

# AS GRANDES ARTÉRIAS EM FOCO: AVALIAÇÃO DA RIGIDEZ ARTERIAL NO PACIENTE HIPERTENSO

## THE LARGE ARTERIES IN FOCUS: ASSESSMENT OF ARTERIAL STIFFNESS IN THE HYPERTENSIVE PATIENT

### Resumo

Mario Fritsch Neves<sup>1</sup>,  
Ana Rosa Cunha<sup>1</sup>

1. Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas  
Departamento de Clínica Médica  
- Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Correspondência:  
Mario Fritsch Neves  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro – Hospital Universitário Pedro Ernesto. Departamento de Clínica Médica.  
Av. 28 de Setembro, 77 sala 329 – Vila Isabel – Rio de Janeiro, RJ.  
CEP 20551-030  
mariofneves@gmail.com

Evidências comprovam que a rigidez arterial apresenta uma forte correlação com lesões de órgãos-alvo e é um fator de risco para eventos cardiovasculares na população hipertensa, independente de outros fatores de risco mais conhecidos. Diversos mecanismos estão envolvidos na relação entre hipertensão e rigidez arterial, como envelhecimento, inflamação, alterações metabólicas e neuro-humorais. Estes mecanismos justificam a rigidez arterial como consequência, mas também com causa de elevação da pressão arterial, de acordo com alguns estudos clínicos e experimentais. A rigidez arterial pode ser avaliada de forma local, regional ou sistêmica. Entre as diversas formas, a medida da velocidade da onda de pulso (VOP) é considerada um preditor independente para morbidade e mortalidade cardiovascular em diversas populações. Particularmente, a VOP carótido-femoral tem o maior valor preditivo e possui valores de referência disponíveis, por isso é considerada o padrão-ouro para a medida da rigidez arterial aórtica ou central. Considerando que a VOP carótido-femoral é altamente dependente da idade e da pressão arterial, há uma série de limitações quando se define um ponto de corte fixo para toda a população. Além disso, a distância entre as artérias deve ser medida com muita precisão, pois pequenas diferenças podem influenciar o valor final da VOP. A rigidez arterial sistêmica pode ser avaliada indiretamente através da análise da onda de pulso aórtica derivada a partir da tonometria de aplanção da artéria radial. Todavia, a relação entre os parâmetros centrais obtidos e a rigidez arterial é complexa e, por isso, não devem ser interpretados isoladamente.

**Descritores:** Rigidez Vascular, Análise de Onda de Pulso, Fatores de Risco.

### Abstract

*Evidence has shown that arterial stiffness is closely correlated with lesions of the target organs, and is a risk factor for cardiovascular events in the hypertensive population, independent of other more well-known risk factors. Various mechanisms are involved in the relationship between Hypertension and arterial stiffness, such as aging, inflammation, metabolic changes and neuro-humoral changes. These mechanisms explain arterial stiffness as a consequence, but also as the cause of increased blood pressure, according to some clinical and experimental studies. Arterial stiffness can be evaluated locally, regionally, or systemically. Among the various forms, the measurement of pulse wave velocity (PWV) is considered an independent predictor for cardiovascular morbidity and mortality in various populations. Carotid-femoral PWV, in particular, has the highest predictive value, and available reference values. For this reason, it is considered the gold standard for measuring aortic or central arterial stiffness. Considering that the carotid-femoral PWV is highly dependent on age and arterial pressure, there is a series of limitations when defining a fixed cut-off point for the whole population. Furthermore, the distance between the arteries should be measured very precisely, as small differences can influence the final PW score. Systemic arterial stiffness can be evaluated indirectly, through the analysis of aortic pulse wave derived from radial artery applanation tonometry. However, the relationship between the central parameters obtained, and arterial stiffness, is complex, and should not be interpreted in isolation.*

**Descriptors:** Vascular Stiffness, Pulse Wave Analysis, Risk Factors.

## Introdução

A hipertensão arterial é considerada um fator de risco clássico para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo que a mortalidade cardiovascular aumenta de forma progressiva com a elevação dos níveis pressóricos já a partir de 115/75 mmHg<sup>1</sup>. Mudanças desfavoráveis nas propriedades elásticas das artérias de grande calibre associadas à hipertensão contribuem para esta elevação da mortalidade. Alguns estudos têm demonstrado o independente papel prognóstico da rigidez arterial em eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos<sup>2,3</sup>, o que pode ser avaliada por meio de métodos de simples realização e não invasivos.

Por esse motivo, durante a última década tem havido um grande interesse na detecção precoce de doença vascular, a fim de prevenir novos eventos cardiovasculares. Conseqüentemente, várias técnicas foram desenvolvidas para determinar o grau de rigidez arterial.

## Por que avaliar a rigidez arterial?

### Relação com lesões de órgãos-alvo

A complacência das grandes artérias, ricas em fibras elásticas íntegras nos indivíduos jovens com pressão arterial normal, é responsável pela absorção da energia gerada na ejeção do volume sistólico pelo ventrículo esquerdo, reduzindo assim a transmissão de um componente pulsátil excessivo para a circulação periférica. Com o desenvolvimento progressivo da rigidez arterial, a energia pulsátil passa a ser menos amortecida nas artérias centrais, sendo transmitida para as pequenas artérias e microcirculação, favorecendo episódios de isquemia e lesão tecidual em órgãos altamente vascularizados como cérebro e rins. Caso estas alterações hemodinâmicas não sejam modificadas, disfunções orgânicas subclínicas começam a surgir nestes órgãos-alvos, caracterizadas como redução da filtração glomerular<sup>4,5</sup> e do desempenho cognitivo<sup>6,7</sup>.

A associação entre hipertensão arterial e rigidez arterial também favorece o aparecimento mais precoce de lesões cardíacas. A rigidez aórtica elevada propicia uma sobrecarga pulsátil para o coração, o que resulta na redução do relaxamento diastólico e na hipertrofia ventricular esquerda. Este mecanismo parece explicar a associação entre rigidez arterial e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada<sup>8</sup>.

### Valor prognóstico

A rigidez arterial tem sido o marcador de doença vascular mais associado com o risco cardiovascular global. Em uma análise recente do estudo de Framingham, a inclusão da rigidez arterial foi útil para reclassificação do risco, mesmo no modelo incluindo a pressão arterial sistólica<sup>9</sup>. Uma meta-análise concluiu que a rigidez arterial é um forte preditor de futuros eventos cardiovasculares e mortalidade geral<sup>10</sup>. Outra meta-análise mais recente confirmou que a rigidez arterial, avaliada através da velocidade da onda de pulso (VOP), é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares e capaz de reclassificar o risco mesmo em modelos que incluem os clássicos fatores de risco. Estas associações foram mais potentes nos indivíduos mais jovens<sup>11</sup>.

## Que mecanismos estão envolvidos na rigidez arterial?

A rigidez arterial é determinada pelas propriedades intrínsecas da parede arterial e pela interação entre diâmetro e fluxo. Diversos mecanismos estão envolvidos na patogênese da rigidez arterial (Figura 1). Estudos têm demonstrado a relação de componentes da síndrome metabólica com enrijecimento da parede arterial<sup>12,13</sup>. A associação entre obesidade e rigidez arterial parece ser mais evidente nos indivíduos mais idosos<sup>14</sup>. A disfunção metabólica, por sua vez, pode levar a alterações neuro-humorais, especialmente a hiperatividade do sistema nervoso simpático<sup>15</sup>. A redução da sensibilidade dos barorreceptores que está associada à hiperatividade simpática pode ser a origem ou a consequência da rigidez nas artérias centrais<sup>16</sup>. O aumento da sensibilidade ao sal é mais comum na população idosa e pode ter um papel no desenvolvimento da rigidez vascular, mas esta hipótese precisa ser comprovada. O aumento das concentrações plasmáticas de aldosterona ocorre também com mais frequência com o envelhecimento e podem contribuir para maior rigidez arterial. Estudos experimentais demonstram que os efeitos da angiotensina II no remodelamento vascular podem ser mediados pela aldosterona<sup>17,18</sup>.

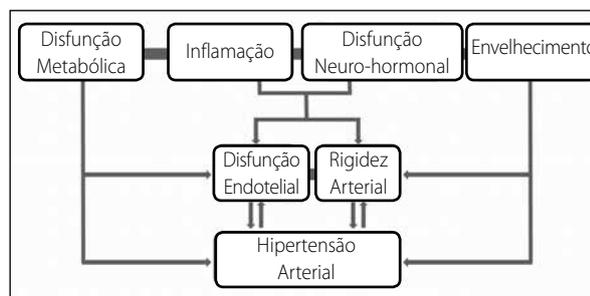


Figura 1. Mecanismos envolvidos no desenvolvimento da rigidez arterial na hipertensão.

Além disso, o antagonismo da aldosterona, com espironolactona e com eplerenone, foi capaz de atenuar o processo de inflamação na aorta de animais hipertensos<sup>19,20</sup>. Outros mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-6, também estão associados com a fragmentação gradual da elastina e acúmulo de colágeno na parede vascular, principais componentes do processo de rigidez arterial<sup>21</sup>.

### Causa ou consequência ?

A rigidez arterial é frequentemente considerada como uma complicação da doença vascular hipertensiva. Neste caso, o processo de envelhecimento vascular com o avançar da idade se soma ao efeito da hipertensão que acelera o desenvolvimento da rigidez nas grandes artérias.

Por outro lado, estudos recentes indicam que a rigidez arterial pode preceder e estar envolvida na patogênese da hipertensão<sup>22</sup>. Em um modelo experimental de obesidade induzida por dieta, a maior rigidez aórtica contribuiu para o desenvolvimento de hipertensão sistólica<sup>23</sup>. Estudos clínicos também têm concordado que a rigidez aórtica aumentada pode anteceder o desenvolvimento da hipertensão<sup>24-27</sup>. No grupo de indivíduos normotensos da coorte de descendentes

do estudo Framingham, o maior grau de rigidez aórtica foi um fator de risco para o aumento progressivo da pressão arterial e para o início de hipertensão durante os sete anos de acompanhamento<sup>28</sup>.

### Como avaliar a rigidez arterial na prática clínica?

Diversos métodos têm sido desenvolvidos com o objetivo de medir a rigidez arterial de forma não-invasiva. De uma maneira didática, três formas principais devem ser consideradas na avaliação da rigidez arterial: local, regional ou sistêmica.

#### Rigidez local - variação do diâmetro do vaso em relação à pressão de distensão

Esta técnica é baseada na obtenção da imagem vascular com ultrassonografia de alta resolução para medidas exatas dos diâmetros arteriais em diversos momentos do ciclo cardíaco e com tonometria de aplanção. Os valores de pressão a serem considerados devem ser relativos ao da artéria estudada, não podendo utilizar os valores da pressão arterial obtidos no braço devido à diferença secundária à reflexão da onda de pulso. Este método permite uma avaliação precisa da rigidez arterial, mas apenas no local do segmento estudado. Como a rigidez arterial não é a mesma nos diversos segmentos do sistema circulatório, esta avaliação tem pouca aplicabilidade, pois não pode ser generalizada, e tem baixo valor preditivo comparado a outros métodos<sup>29</sup>.

#### Rigidez regional - medida da velocidade da onda de pulso

A velocidade da onda de pulso (VOP) tem demonstrado ser um preditor independente para morbidade e mortalidade cardiovascular na população em geral<sup>30</sup> e em pacientes com hipertensão<sup>2,3</sup>, diabetes<sup>31</sup> e doença renal terminal<sup>32</sup>, o que confere à medida da VOP uma ferramenta útil na avaliação de risco para eventos cardiovasculares e estratificação de risco<sup>9,10</sup>.

A VOP é usualmente medida entre duas artérias distantes. Técnicas de medidas oscilométricas da VOP em um único ponto (ex. *Arteriograph*) e em 24 horas de monitorização ambulatorial (*Mobil-O-Graph*) ainda são recentes e, embora tenham correlação com os outros métodos, necessitam de mais estudos para comprovação do valor preditivo. A VOP braço-tornozelo (*baPWV*: *brachial-ankle pulse wave velocity*) é um método oscilométrico obtido com manguito colocado sobre a artéria braquial e outro na panturrilha<sup>33</sup>. Embora popular na Ásia, não é bem aceito no Ocidente e a correlação com eventos cardiovasculares não é robusta. A medida entre as artérias carótida e radial permite verificar a rigidez arterial periférica, representada, então, pela VOP carótido-radial, mas esta não possui uma relação direta com eventos cardiovasculares. Quando os locais escolhidos para a medida da VOP são as artérias carótida e femoral, a velocidade da onda de pulso carótido-femoral (VOP-cf) é obtida (Figura 2). Embora esta avaliação resulte na exclusão do segmento proximal da aorta e sofra influência da extensão variável das artérias ilíaca e femoral, a VOP-cf tem o maior valor preditivo e possui valores de referência disponíveis,

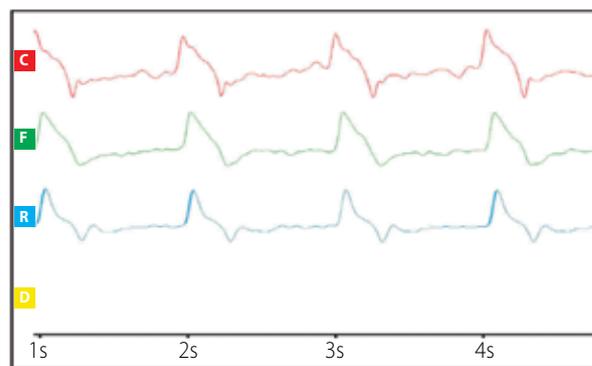


Figura 2. Ondas de pulso carotídeo (superior), femoral (intermediária) e radial (inferior) obtidas para medida da velocidade da onda de pulso central e periférica.

por isso é considerada o padrão-ouro para a medida da rigidez arterial aórtica ou central.

Alguns aparelhos vêm sendo utilizados para a medida da VOP, mas dois deles com maior frequência: Complior (Alam Medical, Vincennes, França) e Sphygmocor (Atcor, Sydney, Austrália). No primeiro, as ondas de pulso carotídeo e femoral são captadas simultaneamente através de sensores aplicados diretamente sobre estas artérias. No segundo, as ondas de pulso carotídeo e femoral são captadas sucessivamente e sincronizadas com a onda R do eletrocardiograma. Independentemente do aparelho utilizado, a VOP-cf é calculada dividindo a distância do trajeto pelo tempo de trânsito ( $VOP = \text{distância} / \text{tempo}$ ). Por isso, a distância deve ser medida com muita precisão, pois pequenas diferenças podem influenciar o valor final da VOP. No passado havia diversos métodos para a medida da distância, tornando incomparáveis os valores de diversos estudos realizados. Recentemente, um documento de consenso foi publicado por um grupo de especialistas europeus (*Artery Society*) padronizando a distância como a medida direta entre as artérias carótida e femoral multiplicado por 0,8<sup>34</sup>. A medida direta deve ser obtida com uma fita métrica em linha reta e, quando não for possível devido ao abdômen obeso, o uso de um estadiômetro infantil (infantômetro) torna a medida mais confiável. Nas últimas diretrizes, européia e brasileira, de hipertensão, o ponto de corte para VOP-cf foi estabelecido em 12 m/s, acima do qual haveria maior risco cardiovascular<sup>35,36</sup>. Este limiar foi baseado em estudos longitudinais tanto na população geral<sup>30</sup>, como em pacientes hipertensos<sup>3,37</sup> e idosos<sup>38</sup>. Todavia, este ponto de corte foi baseado no valor integral da medida entre as artérias carótida e femoral como valor da distância do trajeto. Como a nova padronização determina que este valor da distância deva ser multiplicado por 0,8, o novo ponto de corte seria de 9,6 m/s, mas para facilitar a prática diária, este valor foi aproximado para 10 m/s<sup>34</sup>. Obviamente, há uma série de limitações quando se define um ponto de corte fixo para toda a população, considerando que a VOP-cf é altamente dependente da idade e da pressão arterial. De fato, valores de referência para a VOP-cf de acordo com a idade e pressão arterial já foram estabelecidos, embora tenha sido estimado para a população européia<sup>39</sup>.

A padronização do método é extremamente necessária, pois há diversos fatores que, se não forem considerados, poderão resultar em valores não confiáveis. Pelo menos

duas medidas devem ser obtidas e, se a diferença entre elas for maior que 0,5 m/s, uma terceira medida deve ser realizada. Outras considerações também relevantes são demonstradas na tabela 1.

Tabela 1. Recomendações para a medida da velocidade da onda de pulso

Antes do procedimento	Durante o procedimento
Manter a sala do exame em silêncio e com a temperatura estável.	Realizar as medidas preferencialmente no lado direito do paciente.
Não permitir refeições, café e fumo por 3 horas, no mínimo, antes do exame.	Realizar as medidas repetidas sempre na mesma hora do dia.
Manter o paciente deitado, na posição supina, por pelo menos 10 minutos antes do exame.	Medir a distância entre as artérias carótida e femoral usando uma fita métrica em linha reta; uso de um infantômetro pode ser útil nos obesos.
Considerar possível efeito do avelar branco.	Recomendar ao paciente para não falar ou dormir durante o exame.
Não realizar nas seguintes condições: arritmias, quadro clínico instável, estenose carotídea grave, síndrome do seio carotídeo.	Obter duas medidas de VOP e calcular a média; se a diferença entre elas for >0,5m/s, obter uma terceira e considerar a mediana.

Conforme citado anteriormente, a VOP central é influenciada pela pressão arterial do paciente. Por esta razão, alguns autores indicam que esta medida deve ser ajustada pela pressão arterial média, obtendo assim a VOP-cfnormalizada ( $\text{normVOPcf} = \text{VOP-cf}/\text{PAM} \times 100$ )<sup>40</sup>.

### Rigidez sistêmica

Alguns parâmetros mais simples podem avaliar a rigidez arterial sistêmica. A própria pressão de pulso periférica, obtida pela diferença entre as pressões sistólica e diastólica da artéria braquial, pode ser considerada como um marcador de rigidez arterial. Todavia, embora tenha relação com outros marcadores de rigidez arterial, não é comprovada como fator preditivo independente de outros fatores. A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas também pode fornecer um parâmetro conhecido como índice de rigidez arterial ambulatorial (AASI, *ambulatorial arterial stiffness index*). Este índice é calculado após plotar todos os valores da pressão sistólica com os respectivos valores da pressão diastólica em modelo de regressão linear para obter o *slope*, sendo estimado pela fórmula:  $\text{AASI} = 1 - \text{slope}$ <sup>41</sup>. Embora alguns estudos demonstrem a associação deste índice com lesões de órgãos-alvo<sup>42</sup>, especialmente disfunção renal<sup>43,44</sup>, sua interpretação ainda é controversa<sup>45</sup>, embora haja evidência do valor preditivo na hipertensão resistente<sup>46</sup>.

Pesquisadores japoneses têm valorizado mais o índice vascular cardio-torácico, conhecido como CAVI (cardio-ankle vascular index)<sup>47</sup>. Este é um método relativamente rápido que utiliza quatro manguitos, um para cada membro superior e inferior, com registro eletrocardiográfico simultâ-

neo. O maior argumento para este método é a eliminação do componente da pressão arterial no resultado final. Por outro lado, esta técnica sofre influência da aterosclerose nos membros inferiores, o que é relativamente frequente, e, por isso, não vem sendo testada na Europa ou nas Américas.

Uma forma indireta de avaliar a rigidez arterial sistêmica é através da análise da onda de pulso aórtica derivada a partir da tonometria de aplanção da artéria radial (Figura 3). Após medida da pressão arterial na artéria braquial, ondas de pulso da artéria radial do mesmo lado devem ser obtidas durante no mínimo dez segundos através de um tonômetro, idealmente calibrado de acordo com a pressão arterial média e diastólica que apresentam valores semelhantes nas artérias de grande e médio calibre. A pressão sistólica não deve ser usada para calibração devido à amplificação da pressão de pulso, basicamente porque a pressão sistólica aumenta progressivamente de valor da área central para a periferia. Interessantemente, a diminuição desta amplificação da pressão de pulso é um marcador de rigidez arterial. Como o processo de enrijecimento das artérias centrais resulta no aumento da pressão sistólica aórtica, a diferença para as artérias periféricas é reduzida<sup>48</sup>.

A ejeção ventricular origina uma onda de pulso incidente que é refletida nas bifurcações e na microcirculação. As ondas refletidas retornam em direção ao coração e se somam à onda incidente no final da sístole e início da diástole nos indivíduos mais jovens com boa complacência arterial. Este fenômeno tem uma grande importância fisiológica, pois aumenta a pressão de enchimento das coronárias que ocorre no período de diástole. Assim, além dos níveis pressóricos centrais, a análise da onda de pulso fornece outros parâmetros hemodinâmicos centrais que exigem uma adequada interpretação. Um dos principais é a pressão de incremento (AP, *augmentation pressure*) que representa o valor absoluto (em mmHg) do aumento da pressão sistólica aórtica que é devido à reflexão da onda de pulso. Quando este valor é relativo à pressão de pulso aórtica, obtemos o índice de incremento (Alx, *augmentation index* =  $\text{AP}/\text{PP} \times 100$ ). A frequência cardíaca é um dos principais fatores que influencia estes índices, pois, quando baixa, facilita a entrada da onda refletida no período da sístole, aumentando assim o AP e o Alx e, conseqüentemente, a pressão sistólica aórtica, especialmente quando há maior grau de rigidez arterial que acelera a velocidade da onda de pulso. Por isso, o próprio programa de análise fornece também o Alx@75, que representa o Alx corrigido para uma frequência cardíaca de 75 bpm. Embora este índice sirva para comparação entre diferentes grupos de pacientes, na verdade não reflete o impacto da onda de pulso refletida naquele paciente. De

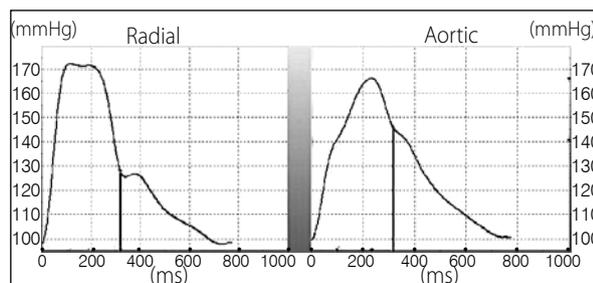


Figura 3. Imagem da onda de pulso aórtica derivada a partir da onda de pulso radial obtida pela tonometria de aplanção.

fato, a relação entre estes parâmetros e a rigidez arterial é complexa e envolve diversos fatores determinantes. Por isso, não devem ser interpretados isoladamente<sup>49</sup>.

### Efeitos do tratamento anti-hipertensivo

Os efeitos dos medicamentos anti-hipertensivos na rigidez arterial são complexos e dependem de fatores como tempo de uso do medicamento e tipo de artéria avaliada<sup>50</sup>. De forma geral, os medicamentos podem diminuir a rigidez arterial tanto de forma direta, através do relaxamento da musculatura lisa vascular na túnica média, como de forma indireta, por meio da atenuação da onda refletida pela dilatação das artérias musculares<sup>50</sup>. Os efeitos estruturais ocorrem mais em longo prazo e incluem remodelamento vascular e redistribuição de elastina e colágeno nas paredes do vaso. Estudos demonstram redução da rigidez arterial devido ao uso agudo ou crônico de diferentes drogas anti-hipertensivas em pacientes com hipertensão primária<sup>50</sup>. De uma forma geral, todas as classes de anti-hipertensivos contribuem para reduzir os valores de VOP, efeito diretamente relacionado à redução dos níveis pressóricos<sup>50</sup>. Na avaliação feita diretamente sobre a carótida, somente os inibidores de enzima conversora de angiotensina foram capazes de aumentar a distensibilidade arterial<sup>50</sup>. A bradicardia induzida pelos betabloqueadores pode ter um efeito direto sobre a hemodinâmica central, permitindo mais tempo para a onda de pulso refletida atingir um maior período da sístole, assim elevando a pressão sistólica aórtica, particularmente naqueles com maior grau de rigidez arterial e VOP. Os inibidores do sistema renina-angiotensina parecem exercer um papel mais benéfico sobre a reflexão da onda<sup>50</sup>.

### Perspectivas

Considerando a associação com novos casos de hipertensão, especialmente nos indivíduos de meia-idade e idosos, a rigidez arterial pode ser uma meta de tratamento naqueles com maior chance de elevação progressiva da pressão arterial, como os obesos e pré-hipertensos. Entre os pacientes hipertensos, o objetivo primário do tratamento é sempre a redução da pressão arterial sistólica e diastólica. Entretanto, como há diversas evidências demonstrando que a associação entre hipertensão e rigidez arterial é comum e um fator que dificulta o controle adequado da pressão arterial, o tratamento anti-hipertensivo nas próximas décadas pode mudar o foco para a pressão de pulso e para uma redução do grau de rigidez arterial avaliada através da VOP. Com esta conduta, certamente as pressões sistólica e diastólica também serão reduzidas e os órgãos-alvo mais protegidos. Infelizmente esta mudança de atitude ainda vai levar algum tempo, pois há necessidade de maior discussão e divulgação desses novos conceitos na comunidade médica. Além disso, um método simples que possa ser feito no consultório, com baixo custo e, principalmente, uma padronização internacional também são necessários para incluir a avaliação da rigidez arterial como procedimento obrigatório na avaliação do risco cardiovascular e como objetivo primário do tratamento da hipertensão arterial.

### Conflitos de interesse

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

### Referências

- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-41.
- Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34:1203-6.
- Safar ME, Plante GE, Mimran A. Arterial Stiffness, Pulse Pressure, and the Kidney. *Am J Hypertens*. 2014.
- Sedaghat S, Dawkins Arce FG, Verwoert GC, Hofman A, Ikram MA, Franco OH, et al. Association of renal function with vascular stiffness in older adults: the Rotterdam study. *Age Ageing*. 2014;43:827-33.
- Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, Gotal JD, Jonsdottir MK, Kjartansson O, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility--Reykjavik study. *Brain*. 2011;134:3398-407.
- Tsao CW, Seshadri S, Beiser AS, Westwood AJ, Decarli C, Au R, et al. Relations of arterial stiffness and endothelial function to brain aging in the community. *Neurology*. 2013;81:984-91.
- Desai AS, Mitchell GF, Fang JC, Creager MA. Central aortic stiffness is increased in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Card Fail*. 2009;15:658-64.
- Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121:505-11.
- 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.
- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, 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;63:636-46.
- Ferreira I, Beijers HJ, Schouten F, Smulders YM, Twisk JW, Stehouwer CD. Clustering of metabolic syndrome traits is associated with maladaptive carotid remodeling and stiffening: a

- 6-year longitudinal study. *Hypertension*. 2012;60:542-9.
13. Safar ME, Thomas F, Blacher J, Nzietchueng R, Bureau JM, Pannier B, et al. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:72-5.
  14. Corden B, Keenan NG, de Marvao AS, Dawes TJ, Decesare A, Diamond T, et al. Body fat is associated with reduced aortic stiffness until middle age. *Hypertension*. 2013;61:1322-7.
  15. Canale MP, Manca di Villahermosa S, Martino G, Rovella V, Noce A, De Lorenzo A, et al. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:865965.
  16. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, Jarvis SS, VanGundy TB, Meier RL, et al. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. *Hypertension*. 2012;59:98-104.
  17. Virdis A, Neves MF, Amiri F, Viel E, Touyz RM, Schiffrin EL. Spiro-lactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress. *Hypertension*. 2002;40:504-10.
  18. Neves MF, Virdis A, Schiffrin EL. Resistance artery mechanics and composition in angiotensin II-infused rats: effects of aldosterone antagonism. *J Hypertens*. 2003;21:189-98.
  19. Neves MF, Amiri F, Virdis A, Diep QN, Schiffrin EL. Hypertension CMRGo. Role of aldosterone in angiotensin II-induced cardiac and aortic inflammation, fibrosis, and hypertrophy. *Can J Physiol Pharmacol*. 2005;83:999-1006.
  20. Burla AK, Neves MF, Oigman W, Mandarim-de-Lacerda CA. Eplerenone offsets cardiac and aortic adverse remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Int J Cardiol*. 2007;114:64-70.
  21. Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension. *Hypertension*. 2015;65:252-6.
  22. Mitchell GF. Arterial stiffness: insights from Framingham and Iceland. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24:1-7.
  23. Weisbrod RM, Shiang T, Al Sayah L, Fry JL, Bajpai S, Reinhart-King CA, et al. Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity. *Hypertension*. 2013;62:1105-10.
  24. Dernellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension*. 2005;45:426-31.
  25. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, Wright JG, Muller DC, Fleg JL, et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1377-83.
  26. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, Okado T, Tanaka S, Sonoda H, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts increase in blood pressure and onset of hypertension. *Am J Hypertens*. 2011;24:667-73.
  27. AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, Canepa M, Wright J, Elango P, et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2013;62:934-41.
  28. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *Jama*. 2012;308:875-81.
  29. Boutouyrie P, Fliser D, Goldsmith D, Covic A, Wiecek A, Ortiz A, et al. Assessment of arterial stiffness for clinical and epidemiological studies: methodological considerations for validation and entry into the European Renal and Cardiovascular Medicine registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:232-9.
  30. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113:664-70.
  31. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. 2002;106:2085-90.
  32. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:2117-24.
  33. Kubo T, Miyata M, Minagoe S, Setoyama S, Maruyama I, Tei C. A simple oscillometric technique for determining new indices of arterial distensibility. *Hypertens Res*. 2002;25:351-8.
  34. 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;30:445-8.
  35. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
  36. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:1-51.
  37. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39:10-5.
  38. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005;111:3384-90.
  39. Reference Values for Arterial Stiffness C. 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;31:2338-50.
  40. Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, Assisi A, Volpe M. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens*. 2005;23:1211-6.
  41. Li Y, Wang JG, Dolan E, Gao PJ, Guo HF, Nawrot T, et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2006;47:359-64.
  42. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi A, Falqui V, et al. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. *Hypertension*. 2006;48:397-403.
  43. Gismondi RA, Neves MF, Oigman W, Bregman R. Ambulatory arterial stiffness index is higher in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Int J Hypertens*. 2012;2012:178078.
  44. Ratto E, Leoncini G, Viazzi F, Vaccaro V, Falqui V, Parodi A, et al. Ambulatory arterial stiffness index and renal abnormalities in primary hypertension. *J Hypertens*. 2006;24:2033-8.
  45. Schillaci G, Parati G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Sperandini L, et al. Ambulatory arterial stiffness index is not a specific marker of reduced arterial compliance. *Hypertension*. 2007;49:986-91.
  46. Muxfeldt ES, Cardoso CR, Dias VB, Nascimento AC, Salles GF. Prognostic impact of the ambulatory arterial stiffness index in resistant hypertension. *Journal of hypertension J Hypertens*. 2010;28:1547-53.
  47. Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18:924-38.
  48. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, Cockcroft JR, McEniery CM, Protogerou AD, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension*. 2009;54:375-83.
  49. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc*. 2010;85:460-72.
  50. Mahmud A, Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003;1:65-78.