to define the best and most appropriate way of assessing arterial stiffness and vascular aging. Therefore, the need to validate and refine the methods for assessment of vascular ageing is eminent.

*Methods of improving assessment of vascular ageing and novel strategies to incorporate use of arterial biomarkers in clinical practice are addressed in the ongoing European VascAgeNet: BUILDING A NETWORK FOR RESEARCH IN VASCULAR AGEING Cooperation in Science and Technology (COST) Action (CA18216).*³² *Europe provides 4 years of funding for the creation of research networks (COST Actions) and funds workshops, conferences, training schools, short-term scientific missions, and dissemination activities. COST Actions facilitate advancements in research and innovation and offer a multidisciplinary platform for collaboration among scientists across Europe (and beyond). This COST Action comprises a research network of 26 European (up to now) countries, whose overall research objective is to establish a network which will work to refine, harmonise and promote the use of vascular ageing biomarkers, in order to improve clinical practice and to reduce the burden of CVD globally. Based on the Memorandum of the Action³² the main problems that need to be addressed are:*

- 1. The complexity and heterogeneity of techniques/devices, lack of easy-to-use and cheap techniques/devices to be used in large numbers of subjects, including low-income countries;*
- 2. Insufficient validation in clinical settings: while a large body of evidence on vascular biomarkers has been accumulated in the last 30 years, no biomarker fulfills all of the*

2. Validação insuficiente em contextos clínicos: embora um grande conjunto de evidências sobre biomarcadores vasculares tenha sido coletado nos últimos 30 anos, nenhum biomarcador cumpre todos os critérios para ser considerado um desfecho substituto;

3. A fragmentação do conhecimento em poucos laboratórios de pesquisa em todo o mundo e falta de penetração de novos conceitos no público clínico mais amplo;

4. Falta de estudos de intervenção impulsionados por pesquisas/pesquisadores, especialmente relacionados a: 1) o impacto do tratamento de biomarcadores vasculares, 2) as comparações frente a frente de diferentes técnicas.

Dentro da COST Action, mas também por meio de outras ações separadas, os objetivos são direcionados para refinar e avançar o desenvolvimento de tecnologias novas e de fácil uso para diagnóstico, prevenção, tratamento e monitoramento do envelhecimento vascular. Essas ações seriam facilitadas por uma conversa integrada entre médicos, cientistas de base e o mercado/*starts-ups* usando uma abordagem translacional e estabelecendo protocolos padronizados para validação de novas tecnologias. Saltos tecnológicos como aprendizado de máquina e aprendizado artificial começaram a adentrar em todos os principais aspectos da pesquisa e, portanto, dados iniciais de tais estudos fornecem resultados promissores que requerem confirmação adicional (Figura 3).³³ De fato, a integração dessas medições com objetos do cotidiano, como relógios, *smartphones* ou até balanças, poderia fornecer o *Big Data* necessário para justificar o uso do envelhecimento vascular e também familiarizar mais pessoas com o conceito de envelhecimento vascular. Além disso, novas tecnologias de medição mais fácil do enrijecimento arterial estão sendo testadas, como, por exemplo, uma medição direta sem contato do tempo de trânsito de pulso usando um vibrômetro laser (<http://www.cardis-h2020.eu>, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03446430).³⁴ De fato, estão sendo feitos esforços para incorporar a medição de enrijecimento arterial no registro eletrocardiográfico regular, usando uma avaliação indireta por meio de pletismografias de impedância.

criteria to be considered a surrogate endpoint;
 3. *Fragmentation of expertise in few research labs globally and lack of penetration of new concepts within the wider clinical audience;*

4. *Lack of investigator/research driven intervention studies, especially concerning:*
 1) *the impact of treatment on vascular biomarkers,* 2) *head-to-head comparisons between different techniques.*

Within the COST Action, but also through other separate actions, aims are directed towards refining and advancing the development of novel, easy-to-use technologies for the diagnosis, prevention, treatment and monitoring of vascular ageing. These actions would be facilitated by cross-talk between clinicians, basic scientists and start-ups / industry using a translational approach and establishing standardized protocols for validation of new technologies. Technological leaps like machine learning and artificial learning have started to infiltrate all major aspects of research and thus early data from such studies provide promising results that require further confirmation (Figure 3).³³

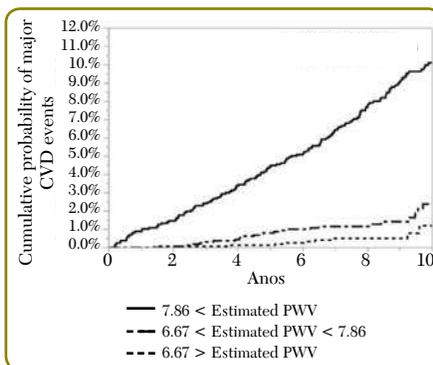


Figure 3. As estimativas de Kaplan–Meier da doença cardiovascular por tercís do índice de VOP estimada, realizadas por inteligência artificial. A linha contínua representa uma VOP estimada maior ou igual a 7,86. A linha contínua pontilhada representa uma VOP estimada menor ou igual a 7,86 e maior ou igual a 6,67. A linha pontilhada representa uma VOP estimada menor ou igual a 6,67.³³ Adaptado de Tavallali et al. 2018.

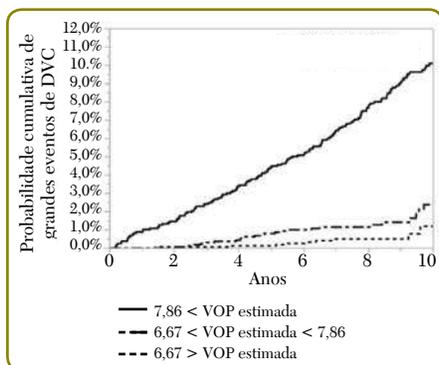


Figura 3. As estimativas de Kaplan-Meier da doença cardiovascular por tercís do índice de VOP estimada, realizadas por inteligência artificial. A linha contínua representa uma VOP estimada maior ou igual a 7,86. A linha contínua pontilhada representa uma VOP estimada menor ou igual a 7,86 e maior ou igual a 6,67. A linha pontilhada representa uma VOP estimada menor ou igual a 6,67.³³ Adaptado de Tavallali *et al.* 2018.

Se esses esforços forem bem-sucedidos, eles poderão fornecer uma medição muito rápida e fácil de enrijecimento arterial, que pode ser de grande utilidade, especialmente em países de baixa e média renda.

Embora o reembolso de autoridades de saúde⁹ e a melhoria da relação custo-benefício dos dispositivos dedicados possam levar a uma maior utilização da medição de VOP, foram apresentadas outras abordagens que poderiam auxiliar na integração na prática clínica. Uma delas é baseada na determinação de valores de referência da VOPcf: uma VOP aórtica estimada é derivada de equações relevantes que levam em consideração a idade e a PA. Apesar de uma grande dependência desses dois parâmetros, a VOPE demonstrou ser preditiva de eventos futuros e apresentou melhor previsão de risco em relação às pontuações de risco tradicionais, como Framingham e SCORE, principalmente em sujeitos saudáveis e hipertensos que não estão em tratamento.³⁵ Na verdade, foi apresentada uma maneira mais interessante de mensurar a idade arterial, mostrando estreita relação com DCV³⁶ e a taxa de expansão dos aneurismas da aorta.³⁷ Curiosamente, em uma hipótese de trabalho gerada a partir de uma análise *post-hoc* de dados do

In fact, the connection of these measurements with everyday objects, such as watches, smartphones or even scales could provide the big data that are required for justification of use of vascular ageing and also familiarize more people with the concept of vascular ageing. Furthermore, new easier to measure arterial stiffness technologies are being tested, like a non-contact direct measurement of pulse transit time using laser vibrometer (<http://www.cardis-h2020.eu>, [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) Identifier: NCT03446430).³⁴ In fact, efforts are being done to incorporate arterial stiffness measurement into the regular electrocardiographic recording using an indirect assessment through impedance plethysmograms. If these efforts are successful, they could provide very fast and easy measurement of arterial stiffness, which could be of great utility, especially in low-middle income countries.

While reimbursement from health care authorities⁹ and improvement of the cost-effectiveness of dedicated devices can lead to further utilization of PWV measurement, additional approaches that could aid integration into clinical practice have been offered. One is based on the determination of reference values for cPWV: an estimated aortic PWV is derived by relevant equations that take into account age and BP. Despite its great dependence on these two parameters, ePWV was shown to be predictive of future events and improved risk prediction over traditional risk scores, such as Framingham and SCORE mainly in healthy and untreated hypertensive subjects.³⁵ In fact, a more appealing term of arterial age was introduced showing close relationship with CVD³⁶ and expansion rate of aortic aneurysms.³⁷ Interestingly, in a working hypothesis generated from a post-hoc analysis from data of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) trial we showed that patients in the standard

estudo *Systolic Blood Pressure Intervention Trial* (SPRINT), mostramos que os pacientes no braço de tratamento padrão que tiveram uma redução efetiva da VOPE em um ano tiveram uma sobrevida melhorada independentemente a redução da pressão arterial sistólica (Figura 4).³⁸ A outra estratégia emprega um escore clínico simples (escore SAGE) que prevê valores de VOP com base em variáveis clínicas amplamente disponíveis (PA sistólica, idade, glicemia e eGFR) e pode priorizar a medição da VOP aórtica.²² A aplicação do escore SAGE produziu resultados promissores em populações japonesas e latino-americanas (Barroso e Barbosa, dados preliminares). Ambas as abordagens podem resultar em um maior acúmulo de evidências e no reconhecimento da função clínica da rigidez aórtica.

Além disso, as próximas etapas que devem ser encorajadas são registros amplos que facilitarão a validação clínica dos desfechos substitutos mais bem estabelecidos, comparações frente a frente de diferentes técnicas e estudos diretos de intervenção mediados por redes de grupos de pesquisa sobre o envelhecimento vascular.

treatment arm that had an effective ePWV reduction at 1 year had an improved survival independently of the reduction in systolic BP (Figure 4).³⁸ The other strategy employs a simple clinical score (SAGE score) that predicts high aortic PWV values based on widely available clinical variables (systolic BP, age, glucose and eGFR) and can prioritize measurement of aortic PWV.²² Application of the SAGE score has yielded promising results in Japanese and Latin-American populations (Barroso and Barbosa, preliminary data). Both approaches can ultimately result in greater evidence accumulation and appreciation of the clinical role of aortic stiffness.

Furthermore, next steps that should be encouraged are large registries that would facilitate clinical validation of the most established surrogate endpoints, compare head-to-head comparisons of different techniques, direct peer-network-driven intervention studies on vascular ageing.

What is ultimately needed is the promotion of a vascular ageing culture and

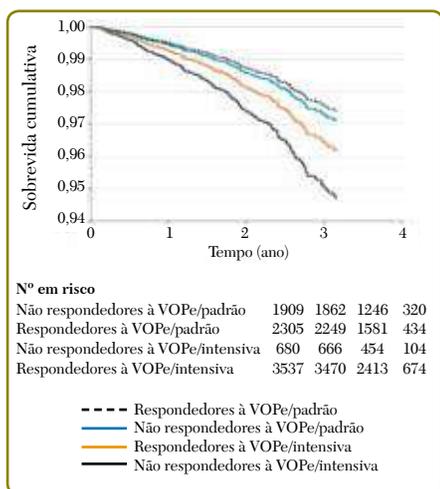


Figura 4. O efeito combinado da distribuição de tratamento no estudo SPRINT e da velocidade de onda de pulso estimada (VOPE) no tratamento em 12 meses de mortalidade de todas as causas após o ajuste para a alteração na pressão arterial sistólica em 12 meses. Adaptado de Vlachopoulos *et al.* 2019.

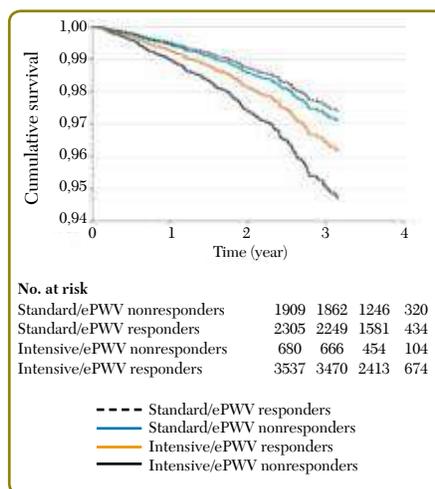


Figure 4. The combined effect of treatment allocation in the SPRINT trial and response of estimated pulse wave velocity (ePWV) to treatment at 12 months on all-cause mortality after adjustment for the change in systolic blood pressure at 12 months. From Vlachopoulos *et al.* 2019.

O que é necessário em última análise é a promoção de uma cultura de envelhecimento vascular e a propagação do uso de tecnologias e estratégias preventivas. Ao mesmo tempo, devem ser promovidas soluções viáveis em países desenvolvidos e subdesenvolvidos e também devem ser fomentados sistemas de saúde diversificados. A integração do papel do envelhecimento vascular na tomada de decisões clínicas por médicos e o reconhecimento de sua importância por leigos e formuladores de políticas em diferentes países criaria as condições apropriadas para o reembolso das medições, que é o último, mas também o passo mais difícil para a expansão da avaliação do envelhecimento vascular.

Conclusão

O conceito de envelhecimento vascular evoluiu muito. Ainda faltam alguns poucos, mas críticos passos para que ele seja aceito universalmente e integrado na prática clínica. A ideia de medicina personalizada por meio de avanços tecnológicos e por meio de aplicativos de celulares/tablet do dia a dia parece ser o futuro dos índices de envelhecimento vascular. Está claro que, quanto antes sejam realizados esforços preventivos para a redução do envelhecimento vascular, maior será o ganho com relação à progressão da doença e desfechos relacionados à doença.

propagation of the use of technologies and preventive strategies. At the same time, solutions feasible in high-, as well as low-income countries, and various health care systems should be fostered. Integration of the role of vascular aging in clinical decision-making by physicians and appreciation of its importance by lay people and policy-makers in different countries would create the appropriate conditions for reimbursement of measurements which is the last, but also the hardest step for the expansion of vascular aging assessment.

Conclusion

The concept of vascular aging has gone long way. A few but critical steps ahead remain in order to be universally accepted and integrated into clinical practice. The idea of personalized medicine through technological advancements and everyday life mobile/tablet applications appears to be the future milieu of vascular aging indices. It is clear that the earlier we exert preventive efforts by reduction of vascular aging, the larger the gain will be regarding disease progression and disease-related outcomes.

Referências/References

1. Vasan R. Biomarkers of Cardiovascular Disease: Molecular Basis and Practical Considerations. *Circulation*. 2006;113:2335-62.
2. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722.
3. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32.
4. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119(17):2408-16.
5. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. 2005;2:e124.
6. Tzoulaki I, Liberopoulos G, Ioannidis JP. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score. *JAMA*. 2009;302:2345-52.
7. Nilsson PM, Boutouyrie P, Cunha P, et al. Early vascular ageing in translation: from laboratory investigations to clinical applications in cardiovascular prevention. *J Hypertens*. 2013;31(8):1517-26.
8. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, et al. Concept of Extremes in Vascular Aging. *Hypertension*. 2019;74(2):218-28.
9. Olsen MH, Angell SY, Asma S, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet*. 2016;388(10060):2665-712.

10. Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308(9):875-81.
11. Terentes-Printzios D, Vlachopoulos C, Xaplanteris P, et al. Cardiovascular Risk Factors Accelerate Progression of Vascular Aging in the General Population: Results From the CRAVE Study (Cardiovascular Risk Factors Affecting Vascular Age). *Hypertension*. 2017;70(5):1057-64.
12. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318-27.
13. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Aortic stiffness for cardiovascular risk prediction: just measure it, just do it! *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):647-9.
14. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636-46.
15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC 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). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
16. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
17. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Arterial stiffness as surrogate end point: needed clinical trials. *Hypertension*. 2012;60(2):518-22.
18. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2006;368(9529):29-36.
19. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
20. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)/Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
21. Smulyan H, Lieber A, Safar ME. Hypertension, Diabetes Type II, and Their Association: Role of Arterial Stiffness. *Am J Hypertens*. 2016;29(1):5-13.
22. Xaplanteris P, Vlachopoulos C, Protogerou AD, et al. A clinical score for prediction of elevated aortic stiffness: derivation and validation in 3943 hypertensive patients. *J Hypertens*. 2019;37(2):339-46.
23. Skliros NP, Vlachopoulos C, Tousoulis D. Treatment of diabetes: Crossing to the other side. *Hellenic J Cardiol*. 2016;57(5):304-10.
24. Batzias K, Antonopoulos AS, Oikonomou E, et al. Effects of Newer Antidiabetic Drugs on Endothelial Function and Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2018;2018:1232583.
25. Adenwalla SF, Graham-Brown MPM, Leone FMT, et al. The importance of accurate measurement of aortic stiffness in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Clin Kidney J*. 2017;10(4):503-15.
26. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001;103(7):987-92.
27. Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation*. 2006;114(11):1185-92.
28. Maki-Petaja KM, Booth AD, Hall FC, et al. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(9):852-8.
29. Booth AD, Wallace S, McEniery CM, et al. Inflammation and arterial stiffness in systemic vasculitis: a model of vascular inflammation. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2):581-8.
30. Tam KW, Lai JH, Chen HC, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing interventions for peristomal skin care. *Ostomy Wound Manage*. 2014;60(10):26-33.
31. Vlachopoulos C, Gravos A, Georgiopoulos G, et al. The effect of TNF- α antagonists on aortic stiffness and wave reflections: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):515-26.
32. Disponível em <https://www.cost.eu/actions/CA18216/>. Acessado em 30/11/2019.
33. Tavallali P, Razavi M, Pahlavan NM. Artificial Intelligence Estimation of Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity using Carotid Waveform. *Sci Rep*. 2018;8(1):1014.
34. Marais L, Khettab H, Li Y, et al. Measurement of aortic stiffness by laser doppler vibrometry: the cardis study. *Journal of Hypertension*. 2019;37.
35. Greve SV, Blicher MK, Kruger R, et al. Estimated carotid-femoral pulse wave velocity has similar predictive value as measured carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2016;34(7):1279-89.
36. Greve SV, Blicher MK, Kruger R, et al. Elevated estimated arterial age is associated with metabolic syndrome and low-grade inflammation. *J Hypertens*. 2016;34(12):2410-2417.
37. Santi Nicolas D, Boodhwani M, Beauchesne Luc M, et al. Abstract 12594: Arterial Age and Early Vascular Aging Predict Future Thoracic Aortic Aneurysm Expansion. *Circulation* 2019;140:A12594-A.
38. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Laurent S, et al. Association of Estimated Pulse Wave Velocity With Survival: A Secondary Analysis of SPRINT. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1912831.

OLMY ANLO (olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino). APRESENTAÇÕES: Embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos revestidos de 20/ 5mg e 40/ 5 mg e 30 comprimidos de 40/ 10 mg mg. Uso oral. Uso Adulto. INDICAÇÕES: indicado para o tratamento da hipertensão arterial essencial (primária). Pode ser usado isoladamente ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos. CONTRAINDICAÇÕES: é contraindicado a pacientes hipersensíveis aos componentes da fórmula ou a outros medicamentos pertencentes à mesma classe do anlodipino (diidropiridinas) e durante a gestação. A coadministração de olmesartana OLMY ANLO e alisquireno é contraindicada em pacientes com diabetes. Categoria de risco na gravidez: C (primeiro trimestre) e Categoria de risco na gravidez: D (segundo e terceiros trimestres). PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS: Hipotensão em pacientes com depleção de volume ou de sal, por exemplo: pacientes em tratamento com doses altas de diuréticos pode ocorrer hipotensão sintomática após o início do tratamento decorrente, sobretudo do componente olmesartana. Vasodilatação: particularmente em pacientes com estenose aórtica grave. Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e com a função renal comprometida devem ter cautela no uso de OLMY ANLO. Deve-se ter cautela ao administrar OLMY ANLO a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. O uso em pacientes com insuficiência hepática grave não é recomendado. Enteropatia semelhante à doença celíaca: Foi reportada diarreia crônica severa em pacientes tomando olmesartana medoxomila meses ou anos após o início do tratamento. Biopsias intestinais de pacientes frequentemente revelaram atrofia das vilosidades. Se o paciente apresentar esses sintomas durante o tratamento com olmesartana medoxomila considere descontinuar o tratamento em casos em que nenhuma outra etiologia é identificada. Devido ao potencial para eventos adversos sobre o lactente, cabe ao médico decidir entre interromper a amamentação ou interromper o uso de OLMY ANLO, levando em conta a importância do medicamento para a mãe. Não foram estabelecidas a segurança nem a eficácia em crianças. Não foram observadas diferenças na eficácia nem na segurança entre os idosos e os mais jovens. Porém, não pode ser descartada a maior sensibilidade de alguns indivíduos mais idosos. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Olmesartana: Não foram conduzidos estudos de interação medicamentosa com OLMY ANLO e outros medicamentos. Lítio: foi relatado aumento nas concentrações de lítio sérico e toxicidade. Não coadministrar o alisquireno com olmesartana medoxomila em pacientes diabéticos. O uso concomitante foi associado a um aumento no risco de hipotensão, hipercalemia, e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda). Antiinflamatórios não esteroidais(AINES): uso concomitante desses medicamentos pode levar a um maior risco de piora da função renal. Uso concomitante do colesevelam reduz a exposição sistêmica e concentração de pico plasmático da olmesartana. Besilato de Anlodipino: deve-se ter precaução no uso concomitante com as seguintes substâncias: inibidores do CYP3A4 (cetoconazol, itraconazol, ritonavir e outros, indutores do CYP3A4 (anticônvulsivantes como carbamazepina, fenobarbital, fentoina, fosfenitoína e primidona, rifampicina, *Hypericum perforatum*), sinvastatina, tacrolimo, ciclosporina. Observou-se queda nos valores de hemoglobina e hematócrito durante a terapia com a associação de olmesartana medoxomila e besilato de anlodipino em comparação com os componentes isolados e aumento do número de plaquetas. REAÇÕES ADVERSAS: Os eventos adversos mais frequentes foram cefaleia, tontura, fadiga, edema, hipotensão, hipotensão ortostática, *rash*, palpitação, aumento da frequência urinária e noctúria. POSOLOGIA: OLMY ANLO deve ser administrado por via oral, devendo o comprimido ser engolido inteiro, com água, uma vez ao dia. Em geral, pode-se iniciar a terapia com OLMY ANLO em pacientes cuja pressão arterial estiver inadequadamente controlada por monoterapia com olmesartana medoxomila (ou outro bloqueador dos receptores de angiotensina) ou com besilato de anlodipino (ou outra diidropiridina) ou em pacientes em que o anlodipino, ao reduzir a pressão arterial, causou edema intenso. Dependendo da resposta ao tratamento, a dose de OLMY ANLO pode ser titulada em intervalos de pelo menos duas semanas, até a dose máxima de 40 mg/10 mg de OM/ANLO. OLMY ANLO deve ser administrado uma vez ao dia, por via oral, com ou sem alimentos. Não se recomenda a administração de mais de um comprimido ao dia. Substituição: a dose equivalente de OLMY ANLO pode ser substituída por seus princípios ativos isolados. Pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajustar a dose inicial. Em pacientes com insuficiência renal grave, o tratamento deve ser iniciado sob cuidadosa supervisão e uma dose inicial inferior deve ser considerada. Pacientes com insuficiência hepática: deve-se ter cautela ao administrar OLMY ANLO a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. O uso em pacientes com insuficiência hepática grave não é recomendado. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. Registro MS nº 1.3569.0674. Detentor: EMS SIGMA PHARMA LTDA. "SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO". VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

BRAMICAR (telmisartana). APRESENTAÇÕES: 40mg ou 80mg. Embalagens com 10, 14, 20, 28, 30, 60 (EMB.HOSP) ou 100 (EMB.HOSP). USO ORAL. USO ADULTO. INDICAÇÕES: Tratamento da hipertensão arterial, como monoterapia ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos. Prevenção de mortalidade e lesão cardiovascular em pacientes com idade igual ou superior a 55 anos com alto risco de doença cardiovascular. CONTRAINDICAÇÕES: Hipersensibilidade à telmisartana ou aos excipientes da fórmula. Distúrbios biliares obstrutivos. Disfunções hepáticas graves. Intolerância hereditária rara à frutose. Uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes *mellitus* ou disfunção renal (taxa de filtração glomerular <60 ml/min/1,73 m2). Segundo e terceiro trimestres de gravidez. Lactação. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Há um risco aumentado de hipotensão grave e insuficiência renal quando pacientes com estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria com um único rim funcionando são tratados com medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Depleção volêmica e/ou de sódio deve ser corrigida antes do início da terapêutica com BRAMICAR. Em pacientes cujo tônus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ex. pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, inclusive estenose da artéria renal), o tratamento com medicamentos que afetam este sistema, tem sido associado com hipotensão aguda, hiperazotemia, oligúria ou, raramente, insuficiência renal aguda. Não se recomenda o uso de BRAMICAR para pacientes com aldosteronismo primário. Recomenda-se precaução especial aos pacientes que sofrem de estenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. Na vigência do tratamento com medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente na presença de insuficiência renal e/ou insuficiência cardíaca, pode ocorrer hiperpotassemia. BRAMICAR deve ser utilizado com cautela em pacientes com disfunções obstrutivas do sistema biliar ou

insuficiência hepática. Este produto contém 338mg de sorbitol por dose máxima diária recomendada. Pacientes com intolerância hereditária rara à frutose (distúrbios do metabolismo da frutose) não devem tomar este medicamento. Pacientes diabéticos com risco cardiovascular adicional [por exemplo, diabéticos com Doença Arterial Coronariana (DAC) coexistente] devem passar por uma adequada avaliação diagnóstica (por exemplo, teste ergométrico de esforço) para detecção e tratamento adequado da DAC antes do início do tratamento com BRAMICAR, pois o não diagnóstico da DAC assintomática nestes pacientes pode apresentar maior risco de infarto do miocárdio fatal e morte de causa cardiovascular inesperada quando tratados com anti-hipertensivos como BRAs ou inibidores da ECA. Assim como com outros agentes anti-hipertensivos, a redução excessiva da pressão arterial em pacientes com cardiopatia isquêmica ou doença cardiovascular isquêmica pode resultar em infarto do miocárdio ou AVC. Ao dirigir ou operar máquinas, deve-se levar em conta que na vigência do tratamento anti-hipertensivo, pode ocasionalmente ocorrer tontura ou sonolência. O tratamento com BRAs não é recomendado no primeiro trimestre da gravidez e não deve ser iniciado durante a gravidez. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: BRAMICAR pode aumentar o efeito hipotensor de outros agentes anti-hipertensivos. Em um estudo, a coadministração de telmisartana e ramipril levou a um aumento de até 2,5 vezes na AUC_{0-24} e C_{max} de ramipril e ramiprilato. Relataram-se aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. Relataram-se também casos de interação com BRAs, incluindo telmisartana. Em pacientes com desidratação, o tratamento com AINEs (por exemplo AAS como anti-inflamatório, inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos) está associado com um aumento do potencial para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda. Fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina, como telmisartana, podem ter efeitos sinérgicos. O duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona [por exemplo, combinando um inibidor da ECA ou o inibidor direto de renina (alisquireno) a um BRA] deve ser limitado aos casos definidos individualmente, com estrita monitoração da função renal. A experiência com o uso de medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina mostra que o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal comum por outro que contenha potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio, como a heparina, podem levar a um aumento da potássia. Pacientes em tratamento com AINEs e BRAMICAR devem ser adequadamente hidratados e ter sua função renal monitorada no início do tratamento combinado. Foi relatada uma redução do efeito de drogas anti-hipertensivas, como telmisartana, pela inibição de prostaglandinas vasodilatadoras, durante tratamento combinado com AINEs. REAÇÕES ADVERSAS: Infecções do trato urinário incluindo cistite, infecções do trato respiratório superior, anemia, hipercalemia, insônia, depressão, síncope, vertigem, bradicardia, hipotensão ortostática, dispnéia, dor abdominal, diarreia, dispepsia, flatulência, vômitos, prurido, hiperidrose, rash, dor nas costas, espasmos musculares, mialgia, disfunção renal incluindo insuficiência renal aguda, dor no peito, astenia, aumento dos níveis plasmáticos de creatinina. POSOLOGIA: Os comprimidos de BRAMICAR devem ser ingeridos com um pouco de água ou outro líquido, por via oral, com ou sem alimentos. BRAMICAR é um medicamento de uso contínuo e deve ser tomado diariamente na dose prescrita. Tratamento da hipertensão arterial: a dose recomendada é de 40 mg uma vez ao dia. Caso a pressão arterial pretendida não seja atingida, a dose de BRAMICAR pode ser aumentada para 80 mg uma vez ao dia. Alternativamente, BRAMICAR pode ser usado em combinação com diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida, para se obter uma redução maior da pressão arterial. Quando se considerar um aumento da dose, deve-se levar em conta que o máximo efeito anti-hipertensivo é geralmente atingido quatro a oito semanas após o início do tratamento. Prevenção da mortalidade e lesão cardiovascular: a dose recomendada é de 80 mg uma vez ao dia. Não se sabe se doses inferiores a 80 mg de telmisartana são eficazes na prevenção da mortalidade e lesão cardiovascular. Ao iniciar a terapia com telmisartana para a prevenção da mortalidade e lesão cardiovascular, recomenda-se monitoração da pressão arterial, e se conveniente, pode ser necessário o ajuste de medicamentos que reduzem a pressão arterial. Insuficiência renal: não há necessidade de ajustes de dose, nem mesmo nos pacientes que fazem hemodiálise. A telmisartana não é removida do sangue por hemofiltração. Insuficiência hepática: não se deve exceder a dose diária de 40 mg nos pacientes portadores de insuficiência hepática leve a moderada. Pacientes idosos: não são necessários ajustes de doses. Crianças e adolescentes: o uso de BRAMICAR em crianças e adolescentes menores de 18 anos não é recomendado, pois há dados limitados sobre segurança e eficácia nesta faixa etária. Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. Registro MS: nº 1.3569.0706. Registrado por: EMS SIGMA PHARMA LTDA. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. "SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO".

BRAMICAR HCT (telmisartana + hidroclorotiazida). APRESENTAÇÕES: comprimidos de 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg. Embalagens contendo 30 comprimidos. USO ORAL. USO ADULTO. INDICAÇÕES: Tratamento da hipertensão arterial em pacientes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com telmisartana ou hidroclorotiazida isoladamente. CONTRAINDICAÇÕES: é contraindicado a hipersensibilidade aos ingredientes ativos ou a qualquer excipiente da fórmula; hipersensibilidade a qualquer outra substância derivada de sulfonamida (hidroclorotiazida é uma substância derivada de sulfonamida); insuficiência hepática grave; insuficiência renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min); hipopotassemia refratária; hipercalemia; pacientes com condições hereditárias raras que possam ser incompatíveis com algum excipiente da fórmula; segundo e terceiro trimestre de gravidez; lactação; uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes *mellitus* ou disfunção renal (taxa de filtração glomerular < 60 ml/min/1,73 m²). ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Insuficiência hepática: BRAMICAR HCT não deve ser administrado a pacientes com colestase, distúrbios biliares obstrutivos ou insuficiência hepática grave. Hipertensão renovascular: Há um risco aumentado de hipotensão grave e insuficiência renal quando pacientes com estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria com um único rim funcionando são tratados com medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona. Insuficiência renal e transplante renal: A telmisartana + hidroclorotiazida não deve ser administrada em pacientes portadores de disfunção renal grave (depuração de creatinina <30 ml/min). Depleção de volume intravascular: Hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose, pode ocorrer em pacientes que têm volemia e/ou sódio depletado por vigorosa terapia diurética, dieta restrita de sal, diarreia ou vômito. Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona: Como

consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram relatadas alterações da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em pacientes suscetíveis, especialmente quando foram combinados medicamentos que afetam esse sistema. Portanto, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona [por exemplo, combinando um inibidor da ECA ou o inibidor direto de renina (alisquireno) a um BRA] deve ser limitado aos casos definidos individualmente, com estrita monitoração da função renal. Outras condições de estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona: Em pacientes cujo tônus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ex. pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, inclusive estenose da artéria renal), o tratamento com outros medicamentos que afetam este sistema, tem sido associado com hipotensão aguda, hiperazotemia (hiperamonemia), oligúria ou, raramente, insuficiência renal aguda. Hiperaldosteronismo primário: Pacientes com hiperaldosteronismo primário geralmente não respondem a medicações anti-hipertensivas que agem inibindo o sistema renina-angiotensina. Portanto, não se recomenda o uso de BRAMICAR HCT. Estenose valvar aórtica e mitral e cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica: A exemplo do que ocorre com o uso de outros fármacos vasodilatadores, recomenda-se precaução especial aos pacientes que sofrem de estenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva. Efeitos metabólicos e endócrinos: O uso de tiazidas pode prejudicar a tolerância à glicose. Podem ser necessários ajustes de doses de insulina ou agentes hipoglicêmicos orais em pacientes diabéticos. Pode ocorrer manifestação de diabetes *mellitus* latente durante o tratamento com tiazídicos. Desequilíbrio eletrolítico: Assim como para qualquer paciente recebendo tratamento diurético, deve-se realizar a monitoração periódica dos níveis séricos de eletrólitos em intervalos adequados. Diabetes *mellitus*: Pacientes diabéticos com risco cardiovascular adicional [por exemplo, diabéticos com Doença Arterial Coronariana (DAC) coexistente] devem passar por uma adequada avaliação diagnóstica para detecção e tratamento adequado da DAC. Lactose: A dose diária máxima de BRAMICAR HCT contém 309,460 mg de lactose na concentração de 80 mg + 25 mg, 321,60 mg na concentração de 80 mg + 12,5 mg e 201,960 mg na concentração de 40mg + 12,5 mg. Pacientes com condições ou doenças hereditárias raras com intolerância à galactose (por exemplo: galactosemia) não devem tomar este medicamento. Outras: Como para outros agentes anti-hipertensivos, a redução excessiva da pressão arterial em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica ou doença cardiovascular isquêmica pode resultar em infarto do miocárdio ou AVC (infarto cerebral). Miopia aguda e Glaucoma secundário de ângulo fechado: A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, pode causar reação idiossincrática, resultando em miopia transitória aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado, cujos sintomas incluem diminuição aguda da acuidade visual ou dor ocular, normalmente dentro de horas a semanas do início do tratamento. Este medicamento pode causar doping. BRAMICAR HCT está classificado na categoria de risco C para o primeiro trimestre de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Relataram-se aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. Relataram-se também casos de interação com BRAs, incluindo telmisartana. Além disso, as tiazidas reduzem a depuração renal de lítio e, portanto, o risco de toxicidade por lítio pode ser aumentado com o uso de BRAMICAR HCT. Lítio e BRAMICAR HCT devem ser administrados concomitantemente somente sob supervisão médica. Recomenda-se a monitoração dos níveis séricos de lítio durante o uso concomitante. Por outro lado, baseado na experiência com o uso de outras drogas que atuam no sistema renina-angiotensina, o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outras drogas que podem aumentar os níveis séricos de potássio pode levar a um aumento do potássio sérico. Se for necessário prescrever essas drogas com BRAMICAR HCT, recomenda-se a monitoração dos níveis plasmáticos de potássio. Recomenda-se monitoração periódica de potássio sérico quando BRAMICAR HCT é administrado com drogas afetadas pelos distúrbios dos níveis séricos de potássio, por exemplo, glicosídeos digitálicos, agentes antiarrítmicos e drogas que são sabidamente indutoras de torsades de pointes. Em pacientes com desidratação, o tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais - AINES (por exemplo, AAS como anti-inflamatório, inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos), está associado com um aumento do potencial para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda. Fármacos que agem no sistema renina-angiotensina como a telmisartana podem ter efeitos sinérgicos com a telmisartana. Pacientes em tratamento com AINEs e BRAMICAR HCT devem ser adequadamente hidratados e ter sua função renal monitorada no início do tratamento combinado. A coadministração de anti-inflamatórios não-esteroidais pode reduzir o efeito diurético, natriurético e anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos em alguns pacientes. A telmisartana pode aumentar o efeito hipotensor de outros agentes anti-hipertensivos. A coadministração de telmisartana não resultou em interações clinicamente significativas com a digoxina, a varfarina, a hidroclorotiazida, o ibuprofeno, o paracetamol, sinvastatina e o anlodipino. Quando administradas concomitantemente, as seguintes drogas podem interagir com diuréticos tiazídicos: álcool, barbitúricos ou narcóticos: pode ocorrer potencialização de hipotensão ortostática; drogas antidiabéticas (agentes orais e insulina): pode ser necessário ajuste de dose da droga antidiabética; metformina: há risco de ocorrência de acidose lática; colestiramina e resina colestipol: absorção de hidroclorotiazida é prejudicada na presença de resinas de troca aniônica; glicosídeos digitálicos: hipopotassemia ou hipomagnesemia induzida por tiazídicos favorece o início de arritmias cardíacas induzidas por digitálicos; aminas simpaticomiméticas (por exemplo, noradrenalina): os efeitos das aminas hipertensoras podem ser diminuídos; relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes (por exemplo, tubocurarina): os efeitos dos relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes podem ser potencializados; tratamento para gota: podem ser necessários ajustes de dose dos medicamentos uricosúricos porque a hidroclorotiazida pode aumentar o nível de ácido úrico sérico. A coadministração de tiazida pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol; sais de cálcio: diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis séricos de cálcio devido à diminuição da excreção. Se for necessária a prescrição de suplementos de cálcio, os níveis séricos de cálcio devem ser monitorados e a dose de cálcio deve ser ajustada de acordo; Outras interações: os efeitos hiperglicêmicos dos betabloqueadores e diazóxido podem ser aumentados pelas tiazidas. Agentes anticolinérgicos (por exemplo, atropina, biperideno) podem aumentar a biodisponibilidade de diuréticos tiazídicos pela diminuição da motilidade gastrointestinal e da velocidade de esvaziamento gástrico; As tiazidas podem aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina. As tiazidas podem reduzir a excreção renal de

drogas citotóxicas (por exemplo, ciclofosfamida, metotrexato) e potencializar seus efeitos mielossupressivos. POSOLOGIA E MODO DE USAR: BRAMICAR HCT deve ser administrado uma vez ao dia, com ou sem alimento. A dose de telmisartana pode ser aumentada gradativamente antes de substituí-la pelo BRAMICAR HCT. A substituição direta da monoterapia pelas combinações fixas pode ser considerada. BRAMICAR HCT 40 mg/12,5 mg: pode ser administrado em pacientes cuja pressão arterial não foi adequadamente controlada com telmisartana 40 mg ou hidroclorotiazida. BRAMICAR HCT 80 mg/12,5 mg: pode ser administrado em pacientes cuja pressão arterial não foi adequadamente controlada com telmisartana 80 mg. BRAMICAR HCT 80 mg/25 mg: pode ser administrado em pacientes cuja pressão arterial não foi adequadamente controlada com BRAMICAR HCT 80 mg/ 12,5 mg ou pacientes que foram previamente estabilizados com telmisartana e hidroclorotiazida administrados separadamente. REAÇÕES ADVERSAS: tontura. Registro M.S. nº 1.3569.0729. EMS SIGMA PHARMA LTDA. "SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO". VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

BRASART (valsartana). APRESENTAÇÕES: Comprimido revestido 80mg, 160mg e 320mg. Embalagens contendo 30 comprimidos revestidos. USO ORAL. INDICAÇÕES: Tratamento da hipertensão arterial. Tratamento de insuficiência cardíaca (classes II a IV da NYHA) em pacientes recebendo tratamento padrão tais como diuréticos, digitálicos e também inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou betabloqueadores, mas não ambos; a presença de todas estas terapêuticas padronizadas não é obrigatória. BRASART melhora a morbidade nesses pacientes, principalmente através da redução da hospitalização por insuficiência cardíaca. BRASART retarda também a progressão da insuficiência cardíaca, melhora a classe funcional da NYHA, a fração de ejeção, os sinais e sintomas da insuficiência cardíaca e melhora a qualidade de vida *versus* o placebo. BRASART é indicado para melhorar a sobrevida após infarto do miocárdio em pacientes clinicamente estáveis com sinais, sintomas ou evidência radiológica de insuficiência ventricular esquerda e/ou com disfunção sistólica ventricular esquerda. CONTRAINDICAÇÕES: Hipersensibilidade conhecida à valsartana ou a qualquer dos excipientes da formulação de BRASART. Uso concomitante de bloqueadores de receptores de angiotensina – incluindo valsartana – ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) com alisquireno em pacientes com diabetes tipo 2. Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Em pacientes com depleção grave de sódio e/ou hipovolemia, como nos que estejam recebendo altas doses de diuréticos, pode ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapêutica com valsartana. O tratamento com valsartana pode ser continuado, uma vez que a pressão arterial esteja estabilizada. Como medida de segurança, recomenda-se a monitorização dos parâmetros de ureia sanguínea e creatinina sérica em pacientes com hipertensão renovascular, secundária a estenose de artéria renal unilateral. Recomenda-se cautela em pacientes com insuficiência renal grave e o uso concomitante de valsartana com alisquireno deve ser evitado nestes pacientes. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática. Deve-se tomar cuidado especial ao se administrar valsartana a pacientes com distúrbios biliares obstrutivos, pois o *clearance* (depuração) é mais baixo nestes pacientes. A avaliação dos pacientes com insuficiência cardíaca ou pós-infarto do miocárdio deve sempre incluir a avaliação da função renal. Para pacientes com infarto do miocárdio recente, a combinação de captopril e valsartana não demonstrou nenhum benefício clínico adicional, porém demonstraram um aumento no risco dos efeitos adversos comparado à monoterapia. Portanto, esta combinação não é recomendada para pacientes com infarto do miocárdio recente, ao contrário da monoterapia com Brasart que é indicado para melhorar a sobrevida após infarto do miocárdio em pacientes clinicamente estáveis. Valsartana deve ser imediatamente descontinuado em pacientes que desenvolverem angioedema, e não deve ser readministrado. Como qualquer droga que atua diretamente sobre SRAA, valsartana não deve ser usado durante a gravidez. REAÇÕES ADVERSAS: Reações adversas em Hipertensão: Diminuição de hemoglobina, diminuição de hematócrito, neutropenia, trombocitopenia, hipersensibilidade incluindo doença do soro, aumento do potássio sérico, vertigem, vasculite, tosse, dor abdominal, alteração dos valores de função hepática incluindo aumento da bilirrubina sérica, angioedema, erupção cutânea e prurido, mialgia, insuficiência e disfunção renal, elevação da creatinina sérica, fadiga. Reações adversas em Pós-infarto do miocárdio e/ou Insuficiência cardíaca: Trombocitopenia, hipersensibilidade incluindo doença do soro, aumento do potássio sérico, tontura, tontura postural, hipotensão, hipotensão ortostática, elevação dos valores de função hepática, erupção cutânea, prurido, disfunção e insuficiência renal, aumento da ureia nitrogenada sanguínea. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: É necessária precaução na coadministração de bloqueadores de receptores de angiotensina (BRAs), incluindo valsartana, com outros agentes inibidores do sistema renina-angiotensina como IECAs ou alisquireno. Quando os antagonistas de angiotensina II são administrados simultaneamente com os AINES, pode ocorrer atenuação do efeito antihipertensivo. Além disso, em pacientes que são mais velhos, o volume depletoado (incluindo aqueles sobre terapia diurética) ou tiver comprometimento da função renal, o uso concomitante de agonistas da angiotensina II e AINES podem levar ao aumento de risco da piora da função renal. Portanto, recomenda-se o monitoramento da função renal quando se inicia ou modifica o tratamento em pacientes sobre tratamento com valsartana e que estão tomando AINES simultaneamente. A coadministração de inibidores do transportador por captação (rifampicina e ciclosporina) ou do transportador de efluxo (ritonavir) pode aumentar a exposição sistêmica da valsartana. O uso concomitante de valsartana com lítio: pode levar a uma intoxicação por lítio; anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs): pode reduzir a eficácia anti-hipertensiva; ritonavir: aumento da exposição da valsartana; agentes que bloqueiam o SRAA: pode levar à hipercalemia. POSOLOGIA: *Hipertensão*: A dose inicial recomendada de valsartana é de 80mg ou 160mg uma vez ao dia, independente da raça, idade ou sexo. O efeito anti-hipertensivo manifesta-se efetivamente dentro de 2 semanas e o efeito máximo após 4 semanas. Nos pacientes que não apresentarem controle adequado da pressão arterial, a dose diária pode ser aumentada para 320mg, ou um diurético pode ser associado. Valsartana pode ser administrado concomitantemente com outros agentes anti-hipertensivos. *Insuficiência cardíaca*: A dose diária recomendada para o início de tratamento é de 40mg de valsartana duas vezes ao dia. A titulação para 80mg e 160mg duas vezes ao dia deve ser feita para a maior dose conforme tolerado pelo paciente. Deve-se considerar a redução da dose dos diuréticos concomitantes. A dose máxima diária administrada nos estudos clínicos é de 320mg em doses fracionadas. A avaliação dos pacientes com insuficiência

cardíaca deve sempre incluir a avaliação da função renal. *Pós-infarto do miocárdio*: A terapêutica pode ser iniciada 12 horas após um infarto do miocárdio. Após uma dose inicial de 20mg duas vezes ao dia, a terapêutica com valsartana deve ser titulada para 40mg, 80mg e 160mg duas vezes ao dia durante as próximas semanas. A dose inicial é oferecida por comprimidos de 40mg divisíveis. A dose-alvo máxima é 160mg duas vezes ao dia. Em geral, é recomendado que os pacientes atinjam um nível de dose de 80 mg duas vezes ao dia por duas semanas após o início do tratamento e que o atingimento da dose-alvo máxima ocorra em três meses com base na tolerabilidade do paciente à valsartana durante a titulação. Se hipotensão sintomática ou disfunção renal ocorrer, a dose deve ser reduzida. A valsartana pode ser usada em pacientes tratados com outras terapêuticas do pós-infarto do miocárdio, por exemplo, trombolíticos, ácido acetilsalicílico, betabloqueadores ou estatinas. A avaliação em pacientes com pós-infarto do miocárdio deve sempre incluir uma avaliação da função renal. REGISTRO MS: Nº 1.3569.0584. DETENTOR: EMS SIGMA PHARMA LTDA. "SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO". VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

BRASART HCT (valsartana + hidroclorotiazida). APRESENTAÇÕES: Embalagem contendo 30 e 90 comprimidos revestidos de 80mg + 12,5mg, 160mg + 12,5mg, 160mg + 25mg, 320mg + 12,5mg e 320mg + 25mg. Uso oral. Uso adulto. INDICAÇÕES: BRASART HCT é indicado para o tratamento da hipertensão arterial sistêmica. Considerando que a monoterapia inicial é eficaz em apenas 40% a 50% dos casos, pode-se considerar o uso de associações de fármacos anti-hipertensivos como terapia alternativa para os casos nos quais o efeito anti-hipertensivo da terapia com apenas uma das duas drogas não for suficiente. CONTRAINDICAÇÕES: Hipersensibilidade conhecida a valsartana, hidroclorotiazida, outros derivados das sulfonamidas ou a qualquer um dos excipientes de valsartana + hidroclorotiazida. Gravidez. Por causa da hidroclorotiazida, BRASART HCT é contraindicado para pacientes com anúria. Pacientes com cirrose biliar e colestase. Uso concomitante de bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs) – incluindo valsartana – ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) com alisquireno em pacientes com diabetes tipo 2. Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez D. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS: O uso concomitante com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal que contêm potássio ou outros medicamentos que aumentem o nível sérico de potássio (heparina, etc.) deve ser realizada com cautela. Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo início de hipocalcemia ou exacerbar a hipocalcemia preexistente. Os diuréticos tiazídicos devem ser administrados com cautela em pacientes com condições que envolvam perda de potássio elevada, por exemplo nefropatia depletores de sal e insuficiência pré-renal (cardiogênica) da função renal. Se a hipocalcemia for acompanhada por sinais clínicos (por ex.: fraqueza muscular, parestesia ou alterações no EEG), valsartana + hidroclorotiazida deverá ser descontinuado. A correção da hipocalcemia e qualquer hipomagnesemia coexistente é recomendada antes de iniciar com os tiazídicos. As concentrações séricas do potássio e magnésio devem ser verificadas periodicamente. Todos os pacientes recebendo diuréticos tiazídicos devem ser monitorados para desequilíbrios dos eletrólitos, particularmente o potássio. Diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo início de hiponatremia e alcalose hipoclorêmica ou exacerbar a hiponatremia preexistente. A hiponatremia acompanhada de sintomas neurológicos (náusea, desorientação progressiva, apatia) foi observada em casos isolados. O monitoramento regular das concentrações séricas de sódio é recomendado. Em pacientes com depleção grave de sódio e/ou hipovolemia, como nos que estejam recebendo altas doses de diuréticos, pode ocorrer, em casos raros, hipotensão sintomática após o início da terapia com valsartana + hidroclorotiazida. A valsartana + hidroclorotiazida deverá ser utilizado apenas após a correção de qualquer depleção preexistente de sódio e/ou hipovolemia, caso contrário o tratamento deverá ser iniciado sob supervisão médica. *Se ocorrer hipotensão*, manter o paciente em posição supina e, se necessário, administrar infusão de solução salina fisiológica por via intravenosa. O tratamento com valsartana + hidroclorotiazida pode ser reintroduzido assim que a pressão arterial estiver estabilizada. valsartana + hidroclorotiazida deve ser utilizado com cautela para tratar a hipertensão em pacientes com estenose de artéria renal unilateral ou bilateral ou estenose em rim único, uma vez que a ureia e a creatinina séricas podem aumentar nestes pacientes. A valsartana + hidroclorotiazida deverá ser descontinuado imediatamente em pacientes que desenvolverem angioedema, e valsartana + hidroclorotiazida *não deverá ser administrado novamente*. *Tem sido relatado que os diuréticos tiazídicos*, incluindo a hidroclorotiazida: exacerbam ou ativam o lúpus eritematoso sistêmico; podem alterar a tolerância à glicose; podem elevar os níveis séricos do colesterol e dos triglicérides; podem elevar os níveis séricos de ácido úrico; podem causar ou exacerbar a hiperuricemia e precipitar a gota em pacientes susceptíveis. Os diuréticos tiazídicos diminuem a excreção urinária de cálcio e podem causar leve elevação de cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos do metabolismo de cálcio, devendo ser utilizada com cautela em pacientes com hipercalemia. Alterações patológicas na glândula da paratireoide de pacientes com hipercalemia e hipofosfatemia foram observadas em alguns pacientes sob terapia prolongada com tiazídicos. Reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida *são mais prováveis em pacientes com alergia e asma*. A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, foi associada com uma reação idiossincrática resultando em miopia aguda e glaucoma agudo de *ângulo fechado transitório*. Se não tratado, o glaucoma agudo de ângulo fechado pode levar a perda permanente da visão. O tratamento primário é descontinuar a hidroclorotiazida o mais rápido possível. Fatores de risco para desenvolver o glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir histórico de alergia a sulfonamida ou a penicilina. Em pacientes nos quais a função renal pode depender da atividade do sistema da renina-angiotensina-aldosterona (por ex.: pacientes com falência cardíaca congestiva grave), o tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina ou antagonista dos receptores de angiotensina foi associado com oligúria e/ou azotemia progressiva, e em casos raros com falência renal aguda e/ou morte. Na avaliação de pacientes com falência renal ou pós infarto do miocárdio deve ser sempre incluída a avaliação da função renal. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: As seguintes interações medicamentosas podem ocorrer devido aos dois componentes (valsartana e/ou hidroclorotiazida) de valsartana + hidroclorotiazida: aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio e inibidores da ECA, antagonistas do receptor de angiotensina II ou tiazidas. As seguintes potenciais interações medicamentosas podem ocorrer devido ao componente valsartana de valsartana + hidroclorotiazida: O uso concomitante de bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs), incluindo valsartana, com outros medicamentos que agem no SRA é associado com o aumento da incidência de hipotensão, hipercalemia e

alterações na função renal em comparação com a monoterapia. Quando anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) incluindo Inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 (Inibidores da COX-2) *são administrados simultaneamente com* antagonistas da angiotensina II, a atenuação dos efeitos anti-hipertensivos pode ocorrer. Em pacientes idosos com hipovolemia (incluindo aqueles sob terapia diurética) ou que tenham a função renal comprometida, o uso concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINEs pode levar a um aumento do risco de piora da função renal. A coadministração de inibidores dos transportadores de captação (rifampicina, ciclosporina) ou dos transportadores de efluxo (ritonavir) podem aumentar a exposição sistêmica à valsartana. Durante monoterapia com valsartana, não foram observadas interações de significância clínica com os seguintes fármacos: cimetidina, varfarina, furosemida, digoxina, atenolol, indometacina, hidroclorotiazida, anlodipino e glibenclamida. As seguintes interações medicamentosas potenciais podem ocorrer em função do componente tiazídico de valsartana + hidroclorotiazida: potencialização da ação dos anti-hipertensivos e de outros medicamentos anti-hipertensivos (por ex.: guanetidina, metildopa, betabloqueadores, vasodilatadores, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e inibidores diretos da renina (IDR). Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, potencializam a ação de relaxantes musculoesqueléticos tais como derivados do curare. O efeito hipocalémico dos diuréticos pode ser aumentado pela administração concomitante de diuréticos depletos de potássio, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados do ácido salicílico ou antiarrítmicos. O efeito hiponatremico dos diuréticos pode ser intensificado pela administração concomitante de medicamentos como antidepressivos, antipsicóticos, antiepiléticos, etc. A hipocalcemia ou a hipomagnesemia induzidas por diuréticos tiazídicos podem ocorrer como efeito indesejado, o que favorece a incidência de arritmia cardíaca induzida por digitálicos. A administração concomitante de anti-inflamatórios não-esteroidais (por exemplo, derivados do ácido salicílico, indometacina) pode enfraquecer a atividade diurética e anti-hipertensiva do componente tiazídico de valsartana + hidroclorotiazida. A hipovolemia concomitante pode induzir insuficiência renal aguda. A administração concomitante de diuréticos do tipo tiazídicos (incluindo a hidroclorotiazida) pode: levar a hipercalcemia; aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol; aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina; pode reduzir a excreção renal de agente citotóxicos e elevar seus efeitos mielossupressores. A biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos pode ser aumentada por agentes anticolinérgicos (por exemplo, atropina, biperideno). No entanto, os medicamentos procinéticos, como a cisaprida, podem reduzir a biodisponibilidade dos diuréticos do tipo tiazídicos. A absorção dos diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, é reduzida pela colestiramina ou colestipol. No entanto, o escalonamento da dose de hidroclorotiazida e resina provavelmente minimizariam a interação, desde que a hidroclorotiazida tenha sido administrada no mínimo 4 horas antes ou de 4 a 6 horas depois da administração de resinas. A administração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida com: vitamina D ou sais de cálcio, pode potencializar o aumento do cálcio sérico; com ciclosporina, pode aumentar o risco de hiperuricemia e complicações da gota; com álcool, barbitúricos ou narcóticos pode potencializar a hipotensão ortostática; com metildopa, pode ocorrer anemia hemolítica (relatado em literatura). Diuréticos tiazídicos podem aumentar o efeito hiperglicêmico do diazóxido. A hidroclorotiazida pode reduzir a resposta às aminas pressoras, como a noradrenalina. A significância clínica deste efeito é incerto e insuficiente para excluir seu uso. Pacientes recebendo hidroclorotiazida concomitantemente com carbamazepina podem desenvolver hiponatremia. REAÇÕES ADVERSAS: As reações adversas reportadas em estudos clínicos e em achados laboratoriais ocorrendo mais frequentemente com valsartana e hidroclorotiazida versus placebo e relatos individuais pós-comercialização estão apresentados abaixo de acordo com o sistema de classe de órgãos. As reações adversas conhecidas por ocorrerem com cada componente individualmente, mas que não foram vistas em estudos clínicos, podem ocorrer durante o tratamento de valsartana/hidroclorotiazida. Reações adversas ao medicamento estão listadas por frequência, a mais frequente primeiro, utilizando a seguinte convenção: muito comum (> 1/10); comum (> 1/100, < 1/10); incomum (> 1/1.000, < 1/100); rara (> 1/10.000, < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000), desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão listadas em ordem decrescente de gravidade. Frequência das reações adversas ao medicamento com valsartana / hidroclorotiazida. Incomum: desidratação, parestesia, visão borrada, zumbido, hipotensão, tosse, mialgia, fadiga. Muito rara: Tontura, Artralgia. Os eventos a seguir também foram observados durante os estudos clínicos em pacientes hipertensos independente da relação causal com o medicamento do estudo: dor abdominal, dor no abdômen superior, ansiedade, artrite, astenia, dor nas costas, bronquite, bronquite aguda, dor no peito, tontura postural, dispepsia, dispneia, boca seca, epístaxe, disfunção erétil, gastroenterite, dor de cabeça, hiper-hidrose, hipoestesia, gripe, insônia, estiramento do ligamento, espasmo muscular, tensão muscular, congestão nasal, nasofaringite, náusea, dor no pescoço, edema, edema periférico, otite média, dor nas extremidades, palpitações, dor faringolaríngea, polaciúria, piroxia, sinusite, congestão sinusal, sonolência, taquicardia, infecções do trato respiratório superior, infecções do trato urinário, vertigem, infecções virais, distúrbios visuais. Informações adicionais sobre os componentes individualmente: As reações adversas previamente reportadas com os componentes individualmente, também podem ter efeitos indesejáveis com valsartana + hidroclorotiazida, mesmo que não tenham sido observadas nos estudos clínicos ou durante o período póscomercialização. Frequência das reações adversas ao medicamento com valsartana: Incomum: vertigem e dor abdominal. Os eventos a seguir também foram observados durante os estudos clínicos em pacientes hipertensos independentemente de sua relação causal com o medicamento do estudo: artralgia, astenia, dor nas costas, diarreia, tontura, dor de cabeça, insônia, diminuição da libido, náusea, edema, faringite, rinite, sinusite, infecção do trato respiratório superior, infecção viral. Frequência das reações adversas com hidroclorotiazida: Muito comum: Principalmente em altas doses, aumento dos lipídeos no sangue. Comum: Hipomagnesemia, hiperuricemia e apetite diminuído, hipotensão ortostática, que pode ser agravada pelo álcool, anestésicos ou sedativos, Náusea e vômitos leves, Urticária e outras formas de rash, Disfunção erétil. POSOLOGIA: A dose recomendada de BRASART HCT é de 1 comprimido uma vez ao dia. Quando clinicamente apropriado pode ser usado 80 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida ou 160 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida ou 320 mg de valsartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida. Quando necessário, 160 mg de valsartana e 25 mg de hidroclorotiazida ou 320 mg de valsartana e 25 mg de hidroclorotiazida pode ser usado. O efeito anti-hipertensivo máximo manifesta-se dentro de 2 a 4 semanas.

Insuficiência renal: Não é necessário ajustar a dose em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (Taxa de Filtração Glomerular (TFG) \geq 30 mL/min). Devido ao componente hidroclorotiazida, valsartana + hidroclorotiazida é *contraindicado em pacientes com anúria* e deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min). Diuréticos tiazídicos são *ineficientes como monoterapia na insuficiência renal grave* (TFG < 30 mL/min), mas podem ser úteis nestes pacientes quando utilizados com a devida cautela e em combinação com um diurético de alça, mesmo em pacientes com TFG < 30 mL/min. Insuficiência hepática: Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Devido ao componente hidroclorotiazida, valsartana + hidroclorotiazida deve ser utilizado com cautela especial em pacientes com insuficiência hepática grave. Devido ao componente valsartana, valsartana + hidroclorotiazida deve ser utilizado com cautela especial em pacientes com distúrbios biliares obstrutivos. Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos): A segurança e a eficácia de valsartana + hidroclorotiazida não foram estabelecidas. Pacientes idosos: Não é necessário ajuste de dose. Este medicamento não deve ser partido ou mastigado. Registro MS: nº 1.3569.0651. Detentor: EMS SIGMA PHARMA LTDA. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. "SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO".

BRASART BCC (VALSARTANA + BESILATO DE ANLODIPINO). APRESENTAÇÕES: Embalagens contendo 10, 30, 60, 90(FRAC) e 100(HOSP) comprimidos revestidos. Uso oral. Uso adulto. INDICAÇÕES: BRASART BCC é indicado para o tratamento da hipertensão arterial essencial. CONTRAINDICAÇÕES: BRASART BCC não deve ser usado em casos de Hipersensibilidade conhecida ao anlodipino, valsartana ou a qualquer excipiente. Gravidez (vide "Advertências e Precauções – Gravidez e Lactação"). Uso concomitante de bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs) – incluindo valsartana – ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECAs) com alisquireno em pacientes com diabetes tipo 2 (vide "Interações Medicamentosas"), este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente o médico em caso de suspeita de gravidez. PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS: Brasart BCC não deve ser usado em Pacientes com comprometimento renal: Não há dados disponíveis para casos graves (depuração de creatinina < 10 mL/min) e, portanto, deve-se ter cautela. Não é necessário o ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal de leve a moderado. O uso de BRAs – incluindo valsartana – ou inibidores da ECA juntamente com alisquireno deve ser evitado em pacientes com comprometimento renal grave (TFG < 30 mL/min) (vide "Interações Medicamentosas"). Pacientes com transplante renal: Não há experiências, até o momento, do uso seguro de Brasart BCC em pacientes que tenham recebido transplante renal recentemente. Pacientes com comprometimento hepático. A valsartana é eliminada, na sua maior parte, via bile enquanto o anlodipino é extensivamente metabolizado pelo fígado. Deve-se ter cautela ao administrar Brasart BCC a pacientes com comprometimento hepático ou distúrbios biliares obstrutivos (vide "Características farmacológicas"). Pacientes com insuficiência cardíaca/Pós-infarto do miocárdio: Em geral os bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo anlodipino, devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave (classes funcionais III-IV da Associação do Coração de Nova York (NYHA)). Em pacientes nos quais a função renal pode depender da atividade do sistema angiotensina-renina-aldosterona (por exemplo: pacientes com insuficiência cardíaca congestiva), o tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina ou antagonistas dos receptores de angiotensina tem sido associado com oligúria e/ou azotemia progressiva, e em casos raros com insuficiência renal aguda e/ou morte. A avaliação dos pacientes com insuficiência cardíaca ou pós-infarto do miocárdio deve sempre incluir uma avaliação da função renal. Pacientes com infarto agudo do miocárdio: Piora da angina pectoris e infarto agudo do miocárdio pode se desenvolver após o início ou aumento da dose de anlodipino, particularmente em pacientes com doença obstrutiva da artéria coronariana grave. Gravidez e Lactação: não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Simvastatina: É recomendada uma dose limite de 20 mg de simvastatina por dia em pacientes com anlodipino. Agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (inibidores COX-2): pode ocorrer atenuação do efeito anti-hipertensivo, em pacientes idosos ou com comprometimento da função renal pode levar a um aumento do risco de piora da função renal. REAÇÕES ADVERSAS: pode causar cefaleia, gripe, edema, ondas de calor e fadiga. POSOLOGIA: Administrar por via oral. Tanto o anlodipino quanto a valsartana podem ser tomados com ou sem alimentos. É recomendado administrar o Brasart BCC com um pouco de água. Um paciente cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com monoterapia pode passar à terapia combinada com Brasart BCC. A dose recomendada é de um comprimido por dia (80 mg de valsartana e 5 mg de anlodipino, ou 160 mg de valsartana e 5 mg de anlodipino, ou 160 mg de valsartana e 10 mg de anlodipino ou 320 mg de valsartana e 5 mg de anlodipino ou 320 mg de valsartana e 10 mg de anlodipino). Pode-se considerar, quando clinicamente apropriado, a alteração direta da monoterapia para a combinação com dose fixa. Por conveniência, pacientes recebendo valsartana e anlodipino em comprimidos separados podem ter o tratamento substituído por Brasart BCC, que contém as mesmas doses dos componentes. Brasart BCC pode ser utilizado como terapia inicial em pacientes que são propensos a necessidade de vários medicamentos para atingir as metas de pressão arterial. A escolha de Brasart BCC como tratamento inicial para hipertensão deve ser baseada em uma avaliação dos potenciais riscos e benefícios. Para o tratamento inicial, a dose inicial habitual é Brasart BCC 80/5 mg uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada após 1 a 2 semanas de tratamento para um máximo de um comprimido de 320/10 mg, uma vez ao dia conforme necessário para controlar a pressão arterial. Brasart BCC não é recomendado como tratamento inicial em pacientes com depleção do volume intravascular (vide "Advertências e Precauções"). A dose máxima recomendada é de 320 mg de valsartana/10 mg de anlodipino. Registro MS nº. 1.3569.0702 Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho, CRF-SP nº 22.883 Detentor: EMS SIGMA PHARMA LTDA. Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08, Bairro Chácara Assay, Hortolândia – SP - CEP: 13186-901, CNPJ: 00.923.140/0001-31, INDÚSTRIA BRASILEIRA. Fabricado por: EMS S/A - Hortolândia / SP. SAC: 0800 – 500600 "VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA" e "SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO".

Bramicar®

telmisartana

A COMBINAÇÃO DE POTÊNCIA, MEIA-VIDA LONGA E PROTEÇÃO CARDIOMETABÓLICA¹⁻⁵



- ✓ **MAIOR MEIA VIDA**
ENTRE OS BRAS⁶
- ✓ **POTÊNCIA DA**
TELMISARTANA COM
ACESSIBILIDADE DA EMS⁷
- ✓ **BENEFÍCIO DA PROTEÇÃO**
CARDIOMETABÓLICA
AOS HIPERTENSOS^{4,8}



CONHEÇA
MAIS SOBRE O
TRATAMENTO
DE HIPERTENSÃO
COM **TELMISARTANA**

Bramicar[®]HCT

telmisartana + hidroclorotiazida

SOLC



FLEXIBILIDADE, CONTROLE E REDUÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR^{9,10,11,12}

Brasart

v a l s a r t a n a



**Marca que mais
cresce em prescrição¹³**

Brasart HCT

valsartana + hidroclorotiazida



Líder em prescrição⁴

SOLOS

Brasart BCC

valsartana + anlodipino



Maior crescimento em vendas¹⁵



OLMY ANLO

OLMESARTANA MEDOXOMILA + BESILATO DE ANLODIPINO

POTÊNCIA NO CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL CENTRAL E PERIFÉRICA^{16,17}



✓ **REDUÇÃO DA PRESSÃO CENTRAL REDUZ OS DESFECHOS CV¹⁸**

✓ **OLMESARTANA É UM DOS BRAs COM MAIS EVIDÊNCIA NA REDUÇÃO DA PRESSÃO CENTRAL^{17, 19, 20, 21}**

✓ **MARCA QUE MAIS CRESCE EM PRESCRIÇÃO²²**

✓ **MAIS ACESSÍVEL QUE O REFERÊNCIA²³**



Referências bibliográficas:

1. Bula do produto Bramicar comprimido - EMS Sigma Pharma Ltda - Reg MS nº 1.3569.0706.
2. Bula do produto Bramicar HCT® comprimido - EMS Sigma Pharma Ltda - Reg MS nº 1.3569.0729.
3. Gosse P. A review of telmisartan in the treatment of hypertension: blood pressure control in the early morning hours. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(3):195-201.
4. Kurtz TW. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator. *Acta Diabetol.* 2005 Apr;42 Suppl 1:S9-16. Review.
5. Akhrass PR, McFarlane SI. Telmisartan and cardioprotection. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:677-83.
6. Abraham HM, White CM, White WB. The comparative efficacy and safety of the angiotensin receptor blockers in the management of hypertension and other cardiovascular diseases. *Drug Saf.* 2015 Jan;38(1):33-54.
7. PMC (18%) Bramicar 80 vs. PMC (18%) Micardis 80. *Revista Kairos, Maio/ 2020.*
8. Gadge P, Gadge R, Paralkar N, Jain P, Tanna V. Effect of telmisartan on blood pressure in patients of type 2 diabetes with or without complications. *Perspect Clin Res.* 2018;9(4):155-160.
9. Bula do produto Brasart® comprimidos revestidos - EMS Sigma Pharma Ltda - Registro M.S. nº. 1.3569.0696.
10. Bula do produto Brasart HCT® comprimidos revestidos - EMS Sigma Pharma Ltda - Registro M.S. nº. 1.3569.0732.
11. Bula do produto Brasart BCC® comprimidos revestidos - EMS Sigma Pharma Ltda - Registro M.S. nº. 1.3569.0702.
12. Abraham I, MacDonald K, Hermans C, Aerts A, Lee C, Brié H, Vancayzeele S. Real-world effectiveness of valsartan on hypertension and total cardiovascular risk: review and implications of a translational research program. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:209-35.
13. Close Up valsartana - Abril 2020.
14. Close UP valsartana + HCT - MAT Junho 2019.
15. IQVIA PMB (R\$) valsartana + anlodipino- MAT Junho 2019.
16. Erdine S. Olmesartan/amlodipine: blood pressure lowering and beyond in special populations. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2012 Feb;6(1):31-44.
17. Ruilope LM, Investigators SS. Fixed-combination olmesartan/amlodipine was superior to perindopril + amlodipine in reducing central systolic blood pressure in hypertensive patients with diabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016;18(6):528-535.
18. Brandão AA et al. I Posicionamento Luso-Brasileiro de Pressão Arterial Central. *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 2017, vol.108, n.2 [cited 2020-05-14], pp.100-108. Available from: http://www.scielo.br/sciolo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2017000200100&lng=en&nrm=iso
19. Raff U, Walker S, Ott C, Schneider MP, Schmieder RE. Olmesartan improves pulse wave velocity and lowers central systolic blood pressure and ambulatory blood pressure in patients with metabolic syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015 Feb;17(2):98-104.
20. Thomas D, Giles, Thomas D, Robinson, Effects of olmesartan medoxomil on systolic blood pressure and pulse pressure in the management of hypertension. *American Journal of Hypertension*, Volume 17, Issue 8, August 2004. Pages 690-695.
21. Sirenko, Y. N., Rekovets, O. L., & Kushnir, S. N. (2013). Comparative Efficacy of Olmesartan and Perindopril on the Effect on Central Blood Pressure and Elastic Properties of the Arteries in Patients with Mild to Moderate Hypertension. *HYPERTENSION*, (5,31), 21-34.
22. IQVIA PMB (R\$) olmesartana + anlodipino - MAT Junho 2019.
23. PMC (18%) Olmy Anlo 40/5mg vs. PMC (18%) BenicarAnlo 40/5mg. *Revista Kairos, Maio/2020.*



Nós somos a EMS.

**Um laboratório farmacêutico
que olha a saúde além da cura**

Investimento contínuo em pesquisa, infraestrutura inovadora, olhar inquieto, agilidade no lançamento de produtos e unidades de negócio sempre em sintonia. É com essa energia que há mais de 50 anos ajudamos a tornar a indústria farmacêutica mais acessível, próxima, responsável e pronta para o futuro. Nosso portfólio é completo como a saúde das pessoas merece ser. Nossa especialidade é estar sempre por perto. Um dos maiores laboratórios em preferência prescritiva do Brasil, tratamos a saúde com o respeito que as pessoas merecem.



Componentes da onda de pulso:

