



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**Rigidez arterial: Determinantes e  
Efeitos/Implicações na Sensibilidade à Resposta  
Terapêutica com Nitroprussiato de Sódio**

**Ana Rita Pinto Costa**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Miguel Castelo-Branco

Coorientador: Mestre Filipe Quinaz

**Covilhã, maio 2013**

# Dedicatória

A todos os de que alguma forma me ajudaram nesta jornada académica e pessoal e que contribuíram para a concretização de um sonho. Não poderia deixar de dedicar este trabalho final aos meus pais e irmã, sem os quais não teria sido possível.

“Para ser grande, sê inteiro: nada  
Teu exagera ou exclui.  
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és  
No mínimo que fazes.  
Assim em cada lago a lua toda  
Brilha, porque alta vive.”

Fernando Pessoa

## Agradecimentos

Ao Professor Doutor Miguel Castelo-Branco pelo exemplo como pessoa e médico que sempre revelou, pela ponderação que constantemente demonstrou e pelo modelo que levo comigo para a nova etapa.

Ao Filipe Quinaz pela simpatia, empenho, paciência, disponibilidade e por ter sempre uma palavra amiga a dizer.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional, pela paciência, dedicação e confiança que sempre depositaram em mim.

À minha irmã Sofia, companheira de sempre, a única que sabe sempre como me arrancar um sorriso.

Ao Nuno, o irmão mais velho que medicina me deu a honra de encontrar.

Aos meus amigos, aos quais estou infinitamente grata e onde descobri uma segunda família. Obrigada às minhas meninas Marta, Sofia e Luciana por estarem sempre presentes nos melhores e piores momentos.

## Resumo

No seguimento do trabalho: “*Modelos Fisiológicos da Emergência Hipertensiva e Regurgitação Mitral e sua Resposta à Terapia com Nitroprussiato de Sódio*”, é proposto um estudo que permita compreender de que forma a rigidez arterial, iria afectar um sistema de administração automática de fármacos, neste caso em concreto, com o Nitroprussiato de Sódio.

Estes sistemas de administração são de facto vantajosos, apesar da dificuldade que passa por integrar certos fatores, sejam eles da ordem de sintomatologia e parâmetros clínicos do paciente, quer da interpretação de exames auxiliares de diagnóstico. Fatores estes que requerem e dependem incomensuravelmente da avaliação de um médico.

O presente trabalho tem como objetivo perceber de que modo as alterações da parede arterial, e especificamente, a rigidez arterial, vão afetar a resposta ao tratamento da hipertensão arterial.

Pretende-se estudar qual a afeção a nível da dose inicial/basal de Nitroprussiato de Sódio, para além das diferenças interpessoais, e qual a sua implicação na prática clínica e nos sistemas de administração automática de fármacos.

Espera-se compreender de que forma a rigidez arterial vai afetar a sensibilidade do nitroprussiato de sódio na redução da pressão arterial.

Com este trabalho procuro ainda estudar quais as determinantes da rigidez e sua etiologia, fisiopatologia e consequências clínicas.

É ainda relevante discernir de que forma a medição da velocidade de onda de pulso (*Pulse Wave Velocity*), vai permitir uma avaliação efetiva da rigidez arterial, de um modo simples, fiável e reproduzível. Sabendo-se atualmente que é possível prever o risco cardiovascular através da rigidez de artérias que possuam propriedades específicas, como o caso da Aorta.

Desta forma, será realizada uma pesquisa/ revisão de literatura médica tendo como base os seguintes termos: *arterial stiffness*, *Sodium Nitroprusside*, *Hypertension*, *Pulse wave velocity*, *cardiovascular risk*. Esta pesquisa recorrerá essencialmente a noções de fisiologia, bases físicas em medicina, patologia médica, cardiologia, cuidados intensivos.

## Palavras-chave

*Rigidez arterial, Nitroprussiato de Sódio, Velocidade da Onda de Pulso, Disfunção Endotelial, Óxido Nítrico, Risco Cardiovascular, Hipertensão arterial.*

## Abstract

Following the work: "Physiological Models of Hypertensive Emergency and mitral regurgitation and its response to therapy with sodium nitroprusside," a study is proposed to understand how arterial stiffness, would affect a system of automatic administration of drugs in this particular case, with sodium nitroprusside.

These delivery systems are indeed advantageous, despite the difficulty of integrating certain factors, whether it's the patient's symptoms and clinical parameters, or the interpretation of diagnostic tests. These factors require and depend immeasurably on the evaluation of a physician.

This study aims to understand how changes in the arterial wall, and specifically, arterial stiffness, will affect the response in the treatment of hypertension.

It is intend to study the condition for which the initial / basal dose level of sodium nitroprusside, beyond the interpersonal differences, and what implications will affect the clinical practice and systems of automatic drug administration.

Through this study, it's expected to understand how arterial stiffness will affect the sensitivity of sodium nitroprusside in reducing blood pressure.

With this work I look further to study the causes of arterial stiffness and its etiology, pathophysiology and clinical consequences.

It is significant to discern how the measurement of pulse wave velocity, will allow effective evaluation of arterial stiffness, in a simple, reliable and reproducible process. Knowing that it is currently possible to predict the cardiovascular risk by the stiffness of arteries with specific properties, as aorta.

Thus, there will be a research / review of medical literature based on the following terms: arterial stiffness, Sodium Nitroprusside, Hypertension, Pulse wave velocity, cardiovascular risk. This research will use essentially the notions of physiology, physical bases in medicine, medical pathology, cardiology, and intensive care medicine.

## Keywords

*Arterial stiffness, Sodium Nitroprusside, Hypertension, Pulse wave velocity, cardiovascular risk, Endothelial Dysfunction, Nitric Oxide.*

# Índice

Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	iv
Palavras-Chave .....	v
Abstract .....	vi
Keywords .....	vii
Índice .....	viii
Lista de Figuras .....	x
Lista de Acrónimos .....	xi
Introdução .....	1
I. Sistemas de administração automática de fármacos .....	4
II. Nitroprussiato de Sódio .....	6
2.1. Propriedades Químicas .....	6
2.2. Mecanismo de Ação .....	6
2.3. Absorção, Metabolismo e Excreção .....	7
2.4. Posologia e Modo de Administração .....	7
2.5. Preparação .....	8
2.6. Efeitos Adversos, Precauções e Toxicidade .....	8
2.6.1 Efeitos Adversos .....	8
2.6.2 Precauções .....	9
2.6.3 Toxicidade e seu Tratamento .....	10
2.7. Indicações Terapêuticas .....	11
2.8. Contra-Indicações .....	12
III. Rigidez Arterial .....	13
3.1 Rigidez arterial: Epidemiologia, Etiologia, Fatores de Risco .....	13
3.2. A Rigidez Arterial: alterações estruturais e funcionais a nível vascular.....	14
3.2.1 Fisiologia Vasculard: visão geral.....	14

3.2.2 Alterações Estruturais na Rigidez Arterial-----	15
3.2.3 Função Endotelial-----	17
3.3. Onda de Pulso -----	17
3.3.1 Formação da Onda de Pulso e da Onda Reflexa-----	17
3.3.2 Morfologia da Onda de Pulso, Onda Reflexa e Índice de Aumento-----	19
3.3.3 Velocidade da Onda de Pulso e variáveis associadas-----	20
3.4. Patofisiologia de eventos Cardiovasculares: o papel da rigidez arterial e suas consequências clínicas-----	22
3.5. Técnicas de avaliação de Rigidez arterial -----	24
3.5.1 Técnicas de avaliação de Rigidez arterial: a VOP -----	26
3.6. Impacto da atenuação da rigidez arterial -----	29
IV. Rigidez Arterial, Disfunção Endotelial e a sensibilidade ao NPS -----	31
V. Conclusões-----	36
Referências Bibliográficas -----	40

## Lista de Figuras

Figura 1 - Modelo simplificado aplicado ao Nitroprussiato de Sódio .....	5
Figura 2 - Mecanismos que contribuem para o aumento da rigidez arterial, resistência periférica e pressão arterial .....	16
Figura 3 - Formação da Onda de Pulso e da Onda Reflexa .....	18
Figura 4 - Formação da onda de pulso e onda reflexa ao longo do sistema arterial e morfologia da onda de pulso .....	19
Figura 5 - Morfologia da Onda de Pulso. Relação entre pressão de pulso, onda refletida e índice de aumento .....	21
Figura 6 - Avaliação da VOP carotídeo-femoral. $\Delta T$ corresponde à diferença de tempo decorrido entre a onda de pulso carotídea e a onda de pulso femoral .....	27

## Lista de Acrónimos

ACh	Acetilcolina
Alx	Índice de Aumento
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CV	Cardiovascular
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
eNOS	Enzima Óxido Nítrico Sintase
FA	Fibrilhação Auricular
FC	Frequência Cardíaca
HDL	High-density Lipoprotein
HTA	Hipertensão Arterial
IC	Insuficiência Cardíaca
IV	Intravenoso
mmHg	milímetros de mercúrio
NO	Óxido Nítrico
NPS	Nitroprussiato de Sódio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	Proteína C reativa
PP	Pressão de Pulso
VE	Ventrículo Esquerdo
VOP	Velocidade da Onda de Pulso

# Introdução

Um dos objetivos do desenvolvimento de sistemas de administração automática de fármacos é facilitar e melhorar a metodologia tradicional de administração de fármacos, assegurando simultaneamente uma prática clínica segura. (1)

Estes sistemas são baseados em modelos matemáticos que visam descrever princípios e fatores humanos. A integração das evidências científicas mais recentes tem sido fundamental para o desenvolvimento destes sistemas. O conhecimento médico constitui a base de sustentação destes sistemas informáticos, desempenhando simultaneamente um papel de relevo na delimitação do rumo a seguir. (1)

O Nitroprussiato de Sódio (NPS) é um vasodilatador misto (venoso e arterial), e apresenta um efeito direto a nível da vasculatura, levando a uma descida rápida da pressão arterial. (2) Tem um início de ação rápido de 2-5 minutos, e por ser rapidamente metabolizado em cianeto e Óxido Nítrico (NO), tem um curto tempo de semi-vida, e a sua dose pode ser titulada rapidamente de forma a atingir os efeitos hemodinâmicos desejados. (2) Por estas razões o NPS é comumente utilizado em unidades de cuidados intensivos, para um controlo rápido de Hipertensão Arterial (HTA) severa e para o tratamento de Insuficiência Cardíaca (IC) descompensada. (2)

A morbidade cardiovascular é considerada a principal causa de morte pela Organização Mundial de Saúde (OMS), e é previsível que a sua prevalência aumente. (3) Em 2011, 30.7% de todas as mortes registadas em Portugal foram devidas a doenças cardiovasculares (CV). (4)

Tradicionalmente, a prevenção e tratamento da doença cardiovascular incide nos fatores de risco modificáveis, como a HTA, tabagismo, hiperglicemia e dislipidemia. Tal como a maioria dos fatores de risco CV tradicionais, estes são prejudiciais à integridade arterial, uma vez que alteram a estrutura, propriedades e função das artérias. (5)

No entanto, um número significativo de eventos CV continua a ocorrer todos os anos em indivíduos que não estão preconizados nas *guidelines* para realizar terapêutica farmacológica. (5)

Consequentemente, têm sido realizados estudos, de forma a identificar subgrupos da população com risco CV desconhecido. Desta forma, implementar e analisar outras variáveis para além dos tradicionais fatores de risco CV, tem vindo a mostrar-se ser uma abordagem fundamental.

De entre estes fatores, o interesse pelo papel da rigidez arterial na patogénese de doenças CV tem aumentado drasticamente na última década. (6)

A evidência atual associa a rigidez arterial a um aumento do risco de eventos cardiovasculares. (3, 7, 8) E é uma entidade já incluída nas *Guidelines* da Sociedade Europeia de Hipertensão Arterial. (9, 10)

A rigidez arterial ocorre naturalmente com o envelhecimento, e é acelerada pelos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, como a HTA, diabetes e dislipidemia. (3, 6, 11-14) Apresentando consequências clínicas significativas na estrutura, performance e perfusão do sistema cardiovascular. (15)

A velocidade da onda de pulso é uma técnica simples e não invasiva, que fornece informações sobre propriedades mecânicas da árvore arterial e interação ventricular-vascular, e pode ainda ser usada para avaliar a função endotelial. (16)

Com base nestas características, a rigidez arterial, poderá ser um novo alvo terapêutico, para a prevenção e redução das taxas de morbidade e mortalidade CV. (12)

Como irá ser abordado, o músculo liso vascular e portanto o tônus arterial é influenciado por mediadores vasoativos locais ou circulantes dependentes do endotélio, sendo crucial o papel do óxido nítrico na manutenção da função endotelial. A rigidez arterial poderá, então, ser ativamente regulada, e até mesmo modificável. (12)

Estudos prévios mostram evidências claras do papel fisiológico fundamental do NO na modulação de propriedades das grandes artérias. (13)

Percebemos então que o endotélio é uma componente fundamental e integrante deste sistema e que a rigidez arterial e a disfunção endotelial estão estreitamente interligadas.

Com este trabalho é proposto apreender o impacto da rigidez arterial na resposta do paciente ao NPS e na dose basal inicial deste fármaco. Este impacto, é relevante devido à possibilidade de melhoria da precisão dos algoritmos presentes nos sistemas de administração automática de fármacos.

Esta revisão bibliográfica visa ainda, assimilar o conceito de rigidez arterial, sua prevalência, etiologia, fatores predisponentes, fisiopatologia, o seu papel nos eventos cardiovasculares, métodos para a sua avaliação e possíveis medidas terapêuticas. Tendo como objetivo primordial, compreender se é possível a rigidez arterial afetar a sensibilidade/eficácia do nitroprussiato de sódio.

Para perceber esta interação, é ainda essencial abordar o conceito de disfunção endotelial, que como apreendido durante a realização deste trabalho, está intimamente relacionado com a rigidez arterial. Sendo que estas duas condições estão implicadas em várias alterações funcionais e estruturais vasculares prejudiciais, predispondo a consequências clínicas e, e assim, aumentando o risco de eventos cardiovasculares.

Este estudo irá ser integrado num projeto para a criação e desenvolvimento de um sistema de administração automática de fármacos.

# Capítulo I: Sistemas de Administração Automática de Fármacos

Com a publicação em 1972 de um modelo para controlo circulatório, Guyton e colegas, desafiaram as conceções anteriores sobre o sistema cardiovascular. (17, 18)

O seu modelo consistia em várias centenas de equações matemáticas com o objetivo primordial de compreender a regulação a longo prazo da pressão arterial e o débito cardíaco. (17) No modelo a Pressão Arterial (PA) e o balanço de sódio estavam intimamente ligados. Provou ainda que a regulação a longo prazo da pressão arterial era feita pelos rins. (17, 19)

Este modelo apresentou-se como a primeira descrição matemática em larga escala dos vários subsistemas do corpo humano, suas interligações e funcionamento. (19) Dispondo de capacidade para descrever as dinâmicas simultâneas e interações da regulação circulatória, excretora, respiratória na preservação da homeostasia. (19)

O grupo de trabalho de Guyton continuou a atualizar, melhorar e integrar mais conceitos no modelo original. (19) Introduziu várias noções fundamentais no que toca à regulação da circulação a curto e longo prazo e a sua relação com o volume circulante, osmolaridade e composição iónica dos fluídos corporais. (19)

Ao longo dos anos, o modelo evoluiu com novas descobertas de fatores e variáveis que o influenciavam, como é o caso do péptido natriurético. Apesar desta inovações, o núcleo do modelo e os conceitos base mantiveram-se inalterados. (17-19)

Como é compreensível, o modelo de Guyton não inclui as evidências cardiovasculares mais recentes. Muitos dos princípios contidos no modelo original foram incorporados posteriormente por outros autores, dando origem a modelos mais avançados que se focam em componentes individuais ou providenciam uma representação mais abrangente e atual do sistema circulatório e seu controlo através de várias influências. (17)

No entanto, a contribuição de Guyton continua a servir como uma base firme para novos modelos cardiovasculares. (17)

A regulação da pressão arterial implica uma interação complexa entre mecanismos de controlo neuronais, hormonais e locais. (18) Os modelos matemáticos tentam integrar todas as variáveis, de uma forma simplificada. (18)

É de referir, pela constante evolução do conhecimento científico e médico que mesmo os modelos mais recentes apresentam limitações, devido a mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, ou até mesmo variáveis e interações desconhecidas. (18)

Um exemplo de aplicação dos modelos descritos é o do nitroprussiato de sódio que será um dos focos deste trabalho.

Idealmente, seria desejável um modelo matemático que integre todos os possíveis perfis hemodinâmicos, juntamente com a elevada inter e intra-variabilidade dos pacientes. (18)

O Nitroprussiato de Sódio como será abordado, é indicado em situações pós-cirúrgicas com aumento da PA. Nestes casos, em que é necessária a infusão contínua deste fármaco, os doentes podem precisar de transfusões sanguíneas, fluidos e outros fármacos para regular variáveis do sistema cardiovascular. (20)

Assim, o controlo manual por profissionais de saúde pode ser bastante moroso, exigindo por vezes uma frequência de alteração da dose que não é compatível com o desempenho das restantes funções. A automatização dessas terapias aplicando um controlo por *feedback em circuito fechado* pode ser mais efetiva. (20)

Com o objetivo de melhorar a segurança, eficiência e qualidade dos cuidados de saúde, sistemas automáticos com controlo em *feedback* para administração de NPS têm sido desenvolvidos. (20)

Estes modelos são baseados nos conhecimentos e evidências atuais de farmacocinética, farmacodinâmica e do sistema cardiovascular. (20)

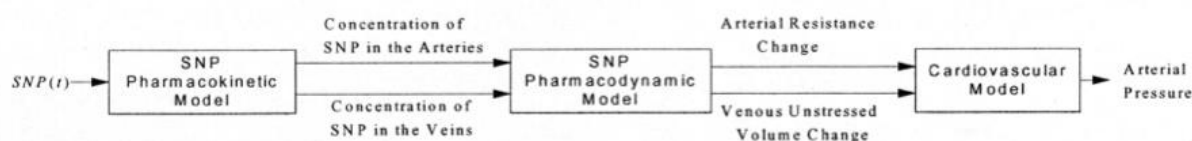


Figura 1 - Modelo simplificado aplicado ao Nitroprussiato de Sódio. (20)

Nestes sistemas em que o modelo usado é o de farmacocinética e farmacodinâmica do NPS, é importante estudar e analisar o efeito de diferentes intervalos de tempo de atraso no início da infusão, a sensibilidade ao NPS, a quantidade deste fármaco em re-circulação e a velocidade de ação do NPS. É ainda indispensável perceber de que forma, alterações no modelo cardiovascular vão afetar o sistema, investigando cada fator de forma independente ou em combinação. De salientar fatores como a resistência de artérias e veias, a força da contração cardíaca, a frequência cardíaca, entre outros parâmetros. (20)

## Capítulo II: Nitroprussiato de Sódio

### 2.1 Propriedades Químicas

O Nitroprussiato de Sódio, Pentacianonitrosilferrato de sódio, é um dador de óxido nítrico (NO), está indicado para o controlo a curto-prazo de HTA severa e consegue melhorar a função cardíaca nos pacientes com falência ventricular esquerda. (2, 21)

Caracteriza-se por ser um pró-fármaco e um potente vasodilatador que reduz as pressões de enchimento ventricular e a resistência vascular sistémica. (2) A sua ação deve-se à libertação de Óxido Nítrico, que leva à ativação de guanilil-ciclase-cíclica e respetiva cadeia, originando vasodilatação. (2) Relaxa o músculo liso vascular através da produção de NO, e desta forma, reduz a pré e a pós carga. (22) Adicionalmente, também causa dilatação das artérias coronárias. (22)

É fundamental salientar que a utilização de nitroprussiato não causa tolerância. (2)

O Nitroprussiato de Sódio é um vasodilatador misto, isto porque causa dilatação das artérias e veias. A resposta hemodinâmica resulta da combinação entre o *pooling* venoso e a redução da impedância arterial. (2)

É um vasodilatador não seletivo, e a distribuição regional do fluxo sanguíneo é pouco afetada por este fármaco. (2) De forma geral, o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular são mantidos, e a atividade da renina plasmática aumenta. Ao contrário de outros vasodilatadores arteriolares, o nitroprussiato causa apenas um ligeiro aumento da frequência cardíaca e uma redução generalizada da demanda de oxigénio pelo miocárdio. (2, 21)

O nitroprussiato de sódio é quimicamente instável e decompõe-se sob condições alcalinas ou quando exposto à luz. (2, 22, 23)

### 2.2 Mecanismo de ação

Após a sua administração via intravenosa (IV), o NPS reage preferencialmente com grupos sulfrídil da hemoglobina, para libertar o ião cianeto livre. (24) De uma forma sintética, reage com a oxihemoglobina, dissocia-se formando metahemoglobina, e liberta cianeto e NO. (24)

Este agente aumenta diretamente a complacência venosa, redistribuindo o volume sanguíneo da circulação venosa central para a periférica. O NPS também reduz a resistência vascular periférica, e adicionalmente aumenta a complacência da parede aórtica. (2)

A pré e a pós carga estão diminuídas, e desta forma, o débito cardíaco está aumentado. Esta combinação da redução da pré e pós carga, reduz o stress na parede e melhora a função do miocárdio. (2)

No entanto, após paragem rápida do NPS pode observar-se uma deterioração transitória da função ventricular associada a um aumento da resistência vascular periférica *rebound*. (2)

## 2.3 Absorção, Metabolismo e Excreção

Como já descrito, o NPS leva à libertação de NO. O NO ativa a guanil-ciclase, aumenta o nível intracelular de GMP cíclico, que leva à redução da concentração de  $Ca^{2+}$  intracelular, originando vaso-relaxamento. (2)

Deve ser administrado por infusão IV contínua para ser efetivo. O seu início de ação ocorre em 30 segundos. (2, 23) O pico de ação hipotensora ocorre em 2 minutos, e o efeito desaparece 3 minutos após a retirada da infusão. (2, 22)

O metabolismo do NPS no músculo liso inicia-se com a sua redução, ao que se segue a libertação de cianeto e óxido nítrico. (2)

O ião ferroso na molécula de nitroprussiato reage rapidamente com compostos sulfidril nos eritrócitos, o que resulta em libertação de cianeto, que é então metabolizado no fígado e rim pela rodanase em tiocianeto; que, depois, é eliminado quase inteiramente na urina. (2, 22)

O tempo de semi-vida do cianeto é de 2 minutos. Por sua vez, o tempo de semi-vida do tiocianeto é de 3 dias em pacientes com função renal normal, aumentando em caso de hiponatremia ou insuficiência renal. (22)

## 2.4 Posologia e Modo de Administração

A dose inicial I.V. deverá ser 0,25-0,3µg/ kg /minuto; podendo depois ser ajustada em incrementos de 0,5µg/ kg /minuto em curtos espaços de tempo para alcançar o efeito hemodinâmico desejado. (22, 23)

A dose média geralmente administrada é de 3µg/ kg/ minuto, sendo a taxa máxima de infusão recomendada de 10µg/ kg/ minuto. (22, 23)

Se as doses estipuladas não forem respeitadas o cianeto é produzido a uma taxa mais elevada do que o metabolismo endógeno pode assegurar, implicando um aumento do risco de toxicidade. (23)

Para maior segurança, o paciente deve ser regularmente monitorizado e observado. (2) Sendo fundamental a administração do NPS em infusão contínua, usando uma bomba infusora preferencialmente volumétrica, e não os instrumentos habituais de administração IV. (2, 22, 23)

Está descrito que a maioria dos doentes hipertensos responde a uma infusão de 0.25-1.5 µg/kg/min. No entanto, doses mais elevadas são necessárias para produzir hipotensão controlada em pacientes sob anestesia. (2)

Se infusões com 10µg/kg/min não produzirem uma redução adequada da PA em 10 minutos, a taxa de administração deve ser reduzida para minimizar a toxicidade potencial. (2)

## 2.5 Preparação

Este fármaco requer diluição prévia à infusão. De forma a obter a concentração desejada, a solução deverá ser diluída em glucose a 5%. Esta solução diluída deve ser protegida da luz por um material opaco, para prevenir que o NPS se decomponha. (2, 22, 23)

É fundamental verificar a integridade química deste produto. A solução de NPS pode ser inativada por contaminantes, que lhe alteram a coloração. Normalmente apresenta uma coloração levemente acastanhada, assim, se apresentar outra cor ou partículas visíveis em suspensão, esta não deve ser utilizada. (2, 22, 23)

Se propriamente protegida da luz, esta solução mantém-se estável durante 24 horas. (22, 23)

De referir ainda, que nenhum outro fármaco deve ser administrado com a solução de NPS e que nunca se deve realizar injeção direta de NPS. (22, 23)

## 2.6 Efeitos Adversos, Toxicidade e Precauções

### 2.6.1 Efeitos Adversos

O efeito secundário mais comum deste fármaco é a hipotensão. (2)

Como o efeito hipotensor do NPS tem um início de ação e uma dissipação muito rápidos, pequenas variações na taxa de infusão, podem levar a variações amplas e indesejáveis na pressão arterial. (23)

Desta forma, é essencial monitorizar de forma contínua a PA, em pacientes com infusão deste fármaco. Tendo em especial atenção os idosos, uma vez que estes são mais sensíveis aos efeitos hipotensores do NPS. (23)

As suas ações vasodilatadoras arteriais ocorrem essencialmente a nível de vasos de resistência, o que pode levar a um síndrome de “roubo” coronário.(25)

Os efeitos adversos a curto-prazo do nitroprussiato devem-se à vasodilatação excessiva.(2)

Uma monitorização rigorosa da pressão arterial e a utilização de uma bomba infusora, geralmente, permite prevenir uma resposta hemodinâmica excessiva ao fármaco. (2, 22, 23)

Raramente, concentrações excessivas de tiocianeto poderão causar hipotiroidismo por inibição da absorção de iodina pela glândula tiroide. (2)

O NPS tem vários efeitos secundários indesejáveis. (22, 24) Entre os efeitos adversos mais comuns encontram-se: bradiarritmia, hipotensão, palpitações, taquiarritmia, confusão, tonturas, cefaleia, sonolência, sudorese, rash, supressão da tiroide, irritação no local da picada, espasmos musculares, oligúria, azotemia renal.(22)

Incluídos nos efeitos secundários mais graves encontram-se: disritmia cardíaca, diminuição da agregação plaquetária, resposta hipotensora excessiva, aumento da pressão intracraniana, acidose metabólica, obstrução intestinal, metahemoglobinemia, toxicidade pelo cianeto. (22)

A metahemoglobinemia, complicação incomum, deve-se à infusão prolongada com altas doses de NPS, e ocorre devido à oxidação da hemoglobina pelo NO. (2, 23)

### **2.6.2 Precauções**

Doentes com outras medicações anti-hipertensivas, requerem menores doses de nitroprussiato para baixar a PA.(2)

De salientar ainda que os idosos requerem especial atenção, uma vez que estes são mais sensíveis aos efeitos hipotensores do NPS. (23)

O nitroprussiato pode piorar a hipoxemia em pacientes com DPOC, uma vez que este fármaco interfere com a vasoconstrição pulmonar, promovendo má ventilação/perfusão. (2, 25)

### 2.6.3 Toxicidade e seu tratamento

A toxicidade pelo cianeto e/ou tiocianeto é incomum, mas pode ocorrer devido a insuficiência renal ou hepática, ou após infusão prolongada, com alta dose de NPS. (2) A experiência clínica sugere que a maioria dos casos de toxicidade pelo cianeto advém de infusão prolongada ou doses excessivas de NPS. No entanto, já foram reportados casos de toxicidade em pacientes a receber infusões nas taxas recomendadas. (24)

Ocorre por acumulação de iões cianeto, e pode desenvolver-se dentro de uma hora com infusões de 10 µg/ kg/ minuto. (22) No entanto, infusões de NPS com taxas 5 µg/kg/min por um período de tempo prolongado, podem causar toxicidade por cianeto e/ou tiocianeto. (2)

Libertam-se 5 moléculas de cianeto por cada uma de NPS. Sob condições normais, o cianeto é convertido em tiocianeto. E o tiocianeto é posteriormente excretado pelo rim. (24)

A acumulação tóxica de cianeto que progride para acidose láctica severa geralmente só ocorre quando o nitroprussiato está em infusão a uma taxa >5 µg/kg/min, mas pode ocorrer em paciente que recebem doses de 2 µg/kg/min por períodos de tempo prolongados. (2)

O fator limitante do metabolismo de cianeto aparenta ser a disponibilidade de substratos contendo sulfuros no corpo, essencialmente tiosulfatos. A administração concomitante de tiosulfato de sódio pode prevenir a acumulação de cianeto em pacientes que estejam a receber doses mais elevadas de NPS; sendo que a eficácia do nitroprussiato se mantém inalterada. (2)

O risco de toxicidade por tiocianeto aumenta quando o nitroprussiato é infundido por períodos de tempo superiores a 24/48h, especialmente se a função renal estiver deteriorada. (2)

Em paciente com Insuficiência Renal, o tiocianeto pode ser eliminado através de hemodiálise. (2)

É necessário, no entanto, prevenir hipotensão excessiva. Enquanto que a taxa padrão efetiva é de 3 µg/ kg/ minuto, certos pacientes podem tornar-se indesejavelmente hipotensos. (23) Logo, a dose inicial deverá ser 0,3µg/ kg /minuto; podendo depois ser ajustada em incrementos de 0,5µg/ kg /minuto em curtos espaços de tempo até alcançar o efeito desejado, ou até alcançar a dose máxima recomendada 10 µg/ kg/ minuto. (23)

A toxicidade por cianeto é mais provável em doentes com insuficiência hepática, renal e em infusões prolongadas. (22, 23)

Os sinais e sintomas da toxicidade incluem dor abdominal inexplicada, anorexia, náuseas, fadiga, alterações do estado mental, desorientação e psicose tóxica, convulsões ou acidose láctica. (2) A acidose ocorre devido à diminuição da afinidade da hemoglobina pelo oxigénio,

originando metabolismo anaeróbio e aumento consequente dos níveis de ácido láctico. Este quadro pode evoluir com convulsões e coma. (23)

A toxicidade por cianeto pode mesmo levar a lesão isquêmica irreversível ou morte, como resultado da hipotensão profunda e acidose metabólica. Requer monitorização apropriada e pessoal experiente. (22, 23)

De forma a prevenir a toxicidade pelo cianeto, as doses estipuladas devem ser cumpridas, assim, não excedendo a infusão inicial de 0,3µg/ kg /minuto, nem a máxima de 10 µg/ kg/ minuto, nem 10 minutos de tempo total de infusão. (23)

Monitorizar níveis de tiocianeto é essencial. (22) A concentração plasmática de tiocianeto deve ser monitorizada durante infusões prolongadas e não deverá ser superior a 0.1 mg/mL. (2)

Adicionalmente, deve ser monitorizado o estado ácido-base (já que a acidose pode ser o sinal mais precoce de toxicidade), monitorizar níveis de tiocianeto/ cianeto se infusão prolongada (> 3-4 dias), ou dose >4µg/ kg/ minuto, pacientes com insuficiência renal, e pacientes com insuficiência hepática. (23)

Pacientes com dispneia e diminuição do nível de consciência, devem iniciar terapêutica com antídoto para cianeto. O início do tratamento não deve ser atrasado pela confirmação química de toxicidade. (23)

Existem atualmente *kit's* de antídoto com amilnitrito, nitrato de sódio e tiosulfato. (23)

Outro tratamento disponível é a hidroxicobalamina, que tem a capacidade de atuar como quelante do cianeto, no entanto, são requeridas altas doses. (23)

Por vezes, infusões de tiosulfato são administradas em conjunto com o NPS de forma a prevenir a toxicidade. (23) Uma vez que já foi demonstrado que a administração de tiosulfato aumenta o metabolismo do cianeto, reduzindo o risco de toxicidade por cianeto. (23) No entanto, este fármaco não pode ser recomendado sem alguma reserva, já que os seus efeitos secundários ainda não foram estudados, e num estudo realizado foi sugerido que ele aumentava os efeitos hipotensores do NPS. (23)

## 2.7 Indicações Terapêuticas

É usado primariamente para tratar emergências hipertensivas (23), mas pode ser utilizado em várias situações em que é necessário reduzir a pré-carga e/ou pós-carga a curto-prazo. (2)

Está indicado para uma redução imediata da PA em crises hipertensivas, e para o tratamento de ICC aguda. Adicionalmente, pode ser usado no tratamento e prevenção de vasoespasm cerebral após hemorragia subaracnoideia e em casos de insuficiência ventricular esquerda. (22)

O nitroprussiato tem sido usado para reduzir a pressão arterial durante a dissecação aórtica aguda, para melhorar o *output* na insuficiência cardíaca, especialmente em pacientes hipertensos com edema pulmonar que não respondem a outro tipo de tratamento, e para diminuir a demanda de oxigênio após enfarte agudo do miocárdio. (2)

Adicionalmente, o nitroprussiato é utilizado para induzir hipotensão controlada durante anestesia, de forma a reduzir hemorragias durante procedimentos cirúrgicos. (2, 26)

## 2.8 Contraindicações

Devido às suas propriedades e características, o NPS não deverá ser administrado nas seguintes situações: (22, 27)

- Hipersensibilidade conhecida ao NPS,
- Hipovolêmia,
- Insuficiência Hepática e Renal severas,
- Insuficiência Cardíaca com concomitante resistência vascular periférica reduzida,
- Arritmias,
- Hipotireoidismo,
- Gravidez,
- Estados confusionais,
- Tratamento de hipertensão compensatória como no caso de shunt arterio-venoso e coartação da aorta,
- Hipotensão controlada em pacientes com perfusão cerebral inadequada,
- Cirurgias de emergência em doentes críticos.

De evidenciar ainda, especial atenção nos pacientes com Insuficiência Renal, Insuficiência Hepática e idosos. (22)

## Capítulo III: Rigidez arterial

### 3.1 Rigidez arterial: Epidemiologia, Etiologia, Fatores de Risco

Como já referido, as doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade na população. (15, 25, 28-30) Apresentam uma fase de desenvolvimento assintomática prolongada, sendo fundamental o desenvolvimento de técnicas que permitam o seu diagnóstico precoce e um acompanhamento e monitorização da sua evolução. (15, 28)

Atualmente, existe um número considerável de fatores de risco cardiovascular já identificados, como é o caso de HTA, colesterol sérico e tabagismo. (29) Estes fatores CV interagem com as componentes genética, demográfica e ambiental de cada indivíduo. (31)

Como já sabido, esta elevada taxa de mortalidade CV está relacionada com os fatores de risco cardiovasculares ditos clássicos. No entanto, tem sido crescentemente associada à arteriosclerose, ou seja, à rigidez difusa das artérias. (15)

Múltiplos estudos reportaram uma associação entre índices de função arterial e fatores de risco CV. (32)

Foi já demonstrado por vários estudos, que a rigidez de artérias elásticas, como a aorta, tem valor preditivo independente de risco CV. (10, 15, 29, 33-35)

A rigidez arterial é um termo geral que permite descrever a distensibilidade, complacência e elasticidade do sistema arterial. No entanto, estas propriedades não são homogêneas ao longo da árvore arterial. (28)

Caracteriza-se por ser um resultado do envelhecimento natural, mas pode ser influenciada por vários fatores, incluindo: predisposição genética, fatores de risco CV tradicionais e inflamação. (7, 14, 15) Desta forma, diabetes ou hiperglicemia em jejum, obesidade, aumento da frequência cardíaca, HTA e dislipidemia (particularmente aumento dos triglicéridos e diminuição do HDL) estão associados à rigidez arterial. (6, 12, 36)

A rigidez arterial é ainda determinada por outras variáveis, incluindo elementos estruturais da parede arterial, tônus do músculo liso vascular e a pressão arterial média (PAM). Apesar de a idade exercer uma influência mais marcada na rigidez arterial, certas condições como a doença renal terminal também exacerbam este processo. (7, 8, 11, 29)

Outros fatores que diminuem a complacência arterial, incluem défice de estrogénio, consumo aumentado de sal, hábitos tabágicos, níveis aumentados de homocisteína e diabetes, atuam causando danos endoteliais. (37)

De referir ainda, que a rigidez arterial tem sido consistentemente ligada à micro-inflamação na população geral, em pacientes com alto risco CV, e particularmente em doentes renais crónicos. (15)

As evidências atuais suportam a hipótese de que a rigidez arterial é um determinante independente major de sobrevida na população, de eventos CV fatais e não fatais, quer em populações saudáveis ou doentes. (15, 32, 35) De facto, múltiplos estudos demonstram que a velocidade da onda de pulso aórtica, consegue prever a mortalidade cardiovascular.

No entanto, a rigidez arterial não é apenas um marcador de risco cardiovascular, mas tem também um papel na patofisiologia no desenvolvimento de doença cardiovascular. (29)

Segundo alguns trabalhos é provável que exista um certo grau de regulação funcional da rigidez arterial, gerada por substâncias vasoativas circulantes ou locais, secretadas pelo endotélio. (8)

Adicionalmente, pensa-se que, provavelmente, será um marcador de aterosclerose e disfunção endotelial. (33, 34) Poderá ainda, ter um papel direto no desenvolvimento de placas ateroscleróticas. (12)

Para além disso, alterações na parede arterial, com redução da complacência, podem preceder a instalação de doença com clínica aparente, e pode identificar indivíduos em risco antes de a doença se manifestar. (38) A possibilidade de prever alterações estruturais e funcionais vasculares, antes de ocorrerem manifestações clínicas apresenta grandes vantagens. (38)

## **3.2 A Rigidez Arterial: alterações estruturais e funcionais a nível vascular**

Para melhor compreender as alterações estruturais relacionadas com a rigidez arterial, é essencial rever brevemente a fisiologia arterial.

### **3.2.1 Fisiologia Vascular: visão geral**

As artérias podem ser classificadas em dois grupos com funções distintas: artérias elásticas e artérias musculares. As artérias elásticas, como a aorta, carótida e ilíaca, expandem-se para armazenar sangue durante a sístole, expelindo-o para a circulação durante a diástole permitindo que os capilares recebam um fluxo constante e equivalente durante todo o ciclo cardíaco. As artérias musculares, tal como a femoral, poplítea e tibial posterior, podem

alterar o seu tónus e modificar a velocidade da onda de pressão por todo o seu trajeto, influenciando o momento em que a onda refletida atinge o coração. (11)

Portanto, a elasticidade das grandes artérias absorve a energia do volume expelido durante a sístole ventricular e desta forma amortece a onda de pressão arterial durante a sua propagação pela árvore arterial. A libertação da energia acumulada na diástole facilita o fluxo sanguíneo constante para os tecidos. (14, 39, 40)

O efeito Windkessel explica como as artérias elásticas, transformam o fluxo sanguíneo pulsátil vindo do ventrículo esquerdo (VE) num fluxo constante e não pulsátil nos capilares. (5, 40) A capacidade das artérias proximais para amortecer o fluxo pulsátil depende das características de complacência dos vasos. (5, 14)

A grande vantagem deste sistema é o facto de a microcirculação estar protegida de danos induzidos pela pressão. (5)

A parede arterial está dividida em três camadas: íntima, média e adventícia. (11) A média é a camada mais afetada pela rigidez arterial.

A elasticidade das grandes artérias deve-se à alta proporção de elastina em comparação com o colagénio nas suas paredes, ratio que progressivamente diminui para a periferia. (11)

A elasticidade de um dado segmento arterial não é constante, dependendo da pressão de distensão a que está sujeita. (11, 12)

O rácio entre os dois tipos de fibras na média, são responsáveis pelo comportamento do vaso sob stresse. (37) Com pressões baixas, o stress é suportado quase inteiramente pelas lamelas distensíveis de elastina. (37) À medida que aumenta a pressão sobre a parede arterial, há maior recrutamento de fibras de colagénio, menos distensíveis, e conseqüentemente ocorre um progressivo aumento da rigidez e redução da elasticidade arteriais. (11, 37)

### **3.2.2 Alterações Estruturais na Rigidez arterial**

A alteração progressiva nas propriedades mecânicas das artérias elásticas, particularmente, o aumento da rigidez arterial que acompanha o envelhecimento, é também acelerada por várias patologias, com um valor de prognóstico independente. (40) Desta forma, o aumento da rigidez arterial leva a alterações estruturais na camada da média das artérias elásticas, resultando em degeneração progressiva das fibras elásticas. (11, 35)

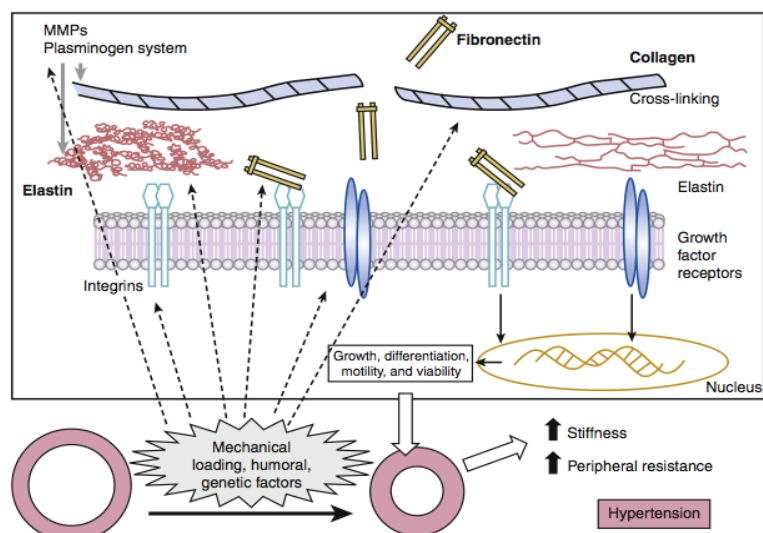
As mudanças estruturais associadas ao envelhecimento incluem alterações no rácio de elastina, colagénio e outras proteínas da matriz. Mais recentemente tem sido sugerido o

papel de produtos finais de glicosilação, que se vão acumulando lentamente nas proteínas de matriz (como a elastina e o colagénio). (8, 14, 25, 29)

A perda da elasticidade de grandes artérias leva a um processo de rigidez arterial, nomeado também de arteriosclerose e que, como referido anteriormente, ocorre normalmente com o envelhecimento. (32)

Macroscopicamente, as artérias parecem disformes e dilatadas. (32)

Microscopicamente, há perda da organização da lamela elástica, com fragmentação e fratura de fibras de elastina na média, deposição de colagénio e hipertrofia das células de músculo liso, assim como espessamento desordenado da média com deposição de glicosaminoglicanos, fibrose e calcificação. Em casos extremos pode ocorrer necrose da media e formação de aneurismas. (8, 14, 25, 32, 35, 37)



**Figura 2** - Mecanismos que contribuem para o aumento da rigidez arterial, resistência periférica e pressão arterial. (37)

Em adição a estas anomalias estruturais, a disfunção endotelial, que se desenvolve ao longo dos anos associada ao envelhecimento e HTA, também contribui para o aumento da rigidez arterial. (37)

Um aumento de rigidez patológica associado ao envelhecimento e exposição aos fatores de risco envolve predominantemente artérias elásticas, como a aorta e as carótidas, sendo estas alterações mais limitadas em artérias musculares. (6) No entanto, o tónus do músculo liso, pode influenciar tanto a rigidez de artérias elásticas como de musculares. (8)

Desta forma, a arteriosclerose afeta sobretudo a média, e é caracteristicamente difusa, porque vai proliferando por toda o sistema arterial. (34)

### 3.2.3 Função Endotelial

Conforme evidências recentes a rigidez arterial e a disfunção endotelial são duas entidades que estão intrinsecamente relacionadas. Desta forma, faz sentido rever de forma geral a função do endotélio vascular.

O Endotélio vascular normal representa uma barreira semi-seletiva, e secreta várias substâncias biologicamente ativas, incluindo o Óxido Nítrico, desempenhando as seguintes funções: regulação do tônus vascular; modulação da coagulação sanguínea e inflamação e regulação do crescimento celular. (8, 34, 41, 42) Contribui ainda para a prevenção de várias patologias vasculares, principalmente a aterosclerose. (34)

O NO, um fator vasodilatador derivado do endotélio, tem um papel essencial na manutenção do tônus vascular e da sua reatividade; e é sintetizado a partir da L-arginina pela enzima óxido nítrico sintase (eNOS). (13, 41)

Em artérias saudáveis a produção contínua de NO, sintetizado e secretado pelo endotélio vascular, regula o tônus, a estrutura vascular e a dimensão arterial. (8, 39, 43) Vários estudos apontam que a libertação constitutiva de NO contribui para a elasticidade arterial e aumenta a sua complacência. (39)

A elasticidade arterial tem dois elementos maior: um componente passivo, que reflete a composição estrutural da parede arterial e um componente ativo, relativo ao tônus arterial. Este último, reflete a conexão entre células de músculo liso e tecido conjuntivo. (39)

A disfunção endotelial ocorre quando forças pró-trombóticas, inflamatórias e vasoconstritoras preponderam sobre a homeostase endotelial, o que resulta na redução da biodisponibilidade de NO e predomínio de fatores vasoconstritores secretados pelo endotélio. (25, 41)

## 3.3 Onda de Pulso

Cada contração cardíaca gera uma onda de pulso/ energia que se difunde a todo o sistema de circulação, a uma velocidade que depende das propriedades elásticas das artérias. (7, 9, 37) Desta forma, durante a sístole, o fluxo sanguíneo transmitido pelo coração gera uma onda de pressão que é propagada a todas as artérias do corpo. (9, 32)

### 3.3.1 Formação da Onda de Pulso e da Onda Reflexa

A onda de pressão viaja a uma velocidade de 5-15 m/s, sendo a sua velocidade muito superior à velocidade do fluxo sanguíneo. (32)

A onda da pulso é refletida ao longo da árvore arterial em bifurcações ou locais de impedância díspares (ou seja, encontra resistência periférica) e retorna à aorta e ao ventrículo esquerdo. (5, 9, 32, 37) As ondas refletidas percorrem o percurso inverso com a mesma velocidade da onda de pulso direta. (5)

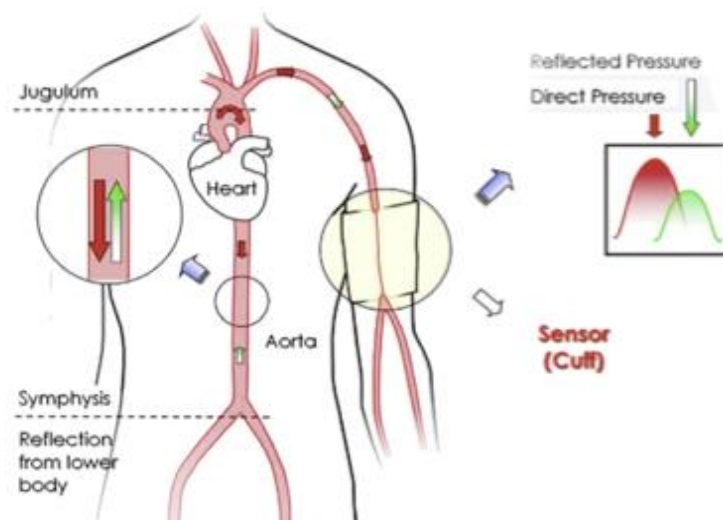


Figura 3 - Formação da Onda de Pulso e da Onda Reflexa. (7)

O *timing* da onda refletida vai depender das propriedades elásticas e do comprimento do sistema arterial. (37)

Estas reflexões são um fenômeno inevitável de qualquer sistema de descontinuidade geométrica. (7) Este mecanismo da onda reflexa, pode apresentar dois propósitos benéficos. Em primeiro lugar, em circunstâncias ideais esta onda atinge a aorta durante a diástole melhorando, desta forma, a perfusão coronária. Em segundo lugar, a onda refletida limita a transmissão de energia pulsátil para a periferia que poderia causar danos na microcirculação. (5)

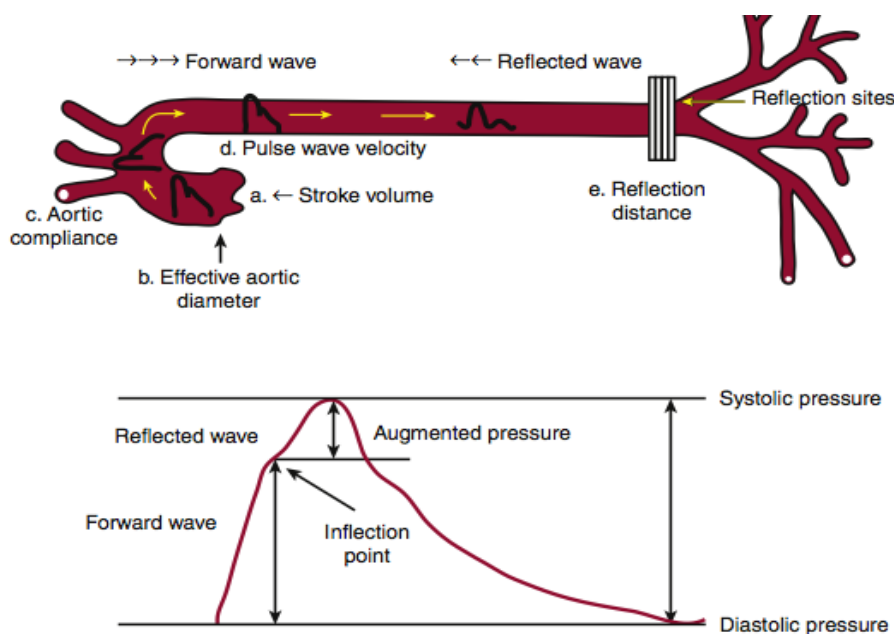
Dependendo do local do sistema arterial em que a onda é refletida e da velocidade da onda de pulso (VOP), a onda reflexa ocorre em tempos diferentes durante o ciclo cardíaco. (9) Normalmente, esta onda de pressão refletida atinge o coração durante a diástole e em simultâneo com o pulso que lhe deu origem ou pouco depois. E assim, a onda reflexa não interfere com a onda de ejeção, e a PA não aumenta. (5, 7, 9, 32, 44)

No entanto, com o aumento da rigidez arterial (a VOP é maior), a complacência dos vasos encontra-se reduzida, e ocorre uma redução precoce do diâmetro vascular, o que resulta numa diminuição da normal descontinuidade de impedância. Logo, a onda é refletida mais precocemente atingindo o coração aquando a ejeção/sístole, aumentando a PAS, e assim adiciona-se à onda de pulso da ejeção, causando amplificação. (5, 9, 32, 40, 44, 45)

Este fenómeno é denominado índice de aumento ou *augmentation index* (Aix), e reflete, desta forma, a resistência arterial e caracteriza-se por uma VOP aumentada. (5, 44)

Como a onda reflexa atinge o coração durante a sístole, os mecanismos protetores deixam de se verificar, ocorrendo uma redução da perfusão coronária e aumento da transmissão de energia pulsátil para a microcirculação. (5) Esta situação complica-se ainda mais pelo facto de que as ondas refletidas podem, em determinadas circunstâncias, interagir de forma negativa com as ondas de pulso incidentes. (5)

### 3.3.2 Morfologia da Onda de Pulso, Onda Reflexa e índice de aumento



**Figura 4** - Formação da onda de pulso e onda reflexa ao longo do sistema arterial e morfologia da onda de pulso. (37)

A configuração da onda de pulso caracteriza-se por ser o produto da contração ventricular e da complacência do sistema vascular; os efeitos do envelhecimento e estados patológicos podem alterá-la. A sincronia da contração ventricular também é importante. (32)

Adicionalmente, a morfologia da onda de pulso, resulta ainda, da soma das ondas de pressão direta e refletida. (37) O *timing* depende ainda da VOP e da distância ao local predominante de reflexão da onda. A amplitude depende da porção de descontinuidade de impedância no local de reflexão da onda. (37)

Um conjunto significativo de medidas relevantes da função arterial pode ser extrapolado da onda de pulso, incluindo PAS, o *timing* da onda reflexa, duração da ejeção, pressão de pulso e o índice de aumento. (14)

Um aumento marcado de rigidez ou impedância no ponto da reflexão gera uma onda refletida maior que adicionada à onda de pulso incidente dá origem ao índice de aumento. (37) O índice de aumento, representa o *timing* da onda reflexa em relação à pressão sistólica do VE. Este índice é calculado como o rácio entre a diferença de pressão entre o 1º e o 2º pico da onda de pressão ( $\Delta P$ ) e a pressão de pulso (PP), de acordo com a fórmula:

$$Alx = (\Delta P / PP) \times 100 \quad (1)$$

Recentemente, tem havido um interesse notável no índice de aumento como medida de rigidez arterial. (14) Este índice ocorre por sobreposição das ondas de pressão direta e reflexa. (14) À medida que a VOP aumenta, esta sobreposição é cada vez maior, conduzindo a um índice de aumento cada vez maior. (6) O Alx como indica o *timing* e a amplitude da onda de pulso reflexa, é uma medida indireta de rigidez arterial. (14, 45)

### 3.3.3 Velocidade da Onda de Pulso e variáveis associadas

A VOP é um índice de rigidez arterial e relaciona-se inversamente com a distensibilidade arterial, refletindo, deste modo, o dano vascular. (43) É definida como a velocidade corrente da onda de pressão ao longo de um segmento arterial e pode ser obtida em qualquer segmento arterial acessível à palpação. (32)

Pode ser calculada dividindo a distância percorrida pela onda de pulso pelo tempo que esta leva a para percorrer a distância (metros/segundo). (6, 16)

$$VOP = D / \Delta t \text{ (m/s)} \quad (2)$$

onde o D é a distância entre os 2 pontos, e o  $\Delta t$  é o intervalo de tempo. (6, 32)

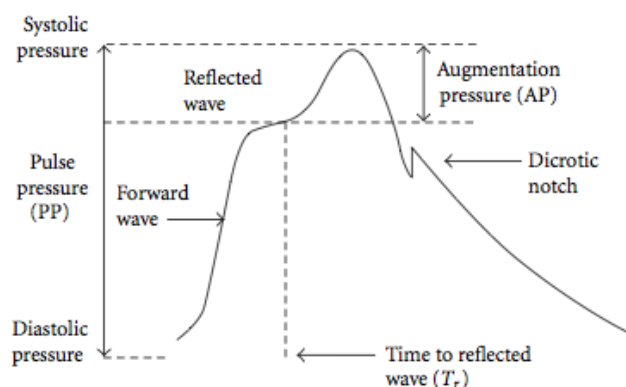
Como já referido, a VOP está incluída num intervalo de 5 a 15 m/s, e está intimamente relacionada com a rigidez arterial. (7, 10) Portanto, à medida que aumenta a rigidez arterial maior é a velocidade da onda de pulso. (6)

Desta forma, em pessoas jovens, a velocidade da onda de pulso é relativamente lenta (5 m/s), assim a onda refletida atinge a válvula aórtica após o seu encerramento, o que leva a uma PA diastólica maior e melhor perfusão coronária. (37)

Em idosos, particularmente se hipertensos, a velocidade da onda de pulso está muito aumentada (aproximadamente 20 m/s) devido à rigidez de artérias centrais. Este fenómeno conduz a que a onda reflexa alcance a válvula aórtica antes do seu encerramento, aumentando a pressão arterial sistólica (PAS), a pressão de pulso (PP) e a pós carga e diminui a pressão arterial diastólica (PAD); que potencialmente compromete a perfusão coronária. (37)

A VOP aumentada já foi encontrada num largo espetro de fatores de risco CV, até mesmo em pessoas com um estilo de vida predominantemente sedentário. (30) Uma VOP aumentada representa, assim, um valor preditivo independente de morbidade CV. (3, 35)

A VOP é um método útil para detetar alterações patológicas na vasculatura, permitindo utilizar técnicas não invasivas para monitorizar a progressão de patologia, assim como permite identificar indivíduos com doença CV pré-clínica. (34) Adicionalmente, a VOP poderá ser uma ferramenta útil para avaliar as alterações vasculares mediadas pelo NO. (34)



**Figura 5** Morfologia da Onda de Pulso. Relação entre pressão de pulso, onda refletida e índice de aumento. (28)

Os parâmetros de rigidez arterial mais comumente usados são a velocidade da onda de pulso e o índice de aumento, e embora estreitamente relacionados não são a mesma entidade. (46)

O índice de aumento é um parâmetro bem mais complexo, refletindo os efeitos adversos da rigidez arterial no coração e vasos centrais devido à reflexão precoce da onda das pequenas artérias e arteríolas secundariamente à disfunção endotelial e/ou ao elevado tónus do músculo liso vascular. (46)

Assim, enquanto os principais determinantes do VOP são a idade e a PA (16), o índice de aumento depende não só da idade e PA, mas também são determinantes major: a frequência cardíaca, o gênero e o tipo constitucional do paciente. (46) Em adição aos efeitos dos componentes estruturais da parede arterial (essencialmente colagênio e elastina) e da PAM, a VOP também é determinada pelo tônus do músculo liso. (30)

Desta forma, a avaliação da onda reflexa tem sido proposta para estimar a rigidez arterial. Essencialmente através do índice de aumento, que, como já referido, se caracteriza por ser a proporção da PP que é atribuível a um aumento da PAS devido à sobreposição da onda de pressão incidente e reflexa. (6, 9, 25)

Alguns autores consideram que o Índice de aumento poderá ser um valor preditivo independente de mortalidade e eventos CV. No entanto, os resultados de alguns estudos são contraditórios e questionam a sua utilidade enquanto valor preditivo. (32)

Certos estudos demonstram forte correlação entre a proteína C reativa (PCR), rigidez arterial e aumento da PP. (25)

O aumento da rigidez arterial, contribui para uma PP ampla, já que causa um aumento da velocidade da onda de pulso. (37) A rigidez aórtica está então associada a um aumento da VOP e da PP, que são medidas relacionadas, mas distintas. (6)

Assim, em termos gerais, se existir rigidez aórtica, há aumento da PP. Logo, a PP é um indicador de rigidez arterial muito acessível, no entanto, é pouco preciso. Vários estudos da última década mostraram que uma PP aumentada está associada com um aumento moderado do risco de eventos CV major. (6, 47) Em adição, uma pressão pulsátil excessiva está associada a dano e disfunção microvascular. (6)

Assim, a PP é uma medida indireta amplamente utilizada de rigidez arterial, mas tem fatores de potencial confundimento relacionados com a função cardíaca, como a frequência cardíaca (FC) e com o volume sistólico. (6) Segundo vários estudos efetuados a PP e a VOP aórtica são preditores importantes de eventos CV. (3, 6)

### **3.4 Patofisiologia de eventos Cardiovasculares: o papel da rigidez arterial e suas consequências clínicas**

Como já referido, a evidência atual associa a rigidez arterial a um aumento do risco de eventos cardiovasculares. (7)

Um aumento acentuado da Onda de pressão /energia pulsátil no sistema arterial provoca um stress considerável no coração, nas grandes artérias e na circulação distal. A rigidez das

grandes artérias está associada a disfunções na estrutura e função microvascular que pode contribuir para danos orgânicos. (6)

O primeiro local afetado pelo aumento da rigidez arterial é o coração, devido a mecanismos diversos. (7) Em primeiro lugar, a rigidez arterial interrompe o efeito Windkessel das artérias. Como já referido, este efeito explica como as artérias recebem um fluxo pulsátil de sangue do coração e o convertem num fluxo constante. Esta função deve-se à complacência arterial, à capacidade de expandir com a pressão. (7) Artérias rígidas necessitam de uma maior quantidade de força para expandir e receber o sangue ejetado pelo coração. Esta força é fornecida pelo coração, que necessita de efetuar contrações mais eficazes. Com o tempo, este aumento da carga cardíaca promove a hipertrofia ventricular, podendo culminar eventualmente em insuficiência diastólica ou sistólica. Adicionalmente, implica um aumento de tensão na aurícula esquerda promovendo hipertrofia e fibrose da parede e aumentando o risco de Fibrilhação Auricular (FA). (6, 7) Em segundo lugar, o aumento do tempo exigido para a sístole e a redução da diástole, prejudica a perfusão do tecido cardíaco. (5, 7) Adicionalmente, o miocárdio hipertrofiado, condiciona um aumento da demanda de oxigénio e nutrientes contribuindo ainda mais para o dano cardíaco. (7) Consequentemente ocorre também aumento da fadiga das estruturas da parede arterial. Desta forma, todos estes fatores descritos aumentam o risco de eventos CV. (5, 7)

A rigidez arterial também reposiciona a onda de pulso refletida. (7) Como mencionado, um aumento da rigidez arterial causa um retorno prematuro da onda refletida na fase telessistólica, aumentando a pressão de pulso central e concomitantemente a pressão sistólica. O aumento da pressão sistólica, por sua vez, aumenta a carga no ventrículo esquerdo, levando a um acréscimo nos requisitos metabólicos do miocárdio, predispondo à hipertrofia do ventrículo esquerdo, que é um fator de risco conhecido para eventos coronários, e a insuficiência cardíaca. (7, 37, 39, 40, 47, 48) O aumento da pressão de pulso e a diminuição da pressão diastólica podem causar isquémia subendocárdica. (35, 48)

A perda da elasticidade arterial, com o consequente aumento da pressão de pulso, está associada a um marcado aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular. (39)

A medição da rigidez arterial integra as alterações da parede arterial e pensa-se que poderá refletir lesões na vasculatura cerebral. (48) Atualmente, considera-se que um aumento da rigidez arterial pode aumentar o risco de acidentes vasculares cerebrais. Vários mecanismos estão envolvidos na sua evolução: o aumento da pressão de pulso central propicia o remodelamento das artérias extra e intracranianas, aumentando a espessura da parede das carótidas e o desenvolvimento de estenose e placas, que mais tarde poderão sofrer rutura. (48)

Uma consequência adicional da rigidez arterial é o desenvolvimento de hipertensão sistólica isolada que é a forma mais comum de hipertensão em idosos, e uma diminuição da PA diastólica. Estes dois fenômenos associados levam a um aumento da pressão de pulso. (29, 31) Apesar de tradicionalmente ser compreendida como condição benigna e parte natural do processo de envelhecimento, atualmente é considerada a manifestação mais comum de rigidez arterial e está associada a um aumento considerável do risco de doença coronária, Acidente Vascular Cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca. Para além disso, a hipertensão isolada é frequentemente resistente ao tratamento e vários pacientes nunca atingem pressões arteriais desejadas. (29)

A rigidez arterial está relacionada e contribui para a patogénese da aterosclerose e disfunção ventricular. (6) Está associada com doença aterosclerótica quer subclínica quer sintomática e com níveis aumentados de marcadores inflamatórios. (6) A rigidez arterial promove o desenvolvimento de aterosclerose, já que agrava o dano vascular aterosclerótico, influencia a carga cardíaca e tem efeitos aterogénicos diretos. (35, 43) Em adição, o aumento da rigidez arterial causa stress nas paredes arteriais, o que aumenta a probabilidade de rutura e ulceração de placas ateroscleróticas. (5, 35)

A perda de sensibilidade dos barorreceptores arteriais na HTA tem sido atribuída ao aumento de rigidez arterial e à diminuição da distensibilidade dos mecanorreceptores. (37)

Existem, então, vários potenciais mecanismos que podem contribuir para um risco mais elevado em indivíduos com aumento da VOP. Como já referido, a rigidez arterial está associada alterações a nível da estrutura e função endotelial. A reatividade microvascular deficiente pode aumentar a suscetibilidade a isquemia e dano orgânico. (6)

E adicionalmente, a rigidez arterial, disfunção endotelial, inflamação e stress oxidativo aumentado têm um papel no aumento da PA e risco CV, oferecendo potenciais alvos terapêuticos, com benefícios que irão além da redução da PA. (31)

### **3.5 Técnicas de avaliação de Rigidez arterial**

Nos últimos anos, o aumento do interesse pela pressão arterial sistólica e pressão de pulso como agentes preditivos de eventos cardiovasculares estimulou o desenvolvimento de técnicas para medir a distensibilidade arterial. (16)

Este interesse na PA foi alargado à rigidez e envelhecimento vascular e depois à disfunção endotelial. (16) As avaliações da rigidez arterial têm-se tornado cada vez mais frequentes por forma a avaliar danos em órgãos-alvo e risco CV. (9) Assim, na última década têm sido desenvolvidas técnicas simples que permitem a sua utilização na prática clínica. (15)

A rigidez arterial pode ser estimada utilizando variadas técnicas e cálculos, (6) podendo ser medida sistêmica, regional ou localmente. (28)

As medições a nível local fornecem informação fisiológica e são mais quantitativas e sensíveis que os índices sistêmicos. (28) Uma vantagem major das medições a nível local, é que a rigidez arterial é determinada diretamente, tendo em consideração que a mudança de pressão conduz à alteração de volume. (9) No entanto, não indica como a artéria em estudo interage com o sistema central, o que é relevante sendo que se trata de parte integrante de um sistema maior. (28)

A avaliação da rigidez arterial local em artérias superficiais pode ser feita através de dispositivos ecográficos, sendo que o estudo da rigidez carotídea é de particular interesse. (9) Podem ser usados ultrassons vasculares, para determinar o diâmetro arterial durante a diástole e a sístole. No entanto, existem limitações na resolução e precisão das medidas. (3, 9) Atualmente, já se encontra disponível a ressonância magnética (RM) para avaliar a rigidez arterial de artérias mais profundas, como a aorta. (3, 9)

Contudo, este tipo de medição, requer ainda um alto nível de especialização, e é mais demorado que a avaliação da VOP. A avaliação local destina-se essencialmente a centros especializados, para estudos clínicos, porque é demasiado complexa para utilizar e interpretar na prática clínica. (9)

A medição regional é feita em artérias de maior importância fisiológica, como a aorta. (28)

A medição global reflete a oposição das grandes artérias aos efeitos pulsáteis da ejeção ventricular. (28) Um destes exemplos é a *Compliance* Sistêmica Arterial, que requer a medição do fluxo sanguíneo sistêmico e a pressão de condução a ele associada para estimar a compliance de todo o sistema arterial. No entanto, esta variável não foi tão detalhadamente estudada como a VOP e o Alx. (32)

Vários métodos não invasivos foram desenvolvidos para avaliar quantitativamente a distensibilidade da parede arterial. (3) As técnicas de medição não invasiva estão divididas em 2 categorias gerais: uma que permite perceber a integridade do sistema endotelial, e outra que mede a rigidez arterial. (28) A função endotelial permite extrapolar a integridade funcional do sistema vascular, enquanto que a rigidez arterial avalia características estruturais. (28)

É fundamental na avaliação da rigidez arterial o desenvolvimento de sistemas não invasivos baseados em tonometria, oscilometria e outras metodologias, para serem facilmente adaptados à prática clínica. (49)

De tal forma, no sentido de determinar o *goldstandart*, na última década, vários aparelhos foram testados e comparados entre si. (49)

Técnicas recentes como a tonometria de aplanção são, hoje em dia, extensamente aplicadas. (15) De acordo com vários estudos, a tonometria é o método não invasivo mais preciso. (49) Este método permite avaliar as interações entre o VE e o sistema arterial; analisando a onda de pulso periférica através da influência de estímulos fisiológicos ou farmacológicos sobre a hemodinâmica central arterial. São utilizados parâmetros como: PAS, PAD, PAM, FC, índice de aumento, fração de ejeção e viabilidade subendocárdica. (15, 46)

Um número adicional de variáveis, procedimentos e técnicas foram propostos para avaliação da rigidez arterial, no entanto, ou são demasiado complexos para implementar na prática clínica ou apresentam uma relação complexa com a rigidez arterial dificultando a sua interpretação. (6, 10)

### **3.5.1 Técnicas de avaliação da rigidez arterial: a VOP**

A VOP tem sido estudada extensamente em indivíduos saudáveis e doentes, e tem sido relacionada com o risco CV. (32, 35)

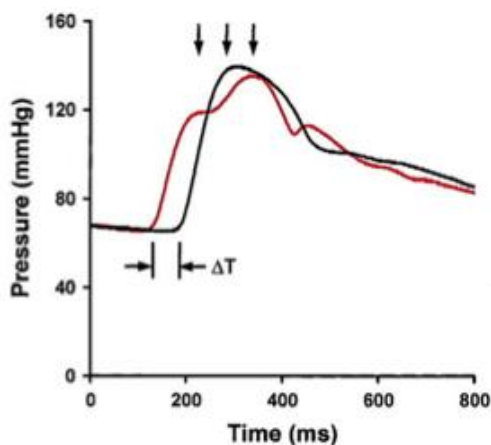
No entanto, é importante perceber se esta medida simples acrescenta algum benefício na estratificação de risco. A VOP será tanto mais útil quanto mais informação se acrescentar sobre a presença ou risco da doença para além dos outros marcadores e na medida em que esta informação influencie as decisões clínicas. (16) A VOP é um método simples, exato, reproduzível e um bom marcador prognóstico da rigidez arterial. (3) E é o método mais fidedigno e reproduzível de entre todos os índices de rigidez arterial. (3)

Alguns estudos realizados mostram que um aumento da VOP, ou seja  $> 12$  m/s, esteve associada a 50% de risco de eventos CV. (16)

Atualmente, a velocidade da onda de pulso, é reconhecida como método *goldstandart* para a medição da rigidez arterial, e é um determinante independente de risco CV. (3, 16, 28, 30, 49)

Para além disso, os índices indiretos de rigidez aórtica e da onda reflexa, como a pressão arterial central e o índice de aumento, também confirmaram ser preditores independentes de eventos CV. (16)

Para medir a VOP, os sinais contínuos da onda de pulso são gravados com tonômetros de pressão posicionados junto dos pulsos arteriais. (32) As distâncias entre os pontos escolhidos (como as artérias carótida e femoral) são medidas em linha reta na superfície do corpo. (32)



**Figura 6** - Avaliação da VOP carotídeo-femoral.  $\Delta T$  corresponde à diferença de tempo decorrido entre a onda de pulso carotídea e a onda de pulso femoral. (6)

A VOP pode ser avaliada em qualquer artéria acessível, no entanto, as evidências mostram que a aorta é o local por excelência de aumento patológico da rigidez. (6) Assim índices periféricos não se correlacionam perfeitamente com a rigidez arterial central. (25)

Medições nas artérias carótida e femoral indicando a VOP carotídeo-femoral, uma medição indireta da distensibilidade aórtica, aparenta ser um bom substituto da VOP aórtica. (6, 30) A morfologia da onda de pulso é a mais similar à aórtica, apesar de não ser idêntica. (14) No entanto, como a aplanção da artéria radial é mais simples tecnicamente, esta tem ganho terreno, sendo geralmente aplicada uma função de transferência matemática para estimar a onda de pulso aórtica. (14, 25) A VOP aórtica apresenta a grande vantagem de ser menos sensível a fatores relacionados com a função cardíaca e por isso providencia uma estimativa melhor da rigidez arterial. (6)

Como reflete diretamente a rigidez arterial, tendo o melhor valor preditivo de prognóstico CV, e pela facilidade e acessibilidade da sua medição, a VOP carotídeo-femoral é considerada o *goldstandard* atual. (9, 10, 45) O valor preditivo da rigidez arterial, medida através da VOP carotídeo-femoral foi francamente superior ao da carotídeo-braquial, índice de aumento, PP e amplificação de PP. (10) Provavelmente deve-se ao facto de que a VOP carotídeo-femoral avalia artérias centrais, enquanto que a VOP braquial-tornozelo avalia artérias periféricas. (3)

Dezenas de estudos já provaram o forte valor preditivo da rigidez arterial avaliada pela VOP carotídeo-femoral independente dos fatores de risco CV clássicos, e fornecendo um nível de

informação equitativo aos factores de risco tradicionais, cujo valor é aditivo a estes. Está preconizada como a medida de rigidez arterial melhor estabelecida e preditiva de eventos e mortalidade CV. (9, 10, 16)

Como a VOP é uma variável contínua, a sua medição com o objetivo de teste diagnóstico implica a predefinição dos limites de normalidade, ou seja, valores de referência. (16, 49) Sendo esta uma variável dependente de alguns determinantes e associada a um risco contínuo e progressivo, este valor ainda não está preconizado, nem é de esperar a sua definição inequívoca. (16) Acresce que relativamente à VOP, não é completamente claro se o intervalo de valores normais deve ter categorias segundo a idade. (16)

Nesta fase, o método para utilizar os valores de referência para selecionar e estratificar os doentes ainda não está estabelecido. (16)

Quanto ao valor da VOP proposto, de 12 m/s para definir anomalia, ainda falta evidência relativa ao efeito da intervenção sobre a VOP.(16)

A rigidez arterial avaliada através da VOP, correlaciona o número de fatores de risco CV (tratados ou não), eventos ateroscleróticos e risco CV, tal como previsto pelas equações de Framingham.(3)

O valor *cut-off*, proposto em 2007 nas *guidelines*, é de 12m/s; valores superiores implicam risco de eventos CV. (10) O autor Bortel, no entanto, sugere que o valor limite utilizado deve ser 10 m/s, fornecendo argumentos para o uso de 80% da distância direta carotídeo-femoral como a distância estimada mais exata, e não os prévios 100%. (10) Uma vez que, utilizando esta medição entre as artérias carótida e femoral há sobrestimação da distância real percorrida pela onda de pulso, levando a valores médios mais elevados de VOP. (10, 35)

Assim, uma forma de avaliação *standart*, global e sistemática é fundamental, principalmente no que se refere à distância padrão. (10)

Como foi repetidamente demonstrado, há associação consistente e proporcional entre a VOP e eventos adversos em indivíduos hipertensos, a avaliação da VOP foi adicionada como exame recomendado nas *guidelines* da Sociedade Europeia da Hipertensão e Sociedade Europeia de Cardiologia para a abordagem da HTA.(6, 9)

É importante referir, ainda, que após vários anos de investigação, e apesar de estar recomendada como procedimento útil nas *guidelines* europeias, a medição da VOP e outras medidas de rigidez arterial, não são utilizadas de um modo regular na avaliação clínica de doentes com elevado risco CV. (16) Possivelmente por falta de disponibilidade universal para a medição de VOP na prática clínica. (6)

O próximo passo poderá ser a determinação do valor que a VOP acrescenta ao rastreio convencional, de forma independente de outros fatores de risco. (16)

### 3.6 Impacto da atenuação da rigidez arterial

Como mencionado, a rigidez da aorta é bem aceite como valor preditivo para eventos cardiovasculares. (48)

É fundamental determinar o impacto da atenuação da rigidez aórtica na sobrevivência dos pacientes, e em particular, se uma redução da VOP poderia prever a redução de eventos cardiovasculares, independentemente da normalização dos fatores de risco CV clássicos. (48)

É importante referir, que a rigidez arterial integra não só o efeito de base genética, mas também os danos cumulativos de fatores de risco CV na parede arterial por um longo período de tempo, enquanto que os fatores de risco individualmente podem ter valores flutuantes no tempo. (50)

Nestas condições, a rigidez aórtica poderá ter um melhor valor preditivo que os fatores de risco clássicos; uma vez que integra os danos dos factores de risco CV na parede arterial após determinado período de tempo. (48)

De facto, a pressão arterial, a glicemia e o valor de lípidos séricos podem ser normalizados no prazo de semanas com fármacos apropriados, levando a uma forte redução nos scores de fatores de risco, mas sem qualquer melhoria de lesões ateroscleróticas e da rigidez arterial, que requerem correções bioquímicas a longo-prazo. (48)

Assim, são necessários vários anos de modificação de fatores de risco até alterar favoravelmente a estrutura da parede arterial. (9, 39)

Fármacos que atuam seletivamente nas grandes artérias podem fornecer uma abordagem terapêutica bem-sucedida, de forma a reduzir a rigidez arterial diretamente. (29) Estão em estudo novos agentes para prevenção ou atraso no desenvolvimento de rigidez arterial.

A prevenção de fatores relacionados com a rigidez arterial e uma terapia agressiva com fármacos que aumentem a complacência vascular, podem diminuir taxas de morbidade e a mortalidade em populações com alto risco CV. (15)

Pensa-se que a reversão da disfunção endotelial ou fármacos vaso-relaxantes, podem ser efetivos na redução da rigidez arterial, e portanto do risco CV. (8)

Alguns estudos sugerem que fármacos doadores de NO, reduzem a rigidez arterial e diminuem a onda reflexa. (8) Fármacos vasodilatadores, como a nitroglicerina, causam reduções

marcadas na onda refletida, PAS central, e na carga VE sem alterar a PAS e PAD na periferia. (37)

A única evidência atual de atenuação da rigidez arterial foi do estudo de Guerin *et al*, em pacientes com doença renal terminal, mostrando que a rigidez arterial responde a intervenção gradual e é preditiva do prognóstico. (9, 32)

Ainda permanece por ser definido se a VOP não é apenas um fator de risco/prognóstico mas também um indicador em que se devem basear as intervenções terapêuticas. (16)

Nesta fase, não é claro se os valores de referência atuais da VOP (12 m/s) devem ser usados valores limiar *cut-off* para o tratamento. (16)

A prevenção de fatores relacionados com a rigidez arterial e terapia agressiva que melhore a complacência arterial poderá diminuir a taxa de morbidade e mortalidade em pacientes com alto risco cardiovascular. (15) No entanto, ainda não há estudos que comprovem que o prognóstico é melhorado ao basear decisões clínicas de tratamento nas medições de rigidez arterial. (14)

## Capítulo IV: Rigidez Arterial, Disfunção Endotelial e a sensibilidade ao NPS

O nitroprussiato de sódio, como referido anteriormente, atua como vasodilatador direto através da libertação de NO. É então essencial, para perceber se a rigidez arterial vai interferir com a eficácia do NPS, compreender se existe relação entre a rigidez arterial e a disfunção endotelial, e de que forma estas variáveis interagem com a sensibilidade e a reatividade vascular ao NPS.

Vários estudos afirmam que o endotélio tem um papel ativo na regulação da rigidez arterial, através da libertação de mediadores vasoativos. (8) Já foi demonstrado que a produção basal de NO influencia a distensibilidade das grandes artérias. (8)

O endotélio é essencial para a vasodilatação em resposta a diversos estímulos. A pequena intensidade da resposta vasodilatadora é interpretada como indicativo de uma baixa disponibilidade de NO e, possivelmente, de um aumento do risco associado a doenças cardiovasculares ou eventos cardíacos. (51)

Investigações demonstram que a remoção do endotélio vascular em animais altera a rigidez arterial de grandes artérias, sugerindo que substâncias derivadas do endotélio regulam a rigidez arterial *in vivo*. (12) Como já referido, o endotélio é responsável pela secreção de vários mediadores, incluindo o NO, e este influencia o tónus do músculo liso vascular, logo, potencialmente regula a rigidez das grandes artérias. (12)

A disfunção endotelial caracteriza-se pela libertação diminuída de fatores vasodilatadores derivados do endotélio e aumento da secreção de mediadores vasoconstritores, pró-inflamatórios, pró-trombóticos, e fatores de crescimento. (25) Tem sido demonstrado que estas anomalias estão associadas com todos os fatores de risco cardiovasculares major. (25, 30, 36) Está ainda descrito que a disfunção endotelial apresenta valor preditivo no risco e prognóstico CV. (12)

Tanto em modelos animais como humanos, com o envelhecimento, a produção de NO pelo endotélio diminui; aumenta a senescência e a apoptose celular endotelial e aumenta o consumo de NO devido ao aumento de produção de anião superóxido. Estas alterações contribuem para uma redução das respostas endoteliais a estímulos vasodilatadores dependentes de NO. (25)

Dos vários estudos realizados é, então, possível demonstrar uma correlação positiva significativa entre disfunção endotelial e rigidez arterial com concomitante diminuição da

biodisponibilidade do NO. (30) Sendo já reconhecido após múltiplas pesquisas que a disfunção endotelial é acompanhada de aumento de rigidez arterial. (34)

Os fatores de risco cardiovasculares, incluindo HTA, diabetes e dislipidemia, alteram a composição e a espessura da parede arterial e reduzem a biodisponibilidade do NO constitutivo. Os mesmos fatores de risco também reduzem a complacência e a distensibilidade arterial tão precocemente quanto a primeira década de vida. (39)

Evidência recente demonstra ainda, que em vários leitos vasculares a resposta a dadores de NO está diminuída, implicando que esta resistência vascular ao NO é uma componente da disfunção endotelial. (36) Em contraste, as respostas a compostos como nitratos ou NPS estão preservadas com o envelhecimento, mas podem variar devido ao leito vascular ou ser alteradas por patologias como HTA e diabetes. (25)

Num estudo realizado em 2003, em doentes hipertensos sem medicação prévia, a PP como medida indireta da rigidez arterial foi o melhor fator preditivo independente da resposta endotélio-dependente. Verificou-se que cada aumento de 1 mmHg da PP, estava associado a uma redução de 9% da resposta ao dador de NO. (12)

Alguns estudos suportam a teoria de que pacientes com eventos CV têm uma resposta diminuída ao NO. Um dos mecanismos considerados é o aumento da produção de superóxido, este anião e outras espécies de oxigênio reativas, diminuem a biodisponibilidade do NO. (25, 36) Desta forma, especula-se que existe uma diminuição da resposta ao NO em indivíduos com um fator de risco CV. (36) A sua biodisponibilidade é reduzida devido à inativação mediada por radicais livres. Estudos recentes sugerem a possibilidade de defeitos específicos nos mecanismos de transdução e expressão do sinal relacionados à eNOS, nos recetores e canais iônicos, ou à inativação do NO após a sua produção. (36) A rigidez arterial apresenta traços hereditários, sendo afetada por alterações na biodisponibilidade de NO. Estudos prévios encontraram associações entre variantes do gene da eNOS e propriedades arteriais. (13)

Temos então, que a redução da síntese ou libertação do NO, provavelmente relacionado com a perda da função endotelial e redução na sintase endotelial de NO (eNOS) contribuem para um aumento da espessura e rigidez da parede arterial. (37) Múltiplos fatores contribuem para tal, como a expressão diminuída de sintase endotelial de NO, falta de substrato ou cofactores e baixa ativação da enzima. No entanto, o mecanismo major é o “roubo” por espécies reativas de oxigênio. (25, 36)

Alguns estudos têm sugerido que um aumento da PP, e da rigidez arterial, poderia despoletar um aumento da resistência vascular comprometendo a perfusão e a reatividade vascular. (6) Depois de avaliar a relação entre a rigidez arterial e a resistência vascular, e após estudar a reatividade vascular em pacientes com rigidez aórtica, suspeita-se que podem estar presentes alterações em várias vias da vasodilatação. (6) E como já referido anteriormente, um

aumento da rigidez arterial contribui para alterações estruturais microvasculares que não podem ser revertidas a curto-prazo em resposta quer a estímulos metabólicos ou outros. (6) O efeito final é então um prejuízo marcado da reatividade vascular. (6)

Certas intervenções terapêuticas que melhoram a função endotelial também reduzem a rigidez arterial, sugerindo que o NO por si só pode regular a rigidez arterial. (12)

É ainda de referir que agentes vasodilatadores, como o NPS diminuem a resistência vascular sistêmica. (52)

Como já referido, a vasodilatação endotélio-dependente apresentou correlação positiva com a rigidez arterial, (53) e pode ser avaliada através da infusão de fármacos dadores de NO. (25)

A importância funcional da deficiência de NO na rigidez arterial é apoiada pela habilidade dos dadores de NO, para aumentar a complacência e distensibilidade arterial, reduzindo a PAS. (37) Apesar de vários métodos invasivos e não-invasivos para a avaliação da função endotelial, a VOP é um método simples, não invasivo e reproduzível para estimar a função endotelial. (34) Nestes casos, é administrado um fármaco que provoca vasodilatação endotélio-dependente através da estimulação da síntese de NO, permitindo inferir o estado da função endotelial. (34)

A angiografia coronária pode ser útil para examinar a mudança no diâmetro vascular em resposta a infusões intra-arteriais de vasodilatadores dependentes de endotélio. Em vasos saudáveis, existe resposta vasodilatadora mediada pelo NO. No caso de disfunção endotelial, este efeito está diminuído ou ocorre vasoconstrição paradoxal. (41) Nestes casos verifica-se que a distensibilidade arterial local está diminuída pelo bloqueio de síntese de NO endógeno. (8)

A integridade na produção de NO, que evidencia a vasodilatação dependente do endotélio, pode ser avaliada, principalmente, por estímulos fisiológicos, e, ainda, por estímulos farmacológicos. Por sua vez, a vasodilatação produzida pela administração de NPS, como dador de NO, reflete a integridade estrutural do vaso. (51)

Infusões sistêmicas de fármacos que promovem ou inibem a libertação de NO têm sido utilizadas para estudo do papel de NO na regulação da rigidez arterial. (12)

A vasodilatação mediada pela infusão de acetilcolina (ACh) e NPS encontra-se reduzida em cerca de 20% em pacientes com Diabetes Mellitus (DM) tipo 1, em comparação com controlos saudáveis. (54) Ocorre devido a uma resposta mais retardada das células endoteliais cutâneas, resultando numa libertação mais lenta de componentes vasodilatadores, incluindo o NO. (54) Verifica-se ainda um defeito na ativação do recetor de ACh na célula endotelial, o que implica uma redução da biodisponibilidade do NO. (54)

Em pacientes com doença arterial periférica e rigidez arterial, existe menos resposta arterial após administração de fármacos vasodilatadores (dadores de NO). (34)

Condições associadas a uma diminuição da biodisponibilidade de NO, podem afetar a rigidez arterial a longo prazo por modificação estrutural/*remodeling* vascular. (12)

No entanto, é afirmado que apesar de a infusão intra-arterial de substâncias dadoras de NO reduz a rigidez arterial, a magnitude desta resposta está diminuída em pacientes com insuficiência cardíaca. (8)

Por outro lado, é sugerido que NO basal e exógeno atua na redução da rigidez arterial. (12) A estimulação sistemática de síntese de NO diminui a VOP aórtica, independentemente de alterações na PAM. (34)

Estudos dirigidos especificamente para as ações do NO, mostraram que ele regula a elasticidade local arterial e modula a rigidez arterial sistêmica e aórtica. (34) No entanto, o papel do NO endógeno nas grandes artérias ainda é bastante controverso. (30)

Roberto Ceravolo *et al*, postulam a hipótese de que uma redução da biodisponibilidade de NO induz um aumento da PP, e que um aumento da PP reduz a produção de NO. (55)

Os dados recolhidos até ao momento, aparentam apoiar a hipótese de que pacientes com rigidez arterial são menos responsivos a terapêutica anti-hipertensiva. (56)

Por outro lado, alguns estudos têm demonstrado que há melhoria da rigidez arterial com medidas direcionadas ao aumento da disponibilidade de NO e que estas mudanças podem refletir a função endotelial. (36) Muitos estudos já demonstraram que os dadores de NO, reduzem o índice de aumento, uma medida de rigidez arterial e da onda reflexa. (12)

No entanto, os dados a respeito do NO basal e da rigidez arterial não são totalmente claros. (8) As evidências atuais ainda não conseguiram assimilar qual o valor real do NO basal na presença de rigidez arterial, e de que forma é que este contribuirá para esta patologia e para a sua resistência a fármacos. (12)

É controverso afirmar que a sensibilidade ao NPS está afetada. Se por um lado alguns estudos afirmam que é clara a interação entre a rigidez arterial, a disfunção endotelial, a baixa disponibilidade de NO e a resistência a fármacos. Estando a reatividade vascular aos fármacos dadores de NO diminuída em pacientes com rigidez arterial e outros fatores de risco CV, e que esta não pode ser revertida a curto-prazo. Outros estudos asseveram que infusões com vasodilatadores e mesmo NPS melhoram a rigidez arterial e seus índices com infusões breves.

Apesar das alterações já documentadas na biodisponibilidade do NO associadas à disfunção endotelial e conseqüentemente também presentes na rigidez arterial, nenhum estudo comprovou diretamente que há perda da função hemodinâmica do NPS na dose recomendada

atualmente em doentes com rigidez arterial. Similarmente, não foi estudado se seria requerido aumentar a dose inicial basal do nitroprussiato para o efeito hemodinâmico desejado, e caso se verificasse, que valor basal concreto seria esse.

## Capítulo V: Conclusões

Os sistemas automáticos de administração de fármacos apresentam fatores que dependem em primeira linha da avaliação e julgamento clínico. Esses fatores que incluem o quadro clínico do paciente, etiologia da patologia em causa, antecedentes pessoais, assim como parâmetros clínicos, exames complementares de diagnóstico e a interpretação de todos estes dados e sua integração num raciocínio clínico. Estes conceitos são compreensivelmente difíceis de incorporar num sistema informático. No entanto, a utilização de um sistema de infusão de nitroprussiato poderá ser vantajosa na prática clínica, por forma a facilitar a infusão do fármaco, aumentando paralelamente a eficiência do procedimento.

O NPS é um potente vasodilatador, que produz o seu efeito através do metabolito ativo óxido nítrico. Apresenta um tempo de semi-vida curto que permite a sua titulação precisa, tendo um início e fim de ação muito rápidos. É útil no tratamento de condições que requerem uma redução rápida da pré ou pós carga, como crises hipertensivas e regurgitação mitral aguda. O nitroprussiato reduz rapidamente as pressões de enchimento do VE, podendo, no entanto, causar hipotensão severa, sendo necessária monitorização contínua da PA.

A rigidez arterial é atualmente um reconhecido fator de risco para doenças CV. Após os vários estudos realizados, a rigidez arterial aparenta ter um valor preditivo adicional e independente de risco CV.

O papel das artérias elásticas é fundamental para amortecer as mudanças cíclicas na pressão arterial, resultante da contração cardíaca. Quando aumenta a rigidez arterial, esta capacidade está reduzida, originando algumas consequências hemodinâmicas adversas.

Uma dessas consequências é o aumento da velocidade da onda de pulso, que contribui para um aumento na PAS e da PP. Esta subida da PAS aumenta a demanda metabólica cardíaca, causa níveis aumentados de stresse cíclico na parede arterial, predispõe a hipertrofia VE e Insuficiência cardíaca desta forma aumentado substancialmente o risco de eventos cardiovasculares. Assim, o aumento resultante na PAS, resulta na elevação da pós-carga do VE, promovendo hipertrofia ventricular esquerda, por si só um preditor potente de mortalidade CV. Adicionalmente, aumenta o risco de doença coronária e AVC. Em acréscimo, a redução da PAD prejudica a perfusão coronária, predispondo a isquemia miocárdica.

A rigidez arterial, pode ser avaliada medindo a velocidade da onda de pulso entre dois locais no sistema arterial, sendo que uma VOP mais elevada indica maior rigidez arterial. As evidências atuais suportam o papel relevante das medições da rigidez arterial, como marcadores de risco CV.

Em 2007 a Sociedade Europeia da Hipertensão e Sociedade Europeia de Cardiologia, preconiza nas suas *guidelines* para a abordagem à HTA, que uma VOP carotídeo-femoral elevada corresponde a dano num órgão alvo. Sendo que a VOP, como medida *goldstandard* da rigidez arterial, foi recomendada como marcador clínico para estratificação de risco CV em doentes com HTA. É provável que muitas outras condições clínicas exijam que tais medidas sejam aprovadas, é importante perceber quais delas requerem recomendação.

Mais recentemente, índices da onda de pulso reflexa têm sido introduzidos na prática, contribuindo para a complexidade de estratificação de risco CV.

A questão chave é perceber se, de facto, a rigidez arterial e a onda reflexa são um alvo terapêutico por si só.

Apesar de esta temática ter obtido atenção por parte dos investigadores nos últimos anos, um número de pontos-chave permanece por responder. É necessário perceber melhor o fenótipo da rigidez arterial. São fundamentais mecanismos fáceis e acessíveis para avaliar a rigidez aórtica e a onda reflexa, *guidelines* para a interpretação destas variáveis, para que valores validados possam ser incluídos rotineiramente na prática clínica, para estratificação de risco.

Uma compreensão mais elucidativa dos efeitos de fármacos vasoativos na rigidez arterial é necessária para demonstrar o valor preditivo da diminuição da rigidez arterial como indicador de redução de eventos CV. E ainda comprovar, que de facto, a rigidez arterial é um fator modificável de doenças CV, e providenciar uma base racional visando a rigidez arterial como um alvo preliminar de tratamento.

Alguns estudos sugerem que fármacos dadores de NO, reduzem a rigidez arterial e diminuem a onda reflexa.

Vários estudos já documentaram que a rigidez aórtica é modificável, apesar de ainda não ter sido realizada uma avaliação sistemática dos efeitos hemodinâmicos de todas as classes de anti-hipertensores. Esta investigação poderia ajudar a elucidar os mecanismos da rigidez arterial e providenciar uma base para a construção de algoritmos para o tratamento ótimo da HTA, baseado no perfil hemodinâmico de cada paciente individualmente.

Alguns estudos afirmam que são necessários vários anos de modificação de fatores de risco até alterar favoravelmente a estrutura da parede arterial.

Desta forma, uma avaliação e intervenção precoces na rigidez arterial poderão ser de extrema importância na prevenção e redução da progressão de eventos cardiovasculares.

Atualmente, aguarda-se evidência de uma melhor prevenção de eventos CV ao integrar a rigidez arterial na decisão terapêutica.

A rigidez arterial tem sido alvo de muito estudo nos últimos anos, no entanto, o nosso conhecimento a nível dos processos moleculares que contribuem para a rigidez arterial mantém-se limitado. Adicionalmente, a relação entre a rigidez arterial e a função microvascular requer mais estudos. É então necessária uma pesquisa mais aprofundada a nível molecular, epidemiológico e clínico, de forma a clarificar os mecanismos genéticos, fatores ambientais e suas interações que resultam num aumento da rigidez arterial. De salientar que a variância genética na rigidez arterial já foi demonstrada e que os mecanismos genéticos estão a ser pesquisados.

Os fatores de risco CV tradicionais e a rigidez arterial estão relacionados com uma função endotelial anormal, o que sugere que existem mecanismos comuns ou interligação entre as variáveis de rigidez arterial, disfunção endotelial e exposição a fatores de risco. Estas relações, provavelmente, são bidirecionais, já que um aumento da rigidez arterial e uma pressão pulsátil excessiva prejudicam a função endotelial, e como já foi mostrado, o endotélio modula as propriedades arteriais.

Desta forma, é possível que se crie um ciclo vicioso com aumento progressivo da rigidez arterial e disfunção endotelial.

O NO é um vasodilatador endógeno potente e desempenha um papel crucial na manutenção do tónus vascular basal. Na disfunção endotelial vascular, a vasodilatação dependente do endotélio e mediada pelo NO está afetada, sendo que esta alteração estará relacionada com stresse oxidativo e diminuição da biodisponibilidade do NO.

Apresentam-se implicações importantes na abordagem de pacientes com aumento da rigidez arterial, como pacientes diabéticos, hipertensos, uma vez que estratégias que aumentem a biodisponibilidade de NO ou atuem diretamente no vaso-relaxamento, podem provar ser eficientes na redução da rigidez arterial e no risco CV.

O objetivo original deste trabalho, prende-se por tentar perceber se a rigidez arterial afetaria a eficácia do NPS. Pesquisando, adicionalmente, se a sensibilidade vascular ao NO estava alterada e se era necessário aumentar a dose base inicial deste fármaco por as doses estipuladas atualmente para o nitroprussiato seriam insuficientes para estes pacientes, e caso se confirmasse, que valor em concreto seria corretamente estipulado.

Após a pesquisa efetuada foi possível constatar a relevância cada vez maior que a rigidez arterial está a adquirir como valor preditivo de eventos cardiovasculares, e num futuro próximo será uma avaliação vantajosa na prática clínica e trará benefícios ao ser difundida globalmente na estratificação de risco na prática clínica. Sendo potencialmente considerada um alvo terapêutico.

Com esta revisão bibliográfica, é possível concluir que esta temática necessita de uma melhor elucidação, uma vez que os resultados de vários estudos não são totalmente conciliáveis. Quanto à interação rigidez arterial, disfunção endotelial e NPS esta parece clara, mas os resultados dos vários estudos não são completamente compatíveis. Por um lado, é afirmado que a resposta vascular ao NO está diminuída e que a rigidez arterial apenas é modificável a longo prazo. Por outro lado, alguns estudos declaram que uma infusão breve de vasodilatadores dadores de NO melhora a distensibilidade arterial. É evidente que a relação e interação entre estes 3 conceitos necessita de melhor compreensão e fundamentação.

A título pessoal, este trabalho permitiu-me discernir sobre vários conceitos novos e já adquiridos durante o curso, sobre uma temática atual e ainda algo controversa, tendo em conta outras áreas do conhecimento científico como a Informática e em como a integração das evidências mais recentes de várias áreas pode ser vantajosa na tentativa de melhorar os cuidados de saúde prestados.

## Referências Bibliográficas

1. C. S. Webster LL, C. M. Frampton, J. Weller, A. McKenzie, D. Cumin and A. F. Merry. Clinical assessment of a new anaesthetic drug administration system: a prospective, controlled, longitudinal incident monitoring study. *Anaesthesia - Journal of the Association of the Anaesthetists of Great Britain and Ireland*. 2010.
2. Laurence Brunton KP, Donald, Blumenthal, Iain Buxton. GOODMAN & GILMAN'S - Manual Of Pharmacology And Therapeutics 12th ed ed 20 December 2010.
3. Yashmaina Sridhar MURN, P. Usharani, Y.S.N. Raju. Non-invasive evaluation of arterial stiffness in patients with increased risk of cardiovascular morbidity: A cross-sectional study. *Indian J Pharmacol* 2007;39(6):294-8.
4. PORDATA - base de dados Portugal contemporâneo. 2013 [cited 2013 March 2013]; Óbitos por algumas causas de morte (%) em Portugal]. Available from: [http://www.pordata.pt/Portugal/Obitos+por+algumas+causas+de+morte+\(percentagem\)-758](http://www.pordata.pt/Portugal/Obitos+por+algumas+causas+de+morte+(percentagem)-758).
5. Paul K. HAMILTON CJL, Cathy E. QUINN, McVEIGH aGE. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. *Clinical Science*. 2007;113:157-70.
6. Mitchell GF. Arterial stiffness and wave reflection: Biomarkers of cardiovascular risk. *Artery Research*. 2009;3(56-64)
7. Friedrich C. Luft M. Molecular mechanisms of arterial stiffness: new insights. *Journal of the American Society of Hypertension* 2012;6(6):436-8.
8. Ian B. Wilkinson AQ, Carmel M. McEniery, David J. Webb, Albert P. Avolio and John R. Cockcroft. Nitric Oxide Regulates Local Arterial Distensibility In Vivo. *Circulation - Journal of the American Heart Association*. 2002;105:213-7.
9. Boutouyrie P. New techniques for assessing arterial stiffness. *Elsevier - Diabetes & Metabolism*. 2008;34:S21-S6.
10. Luc M. Van Bortel SL, Pierre Boutouyrie, Phil Chowienzykc, J.K. Cruickshankd, Tine De Backera, Jan Filipovskye, Sofie Huybrechtsa, Francesco U.S. Mattace-Rasof,, Athanase D. Protogeroug GS, Patrick Segersi, Sebastian Vermeerscha,, Weberj T. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of Hypertension* 2012;30:445-8.
11. Gkaliagkousi E DS. The pathogenesis of arterial stiffness and its prognostic value in essential hypertension and cardiovascular diseases. *HIPPOKRATIA*. 2009;13(2):70-5.
12. Ian B. Wilkinson SSF, John R. Cockcroft. Nitric Oxide and the Regulation of Large Artery Stiffness: From Physiology to Pharmacology. *Hypertension - Journal of the American Heart Association*. 2004;44:112-6.
13. Gary F. Mitchell C-YG, Sekar Kathiresan, Ramachandran S. Vasan,, Martin G. Larson JAV, Michelle J. Keyes, Mitul Vyas, Christopher Newton-Cheh, Stacy L. Musone, Amy L. Camargo, Jared A. Drake, Daniel Levy, Christopher J. O'Donnell, Joel N. Hirschhorn, Emelia J. Benjamin. Vascular Stiffness and Genetic Variation at the Endothelial Nitric Oxide Synthase Locus - The Framingham Heart Study. *Hypertension - Journal of the American Heart Association*. 2007;49:1285-90.

14. Hughes SAHaAD. DRUG EFFECTS ON THE MECHANICAL PROPERTIES OF LARGE ARTERIES IN HUMANS. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2007;34:688–93.
15. Paul GUSBETH-TATOMIR M, PhD; Adrian COVIC, MD, PhD, FRCP. What is new in arterial stiffness clinical research? *Mædica - a Journal of Clinical Medicine*. 2009;4(1).
16. Rocha E. Velocidade da onda de pulso arterial: um marcador da rigidez arterial e a sua aplicabilidade na prática clínica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2011;30((9)):699-702.
17. Vliet J-PMaBNV. Understanding the contribution of Guyton's large circulatory model to long-term control of arterial pressure. *Journal Compilation - American Heart Association*. 2009;94.4:381-97.
18. John W. Osborn. Current computational models do not reveal the importance of the nervous system in long-term control of arterial pressure. *Experimental Physiology*. 2009;94.4:381–97.
19. Jiří Kofránek JR, Stanislav Matoušek. Guyton's diagram brought to life – From graphic chart to simulation model for teaching physiology. Laboratory of Biocybernetics, Department of Pathophysiology, 1st Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic. 2007.
20. H.Zheng KYZGZ. Design of an Adaptive Drug Delivery Control System. *International Conference on Control and Automation*. 2005( International Conference on Control and Automation (ICCA2005)).
21. P L Luz JSF, H L Wyatt, J V Tyberg, R Chagrasulis, W W Parmley and H J Swan. Hemodynamic and metabolic effects of sodium nitroprusside on the performance and metabolism of regional ischemic myocardium. *Circulation - Journal of the American Heart Association*. 1975;52:400-7.
22. Nipride, Nitropress, Nitroprusside Sodium Information [cited 2013 March 2013]; Available from: <http://reference.medscape.com/drug/nipride-nitropress-nitroprusside-sodium-342312> - 11.
23. Intravenous Dilution Guidelines for Nitroprusside. [cited 2013 March 2013]; Available from: Available on: [http://www.globalrph.com/nitroprusside\\_dilution.htm](http://www.globalrph.com/nitroprusside_dilution.htm).
24. Albert T. Cheung MGEC-S, BA Qing C. Meng, PhD Alberto Pochettino, MD John A. Augoustides, MD Joseph E. Bavaria, MD E. Andrew Ochroch, MD, MSCE. Cardiopulmonary Bypass, Hemolysis, and Nitroprusside-Induced Cyanide Production. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;105.
25. Robert O. Bonow DLM, Douglas P. Zipes, and Peter Libby. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 9th edition ed2011 March 2, 2011.
26. William E. Hoffman IS, David J. Miletich, Ronald F. Albrecht and Benjamin J. Gans. Cardiovascular Changes during Sodium Nitroprusside or Adenosine Triphosphate Infusion in the Rat. *Anesthesia & Analgesia*. 1982;61:99-103.
27. Lee Stoner JMYaSF. Assessments of Arterial Stiffness and Endothelial Function Using Pulse Wave Analysis. *International Journal of Vascular Medicine*. 2012;Volume 2012.
28. McEniery CM. Novel therapeutic strategies for reducing arterial stiffness. *British Journal of Pharmacology*. 2006;148:881-3.
29. Matthias Schmitt AA, Ahmad Qasem, Carmel M. McEniery, Mark Butlin, Ian B. Wilkinson, John R. Cockcroft. Basal NO Locally Modulates Human Iliac Artery Function In Vivo. *Hypertension - Journal of the American Heart Association*. 2005;46:227-31.

30. Elliott HBW. Hypertension- A Companion to Braunwald's Heart Disease. 2nd Edition ed 2007.
31. Asmar SZaRP. ARTERIAL STIFFNESS AND CARDIOVASCULAR OUTCOME. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2007;34:647-51.
32. Suresh Krishnamoorthy CK, S. Lim, G.Y. Lip. THE RELATIONSHIP BETWEEN ATRIAL HIGH RATE EVENTS, ARTERIAL STIFFNESS AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN DUAL CHAMBER PACEMAKER PATIENTS. University of Birmingham Centre of Cardiovascular Sciences, City Hospital, Birmingham, UK.
33. Jaak Kals PK, Mart Kals , Andres Pulges , Rein Teesalu , Mihkel Zilmer Effects of stimulation of nitric oxide synthesis on large artery stiffness in patients with peripheral arterial disease. *Elsevier - Atherosclerosis*. 2006;185:386-74.
34. Francesco U.S. Mattace-Raso M, PhD; Tischa J.M. van der Cammen, MD, PhD;, Albert Hofman M, PhD; Nicole M. van Popele, MD, PhD; Michiel L. Bos, MSc; Maarten A.D.H. Schalekamp, MD, PhD; Roland Asmar, MD, PhD; Robert S. Reneman, MD, PhD; Arnold P.G. Hoeks, PhD; Monique M.B. Breteler, MD, PhD; Jacqueline C.M. Witteman, PhD. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke - The Rotterdam Study. *Circulation - Journal of the American Heart Association*. 2006;113:657-63.
35. Jacqueline M Stepien RMP, Scott R Willoughby, Yuliy Y Chirkov and John D Horowitz. PILOT STUDY EXAMINING THE EFFECT OF CHOLESTEROL LOWERING ON PLATELET NITRIC OXIDE RESPONSIVENESS AND ARTERIAL STIFFNESS IN SUBJECTS WITH ISOLATED MILD HYPERCHOLESTEROLAEMIA. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2003;30:507-12.
36. SP Glasser DA, GE McVeigh, et al. Vascular Compliance and Cardiovascular disease : a risk factor or a marker? *American Journal of Hypertension*. 1997;10:1175-89.
37. Scott Kinlay MAC, Mariko Fukumoto, Hiroyuki Hikita, James C. Fang, Andrew P. Selwyn and Peter Ganz. Endothelium-Derived Nitric Oxide Regulates Arterial Elasticity in Human Arteries In Vivo. *Journal of the American Heart Association*. 2001;38:1049-53.
38. Jeremy Bellien JF, Michele Iacob, Ji Gao, Christian Thuillez, Vincent Richard and Robinson Joannidès. Arterial Stiffness Is Regulated by Nitric Oxide and Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor During Changes in Blood Flow in Humans. *Hypertension - Journal of the American Heart Association*. 2010;55:674-80.
39. Anderson SVaTJ. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. *Circulation - Journal of the American Heart Association*. 2002;105:546-9.
40. Webster HFGaNR. Physiology of the endothelium. *British Journal of Anaesthesia* 2004;93(1):105-13.
41. Xiao Meng LQ, Yuanyuan Wang, Ming Zhong, Li Li, . Assessment of arterial stiffness affected by atorvastatin in coronary artery disease using pulse wave velocity. *Clin Invest Med* 2009;32(6):E238-E43.
42. Ana Barac UCaJAP. Methods for Evaluating Endothelial Function in Humans. *Hypertension - Journal of the American Heart Association*. 2007;49:748-60.
43. Gary L. Pierce<sup>1</sup> HZ, Katherine Darracott<sup>2</sup>, Ito Edet<sup>2</sup>, Jigar Bhagatwala<sup>2</sup>, Ying Huang<sup>2</sup> and Yanbin Dong<sup>2</sup>. Arterial Stiffness and Pulse-Pressure Amplification in Overweight/Obese African- American Adolescents: Relation With Higher Systolic and Pulse Pressure. *American Journal of Hypertension* 2013;26(1).

44. Mahmud A. Reducing arterial stiffness and wave reflection e Quest for the Holy Grail? *Artery Research*. 2007;1:13-9.
45. Tine Willum Hansen M, PhD; Jan A. Staessen, MD, PhD; Christian Torp-Pedersen, MD, DMSc; Susanne Rasmussen, MD, PhD; Lutgarde Thijs, MSc; Hans Ibsen, MD, DMSc; Jørgen Jeppesen, MD, DMSc. Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population. *Circulation - Journal of the American Heart Association*. 2006;113:664-70.
46. Stéphane Laurent PB. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *JNEPHROL*. 2007;20 (suppl 12):S45-S50.
47. Yi Zhang DA, Michel E. Safar, Ji-Guang Wang, Jirar Topouchian, Yawei Xu, Athanase D. Protogerou, and Jacques Blacher. Comparison Study of Central Blood Pressure and Wave Reflection Obtained From Tonometry-Based Devices. *American Journal of Hypertension*. 2013;26(1).
48. Charalambos Vlachopoulos M, Konstantinos Aznaouridis, MD, Christodoulos Stefanadis, MD. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(13):1318-27.
49. Tschakovsky KEPaME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *Journal of Physiology*. 2005;568.2:357-69.
50. KANU CHATTERJEE WWP, H. J. C. SWAN, GILBERT BERMAN, JAMES FORRESTER and HAROLD S. MARCUS. Beneficial Effects of Vasodilator Agents in Severe Mitral Regurgitation Due to Dysfunction of Subvalvar Apparatus. *Circulation - Journal of the American Heart Association*. 1973;48:684-90.
51. Faisal KHAN DP, Jill J.F. BELCH, Kumiko HIRATA, LANG aCC. Relationship between peripheral and coronary function using laser Doppler imaging and transthoracic echocardiography. *Clinical Science*. 2008;115:295-300.
52. Abram KATZ KE, Bo-Lennart JOHANSSON and John WAHREN. Diminished skin blood flow in Type I diabetes: evidence for non-endothelium-dependent dysfunction. *Clinical Science*. 2001;101:59-64.
53. Roberto Ceravolo M, Raffaele Maio, MD, Arturo Pujia, MD, Angela Sciacqua, MD, Giorgio Ventura, MD, Maria C. Costa, MD, Giorgio Sesti, MD, Francesco Perticone, MD. Pulse Pressure and Endothelial Dysfunction in Never-Treated Hypertensive Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(10):1753-8.
54. Isla S. Mackenzie CMM, Zahid Dhakam, Morris J. Brown, John R. Cockcroft and Ian B. Wilkinson. Comparison of the Effects of Antihypertensive Agents on Central Blood Pressure and Arterial Stiffness in Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension - Journal of the American Heart Association*. 2009;54:409-13.
55. Jeremy P. Langrish M, PhD, Jon Unosson, MD, Jenny Bosson, MD, PhD, Stefan Barath, MD, PhD, Ala Muala, MD, Scott Blackwell, PhD, Stefan Söderberg, MD, PhD, Jamshid Pourazar, PhD, Ian L. Megson, PhD, Andrew Treweek, PhD, Thomas Sandström, MD, PhD, David E. Newby, DM, PhD, Anders Blomberg, MD, PhD, and Nicholas L. Mills, MRCP, PhD. Altered Nitric Oxide Bioavailability Contributes to Diesel Exhaust Inhalation-Induced Cardiovascular Dysfunction in Man. *Journal of the American Heart Association*. 2013.