

A avaliação da resposta anti-hipertensiva na otimização da rigidez arterial e pressão central

The evaluation of anti-hypertensive response in optimization of arterial stiffness and central pressure

Luiz Tadeu Giollo-Junior¹, Luciana Neves Cosenso-Martin², Anelise Machado Gomes de Paiva³, Marco Antônio Mota-Gomes⁴, José Fernando Vilela-Martin¹

RESUMO

Em concordância com os avanços tecnológicos e a medicina baseada em evidências, pressão arterial central elevada e rigidez arterial são condições muito comuns presentes em idosos, hipertensos, diabéticos e dislipidêmicos. A pressão arterial central é um marcador de risco cardiovascular independente e maior preditor de morbidade e mortalidade do que a periférica. Métodos não invasivos para identificá-la e quantificá-la tem sido utilizados, norteados ainda mais a efetividade da terapia medicamentosa a ser instituída. A utilização de várias classes de anti-hipertensivos e sua influência sobre marcadores de rigidez arterial é atualmente muito abordada, principalmente no tocante às medicações de ação vasodilatadora e vasoconstritora.

PALAVRAS-CHAVE

Artérias; hipertensão; anti-hipertensivos; rigidez vascular.

ABSTRACT

In agreement with technological advances and evidence-based medicine, the elevated central blood pressure is preceded by arterial stiffness, a common condition in the elderly, besides hypertensive, diabetic and dyslipidemic individuals. The central blood pressure is an independent marker of cardiovascular risk and greater predictor of morbidity and mortality than peripheral pressure. Noninvasive methods to identify and quantify it have been used, guiding further the effectiveness of drug therapy to be instituted. Nowadays, the use of several classes of antihypertensive drugs and their influence on markers of arterial stiffness is very discussed, especially with regard to vasodilator and vasoconstrictor medications.

KEYWORDS

Arteries; hypertension, antihypertensives agents; vascular stiffness.

INTRODUÇÃO

A disfunção endotelial apresenta-se de várias formas, podendo evoluir de maneira danosa e gerar repercussões desastrosas ao sistema arterial e venoso. Essa disfunção é precedida por fatores genéticos, idade avançada, sedentarismo, etilismo, tabagismo ou secundária a qualquer outra alteração periférica ou central no sistema circulatório.¹

Uma das principais perspectivas para o sucesso do tratamento da disfunção endotelial é diagnosticá-la precocemente, visto que, na maioria das vezes, é assintomática e apenas é investigada quando ocasiona alguma repercussão clínica, momento em que o quadro orgânico disfuncional e estrutural já estará estabelecido, dificultando ainda mais a abordagem de

tratamento do paciente. Dentre os fatores que levam à alteração estrutural com consequente rigidez arterial, destacam-se o processo aterosclerótico, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e processo fisiológico do envelhecimento.

A aterosclerose aparece como uma das principais disfunções que favorecem o desenvolvimento de rigidez arterial.² Esse processo é representado pela doença arterial sistêmica, que conduz a processos obstrutivos que culminam em insuficiência coronariana, acidente vascular encefálico, nefropatia e doença arterial obstrutiva periférica.^{3,4} Essa gama de complicações foi demonstrada também por Oren et al.,⁵ ao comprovarem que a aterosclerose se desenvolve primeiramente na aorta, depois em artérias

Recebido em: 05/01/2014. Aprovado em: 26/01/2014.

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

²FAMERP – São José do Rio Preto (SP), Brasil.

³Universidade Federal de Alagoas (UFAL) – Maceió (AL), Brasil; Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

⁴Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL) – Maceió (AL), Brasil.

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

Conflito de interesses: nada a declarar.

cerebrais e coronárias.⁵ Está claro que o processo aterosclerótico tem início na infância e evolui expressivamente na presença de fatores de risco (hipertensão arterial, tabagismo, obesidade, sedentarismo, dislipidemia, diabetes, idade e histórico familiar).^{6,7} Precedida por um processo inflamatório, a aterosclerose é marcada pela presença de mediadores inflamatórios como Interleucina 6 (IL-6), citocina — responsável pela produção de Proteína C-reativa (PCR), Interleucina 1 (IL-1), facilitador da síntese de moléculas de adesão dos neutrófilos, além de monócitos no endotélio e fatores de ativação plaquetária com aumento das propriedades pró-coagulantes das células endoteliais.⁸

Por outro lado, a HAS é a doença de maior prevalência atualmente. No Brasil, em 2008, as Doenças Cardiovasculares (DCV) foram responsáveis por 30% dos óbitos e, dentre elas, a HAS é a que acomete mais de 30 milhões de brasileiros.⁹ Nos Estados Unidos, em 2010, esse índice é ainda mais expressivo, acometendo cerca de 74 milhões de americanos.¹⁰ A hipertensão arterial é o fator desencadeante para o comprometimento cardiovascular, cerebrovascular e renal. Na maioria dos casos, quando ocorre a manifestação da doença, seu quadro se torna irreversível, porém tratável e controlável. Devido a um acometimento silencioso e assintomático, muitas vezes, ela não é observada com a devida seriedade pelos pacientes e por parte dos médicos, o que acaba tornando incerto o êxito no tratamento. Os principais fatores de risco associados e também fortes precursores da HAS são: tabagismo, sedentarismo, estresse, etilismo, envelhecimento, obesidade, alimentação inadequada e fatores socioeconômicos.¹¹ Todas essas variáveis alteram a integridade endotelial vascular, levando a uma série de complicações. Assim, o diagnóstico precoce da HAS pode minimizar complicações futuras que cursam com índices progressivos de morbidade e mortalidade em todo o mundo.

Em relação ao processo de envelhecimento relacionado ao sistema arterial vascular, estima-se que as artérias, especialmente aorta e carótidas, enrijeçam a cada década cerca de 10 a 15% em homens e 5 a 10% em mulheres.¹² A aorta, vaso com características dinâmicas e que mantém um determinado coeficiente pressórico conhecido como pressão central, possui funções endócrinas, parácrinas e autócrinas, sendo capaz de sofrer alterações rápidas em sua morfologia devido a sua capacidade de se distender. Essa capacidade é mediada por mecanismos de regulação de alta complexidade, comandados por fatores hemodinâmicos, reflexos locais e sistêmicos, ativação neuro-humoral e alterações na reatividade vascular, que podem ser determinadas geneticamente e que acabam por originar alterações na estrutura e função da parede arterial, propiciando o

desenvolvimento da rigidez arterial.¹³ A rigidez arterial é um dos principais determinantes para o aumento da Pressão de Pulso (PP) e da pressão central, variáveis consideradas preditoras de risco para infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca. Além disso, maior morbidade e mortalidade cardiovascular têm sido associadas ao aumento da pressão central, sobretudo em hipertensos, diabéticos, idosos e nefropatas crônicos.^{14,15} Dessa forma, a idade avançada e a elevação da Pressão Arterial (PA) são duas das variáveis mais importantes para maior espessamento arterial e consequente rigidez arterial. Determinantes moleculares de espessamento arterial também estão relacionados a componentes fibróticos da matriz extracelular, principalmente elastina, colágeno e fibronectina.¹⁶⁻¹⁹

AValiação da Rigidez Arterial e da Pressão Central

A cada período de ejeção ventricular esquerda, é gerada onda de pulso que se propaga por toda árvore arterial até as artérias periféricas de forma cíclica. Alterações na impedância e descontinuidade estrutural ou geométrica da árvore arterial ao longo da trajetória gera onda refletida que caminha em sentido retrógrado em direção à aorta ascendente e ao coração (onda retrógrada). Portanto, a pressão central é resultante da soma dos componentes anterógrado e retrógrado (onda refletida).^{21,22} A propagação da onda é progressivamente amplificada da aorta central até as artérias periféricas, ou seja, a amplitude da onda de pressão será maior nas artérias periféricas do que nas artérias centrais, fato que justifica maior pressão na artéria braquial do que na aorta (central) em indivíduos mais jovens [PA central é cerca de 10 a 20 mmHg mais baixa do que a pressão arterial sistólica (PAS) periférica]. Com o envelhecimento, ocorre perda de elasticidade da artéria, fato que aumenta a rigidez arterial e a Velocidade de Transmissão da Onda de Pulso (VOP). O aumento da VOP acarreta um retorno mais rápido da onda de pulso refletida, ocorrendo sobreposição precoce da onda refletida durante a sístole (diferentemente do que acontece nos jovens saudáveis, nos quais a onda refletida retorna tardiamente durante a sístole), o que conduz à amplificação da pressão sistólica e elevação da PP central (amplificação da PP), aumentando a pós-carga sobre o ventrículo esquerdo e refletindo aumento na PA central, que praticamente se iguala à PAS periférica.^{22,23} Esse aumento da PAS central ocasionado pelas ondas de reflexão é conhecido como *augmentation index* (AI) ou índice de incremento. Portanto, o AI representa um índice alternativo derivado da análise da curva de pressão central da aorta e quantifica o efeito da reflexão da onda,²⁴⁻²⁶ tendo a vantagem de levar em consideração o tempo das ondas anterógrada e retrógrada, que são as principais determinantes da pressão central.

Essas ondas podem ser registradas de forma não invasiva por um sistema denominado Tonometria de Aplanção (TA) da artéria radial. Assim, esse método oferece informações sobre a condição funcional do vaso ao avaliar indiretamente a VOP, e diretamente o AI e a pressão arterial central²⁷⁻³⁰ e funciona como um marcador de risco cardiovascular de alta confiabilidade.^{31,32}

PRESSÃO ARTERIAL PERIFÉRICA *VERSUS* CENTRAL

Alguns autores preconizam a necessidade do controle adequado da PA central em relação à PA periférica, demonstrando que pressão central elevada se apresenta como um fator de risco independente para o desenvolvimento de lesões cérebro e cardiovasculares.^{33,34} Esses dois parâmetros de avaliação da PA acabam por gerar repercussões clínicas significativas, contribuindo para índices de morbidade e mortalidade elevados, principalmente em pacientes hipertensos, diabéticos, obesos e idosos.³⁵

As análises da VOP, AI e da pressão central podem proporcionar uma avaliação diferencial nos efeitos dos anti-hipertensivos sobre a árvore arterial, uma vez que a ação deles influem diferentemente nas propriedades estruturais/funcionais vasculares e na hemodinâmica central.³⁶ Existem vários fármacos rotineiramente utilizados na terapêutica anti-hipertensiva que possuem propriedades intrínsecas sobre marcadores de rigidez arterial e, conseqüentemente, na pressão central. Dados provenientes de estudos recentes relataram que apesar de exercerem semelhante redução nos níveis pressóricos periféricos, os fármacos anti-hipertensivos apresentam comportamentos diferentes quando se analisa isoladamente a PA central.^{34,37} Esse desequilíbrio entre a PA central e periférica, gerada principalmente por diferenças na ação dos anti-hipertensivos, pode ocasionar elevação do risco cardiovascular para o paciente, fato demonstrado no estudo CAFE (*Conduit Artery Function Evaluation*), um sub-estudo do ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*).³⁸ Esse estudo avaliou a pressão central utilizando a tonometria de aplanção, que como anteriormente descrita é capaz de diagnosticar indiretamente a presença de rigidez arterial e suas repercussões na PA central e periférica.

O presente trabalho buscou realizar uma revisão de dez anos na base de dados da *US National Library of Medicine - National Institutes of Health* (PubMed) sobre a influência da terapêutica farmacológica anti-hipertensiva na rigidez arterial e pressão central. Para o levantamento dos dados, foi utilizado o cruzamento dos termos: “*applanation tonometry*”, “*antihypertensive drugs*”, “*augmentation index*” e “*stiffness artery*”.

AÇÃO DOS ANTI-HIPERTENSIVOS SOBRE OS MARCADORES DE RIGIDEZ ARTERIAL

A terapia medicamentosa anti-hipertensiva apresenta-se de forma muito variada no que concerne à cinética e à dinâmica de cada fármaco. Atualmente, na terapêutica cardiológica, podemos contar com várias classes de medicamentos que podem ser utilizados de forma associada ou não, dentre elas, diuréticos, inibidores adrenérgicos, Bloqueadores de Canal de Cálcio (BCC), Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA), vasodilatadores de ação direta e bloqueadores do receptor AT₁ da angiotensina II (BRA) e inibidores de renina. Esses fármacos apresentam efeitos terapêuticos específicos e abrangentes, atuando em várias disfunções, inclusive na rigidez arterial.

A complacência arterial favorece a função ventricular esquerda, assim como reduz sua carga de trabalho e favorece a perfusão coronariana, crucial para a oferta de sangue ao miocárdio na fase diastólica. Certamente, apresenta um papel expressivo na fisiopatogenia dos distúrbios do sistema cardiovascular.²³

A ação terapêutica sobre a rigidez arterial pode ser obtida com o uso de anti-hipertensivos, porém nem todos são capazes de reduzi-la,³⁷ situação mais comumente encontrada em pacientes idosos com Hipertensão Sistólica Isolada (HSI) e disfunção endotelial estabelecida.²²

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA IECA + DIURÉTICO *VERSUS* β -BLOQUEADOR

Vários trabalhos publicados, alguns deles datados desde a década de 1990, têm demonstrado êxito na terapia medicamentosa sobre as propriedades elásticas aórticas e, conseqüentemente, sobre a pressão central, combinando IECA e diuréticos.³⁹⁻⁴⁴ Desde então, o estudo REASON⁴⁵, que teve como abordagem associar outros fármacos anti-hipertensivos, comparou Betabloqueador (β -B) (atenolol) à combinação de baixa dose de diurético (indapamida) com IECA (perindopril). Os autores mostraram que, para a mesma redução de pressão arterial diastólica, a combinação induziu maior diminuição da PAS periférica e central do que o atenolol, além de redução mais evidente na massa muscular cardíaca. Alguns mecanismos podem estar envolvidos nas diferenças observadas entre as duas opções terapêuticas. Em primeiro lugar, o decréscimo na frequência cardíaca induzida pelo atenolol pode ser a causa da manutenção de defeito na reflexão das ondas, uma vez que foi previamente demonstrado que a bradicardia também pode afetar a VOP e aumentar a pressão aórtica central. Todavia, a bradicardia foi observada somente nos seis primeiros meses de tratamento e, mesmo após um ano de acompanhamento, o atenolol continuou com esse efeito deletério, fato sugestivo de que o perindopril possa ter melhorado estruturas micro e

macrovasculares, prevenindo alterações estruturais em diferentes níveis. Outra possível justificativa para a diferença entre os dois tratamentos foi decorrente do menor AI carotídeo encontrado no grupo de combinação de fármacos.⁴⁵

BLOQUEADORES DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA (BRA) + BLOQUEADORES DE CANAL DE CÁLCIO (BCC) *VERSUS* BLOQUEADORES DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA + DIURÉTICO

Outras combinações passaram a ser testadas e foi demonstrada a mesma superioridade no tratamento anti-hipertensivo com o uso de IECA e BCC, que são capazes de reduzir os coeficientes de reflexão de ondas da microcirculação para artérias maiores.⁴⁶ Essa observação também foi constatada pelo estudo CAFE, evidenciando os efeitos diferentes da associação amlodipino/perindopril na pressão aórtica central, que foi responsável pelos desfechos cardiovasculares favoráveis observados no estudo ASCOT.³⁸ Dessa forma, observa-se também que os BCC possuem certa influência sobre a rigidez arterial, fato mostrado por Matsui et al.,⁴⁷ que avaliaram 207 pacientes idosos (média de idade de $68 \pm 9,1$ anos) e demonstraram efeito benéfico ao reduzir a pressão central utilizando de forma combinada BRA + BCC (olmesartan/azelnidipino) em comparação ao BRA/diurético (olmesartan/hidroclorotiazida).⁴⁷

BLOQUEADORES DE CANAL DE CÁLCIO + BLOQUEADORES DO RECEPTOR AT1 DA ANGIOTENSINA II *VERSUS* BLOQUEADORES DO RECEPTOR AT1 DA ANGIOTENSINA II + β -BLOQUEADOR

A combinação BCC/BRA (amlodipino/valsartan) *versus* BCC/ β -B (amlodipino/atenolol) foi investigada em um dos grupos do estudo EXPLOR, no qual foram avaliados 393 hipertensos. A combinação BCC/BRA mostrou melhor efeito na capacidade de redução na pressão sistólica central comparada à combinação de BCC/ β -bloqueador.⁴⁸

O efeito favorável dos BRA vem sendo demonstrado por vários estudos, mostrando-se bastante eficazes não apenas para o tratamento da pressão periférica, mas também na otimização da pressão central. O efeito sobre a pressão central pode ser explicado por vários mecanismos, entre eles, atraso na reflexão da onda, ou seja, tempo em que a onda refletida leva para retornar da periferia para aorta central, ocasionado por um decréscimo da VOP ou redução no tempo de duração da ejeção do ventrículo esquerdo ou na intensidade da reflexão da onda. Adicionalmente, fármacos de ação vasodilatadora, tais como BRA ou BCC, podem marcadamente reduzir a magnitude das ondas refletidas pela atenuação do tônus vascular das artérias periféricas levando, portanto, a uma diminuição na pressão sistólica central.⁴⁶ Esses fatores podem afetar de forma direta o perfil da pressão central por influenciarem a complacência

arterial, sugerindo que o uso dos BRA auxilia positivamente no tratamento para essa finalidade.^{49,50}

Jung et al. estudaram o efeito do telmisartan, como monoterapia em pacientes portadores de hipertensão arterial primária, e demonstraram um decréscimo nos valores das pressões arteriais sistólico-diafólica, bem como na velocidade de onda de pulso, predizendo melhora no comportamento da função endotelial diante da terapia medicamentosa.⁵¹

INIBIDOR DIRETO DE RENINA *VERSUS* INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA

Outra classe terapêutica que atua no sistema renina angiotensina, como o Inibidor Direto de Renina (IDR), parece melhorar marcadamente a função endotelial e, conseqüentemente, a rigidez arterial. Esse efeito foi demonstrado por Viridis et al.,⁵² que avaliaram o efeito do alisquirano (IDR) em comparação ao IECA (ramipril) na pressão arterial periférica, central e na função endotelial de 50 indivíduos portadores de hipertensão primária. Os autores demonstraram que a função endotelial foi positivamente influenciada com a utilização do inibidor direto de renina em comparação ao IECA por melhorar marcadamente o estresse oxidativo e, assim, melhorar a vasodilatação endotélio-dependente ao modular a biodisponibilidade do Óxido Nítrico (NO) na vasculatura arterial.⁵² A quantidade de estudos disponíveis na literatura avaliando o efeito direto do inibidor de renina sobre a função endotelial é pequena. Dessa forma, são necessários estudos clínicos mais robustos em diferentes populações comparando outros fármacos anti-hipertensivos com inibidor de renina a fim de demonstrar os efeitos sobre a função endotelial e a pressão arterial central.

β -BLOQUEADOR

A utilização dos β -bloqueadores, muito citados em estudos de grande impacto, mostra-se bastante eficaz em controlar a pressão arterial; todavia, seus efeitos na pressão periférica e central podem variar entre os sexos.^{53,54} Porém, as duas primeiras gerações desse fármaco, representadas por propranolol e atenolol, não são efetivas o bastante para promover decréscimo nos valores de pressão arterial central.³⁸ Entretanto, estudo realizado por Agibiti et al.,⁵⁵ utilizando β -bloqueador de terceira geração (nebivololol), confirmou esse fármaco como altamente seletivo e dotado de atividades vasodilatadoras adicionais mediadas por liberação endotelial de NO, diferenciando-o de outros agentes β -bloqueadores. A combinação de bloqueador β -1 e mediação de vasodilatação por NO levam esse fármaco a ter um perfil metabólico mais amplo e favorável, com efeitos benéficos na rigidez arterial. Assim, essas propriedades podem ser clinicamente relevantes no tratamento de pacientes hipertensos.⁵⁵

ANTI-HIPERTENSIVOS VASODILADORES *VERSUS*

ANTI-HIPERTENSIVOS NÃO VASODILADORES

Estudos com fármacos vasodilatadores demonstraram melhor modulação na relação pressão central e periférica. No trabalho realizado por Miyashita et al.,³⁷ foram avaliados os efeitos de várias classes de fármacos anti-hipertensivos no tratamento da hipertensão primária. Essas medicações foram utilizadas tanto de forma isolada (BRA, IECA, BCC, β -bloqueadores, diuréticos, betabloqueadores e nitratos) como em associação. Os autores demonstraram que anti-hipertensivos vasodilatadores em relação aos não vasodilatadores foram mais eficazes na redução da pressão arterial central e periférica, independentemente de qualquer outra classe de anti-hipertensivo associada.³⁷

CONCLUSÕES

A utilização de medicações anti-hipertensivas protetoras que proporcionam vasodilatação periférica, que otimizam os efeitos diurético e natriurético, que atuam no sistema renina-angiotensina e que diminuem a concentração de cálcio na musculatura lisa é de grande importância no tratamento da doença hipertensiva, interferindo positivamente na disfunção endotelial e nas complicações metabólicas, renais, cérebro e cardiovasculares. Porém, ainda são necessários estudos em larga escala a fim de comparar várias classes entre si e combinações de fármacos anti-hipertensivos em diferentes populações, para que possamos definir a utilização de uma determinada terapia medicamentosa diante da disfunção endotelial e suas complicações.

REFERÊNCIAS

- Ziemam SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:932-43.
- Takahashi R, Imamura A, Yoshikane M, et al. Very small low-density lipoprotein cholesterol level is a determinant of arterial stiffness in men with impaired glucose metabolism. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:1282-9.
- Lane AL, Smith JC, Davies JS. Noninvasive assessment of preclinical atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2:19-30.
- Lehmann ED, Hopkins DK, Rawesh A, Kongola KJ, Gosling R. Relation between number of cardiovascular risk factors/events and noninvasive doppler ultrasound assessments of aortic compliance. *Hypertension.* 1998;32:565-9.
- Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots ML. Aortic stiffness and carotid intima-media thickness: two independent markers of sub clinical vascular damage in young adults? *Eur J Clin Invest.* 2003;33:949-54.
- Bortolotto LA, Safar ME, Billaud E, et al. Plasma homocysteine, stiffness aortic, and renal function in hypertensive patients. *Hypertension.* 1999;34:837-42.
- Tayama J, Munakata M, Yoshinaga K, Toyota T. Plasma homocysteine is associated with more advanced systemic arterial stiffness and greater blood pressure response to stress in hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2006;29:403-9.
- Al-Quaisi M, Kharbanda RK, Mittal TK, Donald AE. Measurement of endothelial function and clinical utility for cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4:647-52.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95:1-51.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129:e28-e292.
- Oppenheimer GM. Framingham heart study: the first 20 years. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53:55-61.
- O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens.* 2002;15:426-44.
- Durier S, Fassot C, Laurent S, et al. Physiological genomics of human arteries: quantitative relationship between gene expression and arterial stiffness. *Circulation.* 2003;108:1845-51.
- Heitmar R. Total arterial compliance: the future of cardiovascular risk assessment? *J Hum Hypertens.* 2010;24:227-9.
- Mendonça MI, Palma Reis R, Sousa AC, et al. Velocidade de onda de pulso e estratificação do risco cardiovascular. *Rev Port Cardiol.* 2009;28:155-71.
- Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol.* 2007;20:S45-S50.
- Zoungas S, Asmar RP. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. *Clin Exp Pharmacol P.* 2007;34:647-51.
- Duanping L, Arnett DK, Tyroler HA, et al. Arterial stiffness and the development of hypertension: The ARIC study. *Hypertension.* 1999;34:201-6.
- Chung JW, Lee YS, Kim JH, et al. Reference values for the augmentation index and pulse pressure in apparently healthy Korean subjects. *Korean Circ J.* 2010;40:165-71.
- Bortolotto LA, Safar ME. Blood pressure profile along the arterial tree and genetics of hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2006;86:166-9.
- Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003;107:2864-9.
- O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension.* 2005;45:652-8.
- Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure - a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:975-84.
- Laurent S, Cockcroft J. Central aortic blood pressure. Paris: Elsevier; 2008.
- Mota-Gomes MA, Feitosa AM, Brandão MC, et al. Augmentation Index - novo preditor de risco cardiovascular. *Rev Bras Hipertens.* 2006;13:63-4.
- Vaz-de-Melo RO, Pimenta AG, Giollo Júnior LT, et al. Factors associated with increased radial augmentation index in hypertensive individuals. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97:241-8.
- Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: Comparison with common tonometric method. *J Hum Hypertens.* 2010;24:498-504.
- Mitchell GF, Conlin PR, Dunlap ME, et al. Aortic diameter, wall stiffness, and wave reflection in systolic hypertension. *Hypertension.* 2008;51:105-11.
- Wilkinson IB, McEniery CM, Cockcroft JR. Central blood pressure estimation for the masses moves a step closer. *J Hum Hypertens.* 2010;24:495-7.
- Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, et al. Correction of carotid augmentation index for heart rate in elderly essential hypertensives. ANBP2 Investigators. Australian Comparative Outcome Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor- and Diuretic-Based Treatment of Hypertension in the Elderly. *Am J Hypertens.* 2001;14:573-7.
- O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *J Clin Pharmacol.* 2001;51:507-22.
- Gkaliagkousi E, Douma S. The pathogenesis of arterial stiffness and its prognostic value in essential hypertension and cardiovascular diseases. *Hypokratia.* 2009;13:70-5.
- London GM. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:3815-23.
- Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. *Circulation.* 2006;113:1213-25.
- Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart.* 2003;89:1104-9.
- 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;25:265-72.
- Miyashita H, Aizawa A, Hashimoto J, et al. Cross-sectional characterization of all classes of antihypertensives in terms of blood pressure in Japanese hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2010;23:260-8.
- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; 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;113:1213-25.
- Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, Brown MJ, Cockcroft JR, Wilkinsom IB. Comparison of the antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension.* 2009;54:409-13.
- Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Benetos A, Safar M. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J Hypertens.* 2001;19:813-8.
- Breithaupt-Grögler K, Leschinger M, Belz GG, et al. Influence of antihypertensive therapy with cilazapril and hydrochlorothiazide on the stiffness of the aorta. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1996;10:49-57.

42. Bénétos A, Laffèche A, Asmar R, Gautier S, Safar A, Safar ME. Arterial stiffness, hydrochlorothiazide and converting enzyme inhibition in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 1996;10:77-82.
43. Breithaupt-Grogler K, Leschinger M, Belz GG, et al. Influence of antihypertensive therapy with cilazapril and hydrochlorothiazide on the stiffness of the aorta. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1996;10:49-57.
44. Dart AM, Cameron JD, Gatzka CD, et al. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressure in older hypertensive subjects in the second Australian National blood pressure trial. *Hypertension*. 2007;49:1242-7.
45. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME; The REASON Project coordinators and investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertension patient: a comparison with atenolol. *Hypertension*. 2001;38:922-6.
46. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens*. 2004;7:118-23.
47. 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;54:716-23.
48. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension*. 2010;55:1314-22.
49. Mahmud A, Feely J. Effect of angiotensin II receptor blockade on arterial stiffness: beyond blood pressure reduction. *Am J Hypertens*. 2000;15:1092-5.
50. Agnoletti D, Zhang Y, Borghi C, Blacher J, Safar ME. Effects of antihypertensive drugs on central blood pressure in humans: a preliminary observation. *Am J Hypertens*. 2013;26:1045-52.
51. Jung AD, Kim W, Park SH, et al. The effect of telmisartan on endothelial function and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Korean Circ J*. 2009;39:180-4.
52. Viridis A, Ghiadoni L, Qasem AA, et al. Effect of aliskiren treatment on endothelium-dependent vasodilation and aortic stiffness in essential hypertensive patients. *Eur Heart J*. 2012;33:1530-8.
53. Chester R, Sander G, Fernandez C, Chen W, Berenson G, Giles T. Women have significantly greater difference between central and peripheral arterial pressure compared with men: The Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens*. 2013;7:379-85.
54. Casey DP, Curry TB, Joyner MJ, Charkoudian N, Hart EC. Acute β -adrenergic blockade increases aortic wave reflection in young men and women: differing mechanisms between sexes. *Hypertension*. 2012;59:145-50.
55. Agibiti RE, Porter E, Rizzoni D. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:353-60.