

Revisão

Rigidez arterial, anti-hipertensivos e treinamento físico: uma abordagem experimental

Danyelle S Miotto^{1,2}, Sandra Lia Amaral^{1,2,#} 

¹Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências, Departamento de Educação Física, Bauru, SP, Brasil.

²Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas UFSCar/UNESP, Araraquara, SP, Brasil.

Resumo. Rigidez arterial, frequentemente associada à hipertensão, tem sido reconhecida como um preditor independente de mortalidade e eventos cardiovasculares futuros. Assim, a identificação dos mecanismos moleculares envolvidos na rigidez aórtica é emergente para a intervenção terapêutica da hipertensão. O uso de fármacos anti-hipertensivos, assim como a prática de exercício físico, tem sido importante no controle da hipertensão e da rigidez arterial, mas os mecanismos envolvidos não são claros. Embora estudos em humanos determinem com precisão a complacência e a rigidez arterial por meio das propriedades dinâmicas da parede arterial, eles são limitados no avanço do conhecimento sobre os mecanismos condicionantes. Esta revisão evidencia a importância da abordagem experimental na identificação de mecanismos envolvidos no controle da rigidez arterial após tratamento com anti-hipertensivos e treinamento físico em animais hipertensos e sugere que ambas as formas de tratamento são eficazes, mas as vias de modulação da rigidez arterial são distintas, o que permite a identificação de diferentes alvos terapêuticos e confirma a relevância clínica dessa medida.

Palavras-chave: hipertensão, exercício físico, artérias, enrijecimento aórtico, proteômica.

Recebido: 26 de Maio de 2025; Aceito: 28 de Maio de 2025

Arterial stiffness, antihypertensives and physical training: an experimental approach

Abstract. Arterial stiffness, often associated with hypertension, has been recognized as an independent predictor of mortality and future cardiovascular events. Thus, the identification of the molecular mechanisms involved in aortic stiffness is emerging for therapeutic intervention of hypertension. The use of antihypertensive drugs, as well as physical exercise, has been important in controlling hypertension and arterial stiffness, but the mechanisms involved are unclear. Although studies in humans accurately determine arterial compliance and stiffness through the dynamic properties of the arterial wall, they are limited in advancing knowledge about the conditioning mechanisms. This review highlights the importance of the experimental approach in identifying mechanisms involved in the control of arterial stiffness after treatment with antihypertensive drugs and physical training in hypertensive animals and suggests that both forms of treatment are effective, but the modulation pathways in arterial stiffness are distinct, which allows the identification of different therapeutic targets and confirms the clinical relevance of this measure.

Keywords: hypertension, physical exercise, arteries, aortic stiffening, proteomics.

[#]Autor de correspondência. E-mail: amaral.cardoso@unesp.br.

1. Hipertensão e rigidez arterial

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte nas Américas e a hipertensão arterial é um fator de risco responsável por mais de 50% das DCV. Infelizmente, nas Américas, o diagnóstico, o tratamento e o controle estão abaixo do ideal^{1,2}. Frequentemente associada à hipertensão, a rigidez arterial, ou seja, o comprometimento da complacência/distensibilidade dos vasos, tem sido reconhecida como um preditor de eventos cardiovasculares futuros, fatais ou não fatais, uma vez que atende à maioria dos critérios rigorosos para um biomarcador clinicamente útil³⁻⁶. Apesar de sua grande dependência da idade e da pressão arterial, o uso da medida da rigidez arterial tem sido considerado uma melhor predição de risco em comparação aos escores de risco tradicionais, tais como a Escala de Risco de Framingham, principalmente em indivíduos saudáveis e com hipertensão não tratada^{3,7}. Em concordância, Vlachopoulos et al.³ demonstraram que aqueles pacientes que apresentaram velocidade de onda de pulso estimada menor após tratamento anti-hipertensivo (responsivos) apresentaram 42% menos chance de morrer do que aqueles não responsivos. Esses estudos enfatizam a importância clínica dessa medida e apoiam sua inclusão nas diretrizes de manejo da hipertensão nacionais e internacionais^{8,9}, sendo indicada para melhorar a estratificação de risco cardiovascular entre os pacientes pré-hipertensos e hipertensos.

No entanto, apesar de alguns autores sugerirem que a idade e a hipertensão são os principais determinantes do remodelamento e enrijecimento aórticos^{3,6,10}, é importante enfatizar que nem sempre há relação de causa e efeito entre distensibilidade vascular e hipertensão. Lindesay e colaboradores¹¹ demonstraram que as alterações vasculares induzidas pela ingestão de sal nem sempre são um determinante para a hipertensão, mas, quando o remodelamento vascular induzido pela hipertensão e ingestão de sal já está presente, a distensibilidade vascular reduzida permanece mesmo após uma redução farmacológica da pressão arterial, como ocorre com o uso de clonidina.

Embora não esteja claro se a rigidez arterial precede a hipertensão ou vice-versa¹², vários estudos vêm demonstrando, ao longo dos anos, uma correlação positiva e significativa entre rigidez arterial e pressão arterial, sendo eminente a crescente incidência de eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos com altos valores de rigidez arterial⁴⁻⁶. Assim, compreender os mecanismos envolvidos na rigidez aórtica seria um alvo emergente para intervenção terapêutica com o intuito de prevenir e/ou tratar a hipertensão arterial.

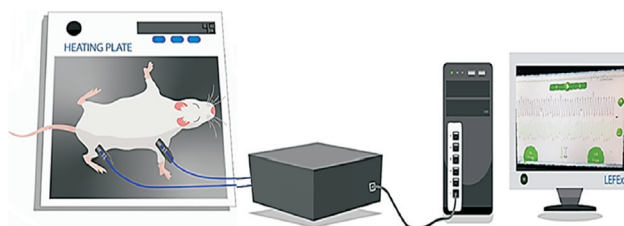
A avaliação da velocidade da onda de pulso (VOP), que é a técnica utilizada para avaliação da rigidez arterial, vem sendo realizada em humanos por meio de diversas técnicas, tais como ultrassom, Doppler, ressonância magnética, tonometria de aplanção, etc^{4-6,13}. No entanto, embora estudos em humanos determinem com precisão a complacência e a rigidez arterial por meio das propriedades dinâmicas da parede arterial, eles são limitados no avanço do nosso conhecimento sobre os mecanismos condicionantes. A possibilidade de se ter um modelo experimental, com

a medição da pressão arterial (PA) e da VOP simultaneamente, com acesso direto às artérias para estudos genéticos, proteicos, histológicos, moleculares e outros ensaios representa um avanço importante para a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nas alterações dos vasos que contribuem para a rigidez arterial. Nesse sentido, nosso grupo padronizou um dispositivo recentemente criado para animais de pequeno porte, ilustrado na Figura 1, para avaliação da rigidez arterial em ratos¹⁴ e demonstrou que ele é capaz de detectar alterações na rigidez arterial, as quais são condicionadas pelo remodelamento arterial relacionado à idade e/ou à pressão arterial.

O processo de enrijecimento aórtico está associado a fatores neurais, hormonais e locais. Nesse sentido, o papel do sistema nervoso simpático (com aumento do drive simpático para os vasos) e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) vem sendo demonstrado por alguns autores^{15,16}, além da disfunção endotelial, seja pela redução da produção de óxido nítrico, seja por sua menor biodisponibilidade¹⁷. Da mesma forma, o remodelamento e/ou desorganização dos componentes da parede vascular, que podem ser decorrentes do aumento de fibras colágenas, componentes fibróticos, presença de ruptura de fibras elásticas, redução de fibras de elastina ou hipertrofia das células musculares lisas vasculares, parecem contribuir substancialmente para o aumento da rigidez arterial^{10,11,14,18}.

Para entender esses mecanismos, a abordagem experimental, associada à técnicas de biologia molecular, tem contribuído de forma importante. Ainda são poucos os estudos que analisam o perfil de expressão de proteínas da aorta durante a hipertensão¹⁹⁻²⁴, mas seus resultados são promissores para o entendimento dos mecanismos da rigidez arterial, bem como para a busca por alvos terapêuticos. Utilizando um sistema de eletroforese bidimensional (2-DE), Bian et al.²¹ realizaram uma análise proteômica da aorta de animais espontaneamente hipertensos (SHR) e descobriram que duas proteínas reguladas positivamente pela hipertensão estavam relacionadas à rigidez do vaso: *GDP dissociation inhibitor protein (RhoGDI)* e miosina de cadeia leve não muscular. Mais recentemente, utilizando a técnica de VOP e proteômica na artéria aorta, Miotto et al.²⁴ demonstraram que os SHR apresentavam maior VOP em

Figura 1 - Imagem ilustrando o posicionamento correto do rato sobre uma placa de aquecimento e dos dois sensores: um no membro torácico e outro no membro pélvico do rato anestesiado. Os sensores são conectados a um computador e o tempo de trânsito (TT, ms) entre eles (trajeto carótido-femoral) pode ser detectado pelo software pOpet 1.0, o qual calcula a velocidade da onda de pulso (VOP, m/s) a partir da distância entre os sensores, que é medida individualmente¹⁴.



relação aos animais normotensos, Wistar (+31%) e que, das 42 proteínas diferencialmente expressas na parede aórtica de ratos SHR, 21 estavam suprarreguladas, sendo a maioria delas associada à organização do citoesqueleto, estabilização do vaso e apoptose, como Cofilina-1, β -5 Tubulina, cadeia de tropomiosina α -3, entre outras. Esses resultados concordam com aqueles encontrados por Hansen et al.²⁵, os quais mostraram que várias proteínas relacionadas à função das células musculares lisas e à organização do citoesqueleto de actina, como tubulina β -2A, tropomiosina α -4 e α -actinina 4, entre outras, estavam significativamente aumentadas em indivíduos com VOP aumentada, em comparação com aqueles com VOP normal. Em particular, esses autores²⁵ sugeriram que a cadeia α -4 da tropomiosina poderia ser um preditor significativo de VOP.

Tem sido demonstrado que a expressão de angiotensina II (Ang II) em células do músculo liso vascular de ratos hipertensos é maior do que em normotensos²⁰ e a Ang II é um dos principais ativadores do membro da família de *GTPase*^{20,26} e de sua proteína quinase associada, a Rho quinase (ROCK)²⁷. A ativação da via RhoA/Rho quinase reduz a atividade da fosfatase de miosina de cadeia leve por meio da fosforilação de sua subunidade²⁸. Esse processo sustenta a vasoconstrição, como pode ser visualizado na Figura 2, uma vez que a miosina de cadeia leve não é desfosforilada pela fosfatase de miosina de cadeia leve. Em concordância, Zhou et al.²⁷ demonstraram que células do músculo liso vascular da aorta de SHR apresentam alta atividade de ROCK e alto nível da proteína miosina de cadeia leve por meio da fosforilação de sua subunidade. Da mesma forma, Han et al.²⁹ mostraram que a aorta de SHR tinha maior expressão de miosina quinase de cadeia leve e fosforilação de miosina de cadeia leve, que, por sua vez, induz à contração²⁶.

Além disso, a ROCK (evidenciada na Figura 2) também é um ativador da LIM quinase (LIMK)¹⁸, uma enzima que fosforila e inativa a cofilina-1³⁰. Uma vez que a principal atividade da cofilina-1 é a polimerização e a despolimerização dos filamentos de actina, a inativação da cofilina-1 reduz a despolimerização da actina e induz o

enrijecimento arterial³⁰. O estudo de Miotto et al.²³ mostrou, por meio da análise proteômica, que a cofilina-1 estava regulada positivamente na aorta enrijecida de SHR em comparação com ratos Wistar e especula-se que essa expressão aumentada de cofilina-1 poderia ser um mecanismo compensatório contra o enrijecimento aórtico em SHR, induzido pela alta atividade da via RhoA/Rho-quinase, observada na hipertensão^{20,27}. Além disso, essa cofilina-1 poderia estar desfosforilada, conforme sugerido por Lee et al.³¹. Esses autores mostraram que a desfosforilação da cofilina-1 pode levar à inibição da polimerização da actina e, consequentemente, à constrição das artérias.

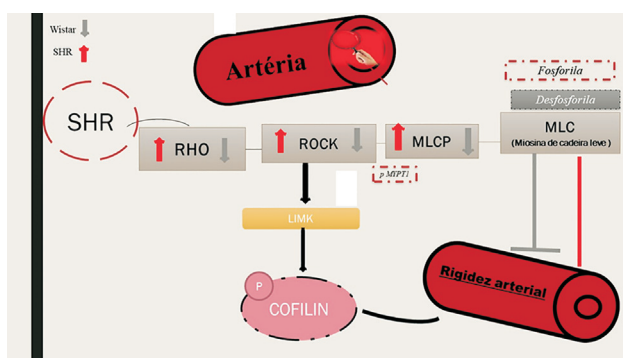
Por outro lado, é bem sabido que espécies reativas de oxigênio (EROS) diminuem a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e induzem hipertensão e rigidez arterial^{32,33}. Em concordância, usando uma eletroforese em gel 2D, Lee et al.³² identificaram sete proteínas na artéria aorta que foram diferencialmente expressas entre ratos SHR e Wistar, incluindo a regulação negativa da diidropiridina redutase, que está associada à regeneração da tetraidrobiopterina 4. Neste estudo³² foi demonstrado que a diminuição da tetraidrobiopterina 4 aumenta a geração de ânion superóxido, o que reduz a biodisponibilidade de NO³³. A redução da disponibilidade de NO também pode ser observada após a ativação da via RhoA/ROCK, que regula negativamente a fosforilação da eNOS e a expressão da eNOS³⁴, levando à redução da vasodilatação.

2. Tratamento anti-hipertensivo

Pelo fato de a hipertensão arterial (HA) ser uma patologia com características multifatoriais, existem diferentes tipos de tratamentos eficazes na redução da pressão arterial (PA), os quais podem ser farmacológicos e não farmacológicos. O tratamento farmacológico tem como objetivo contrapor-se aos mecanismos causadores do aumento da pressão arterial. No entanto, apesar de evidências promissoras sobre seus efeitos na redução da velocidade de onda de pulso (VOP), pouco ainda se sabe sobre os mecanismos que controlam seus benefícios sobre a rigidez arterial. Dentre os fármacos anti-hipertensivos mais utilizados, pode-se citar os diuréticos, antagonistas dos receptores β , bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina II (iECA), vasodilatadores e combinações entre as terapias farmacológicas^{8,9}; no entanto, nem todos têm a capacidade efetiva de atuar sobre o remodelamento vascular³⁵.

É bem sabido que o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), mais especificamente a angiotensina II (Ang II), além de ser importante no controle hidroeletrólito do organismo, desempenha um papel central na hipertensão devido à sua potente ação contrátil e drogas que inibem a sinalização da Ang II são amplamente utilizadas para tratar a hipertensão em humanos^{35,36}. Embora existam várias classes de agentes terapêuticos para controlar a hipertensão, como citado acima, os iECA são altamente recomendados devido aos seus efeitos de proteção cardiovascular e vascular^{37,38}. Nesse sentido, uma meta-análise que analisou 27 ensaios clínicos envolvendo 2.289 pacientes

Figura 2 - Esquema proposto da via de sinalização RhoA/Rho quinase/cofilina-1 no processo de enrijecimento arterial. Setas vermelhas significam maior ativação da via nos animais espontaneamente hipertensos. Setas cinza demonstram menor atividade nos animais Wistar. Rho quinase (Rho/Rock), subunidade 1 alvo da miosina fosfatase (p-MYOT1), miosina de cadeia leve fosforilada (MLCP). Adaptado de Miotto et al.²³.



demonstrou que os pacientes que fizeram uso de iECA apresentaram maior impacto nos resultados de VOP, reduzindo a rigidez arterial, quando comparados àqueles que fizeram uso de β -bloqueadores, mais especificamente o atenolol³⁸. Tem sido demonstrado também que os iECA desempenham um papel crucial na restauração do equilíbrio entre os níveis de Ang II e bradicinina no plasma e nos tecidos³⁷, o que melhora a estrutura arteriolar, independentemente de sua capacidade de reduzir a PA³⁹.

Existem diferentes classes de iECA, que se diferenciam pelo seu terminal ligante aos sítios ativos da enzima conversora de angiotensina (ECA). Atualmente, eles são divididos em três grupos: sulfidrila, carboxila e fosforila, os quais apresentam diferenças em biodisponibilidade, dosagem, duração da ação, meia-vida plasmática e via de eliminação³⁷. Os iECA, tais como captopril, zofenopril, alacepril e moveltipril, pertencem ao grupo sulfidrila, enquanto os pertencentes ao grupo carboxila são enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, cilazapril, delapril e spirapril; por fim, no grupo fosforila encontra-se o fosinopril⁴⁰. Pilote et al.⁴¹ realizaram um estudo em larga escala, no qual 43.316 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva foram tratados com vários tipos de iECA durante 30 dias e, apesar de todos os fármacos reduzirem eficientemente a PA, o perindopril destacou-se por apresentar o menor índice de mortalidade, sendo um dos mecanismos envolvidos a prevenção do remodelamento vascular.

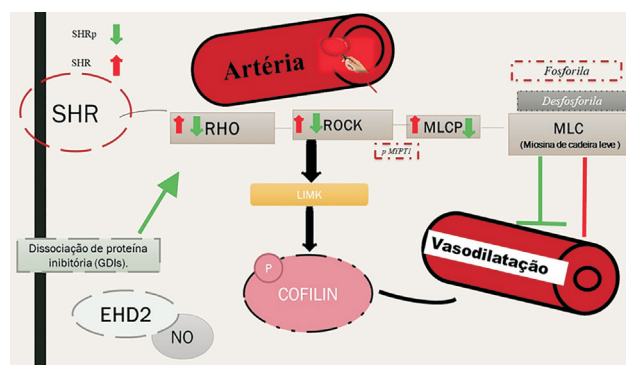
Nesse sentido, o perindopril tem se mostrado um medicamento anti-hipertensivo promissor, capaz de controlar/reverter o enrijecimento arterial, principalmente por provocar alterações nos mecanismos responsáveis pelo aumento da rigidez, que podem ser independentes da redução da PA. O perindopril é um éster pró-fármaco, tem alta lipossolubilidade e grande afinidade pela ECA, inibindo 50% da atividade da ECA em uma concentração menor que o enalapril, por exemplo⁴². Além disso, o perindopril atravessa a barreira hematoencefálica e, por isso, diminui a atividade cerebral da ECA em 50%, diferentemente do enalapril e do imidapril⁴³. Em concordância, nosso grupo vem utilizando o tratamento com perindopril na tentativa de desvendar os mecanismos responsáveis pelo aumento da rigidez arterial nos animais espontaneamente hipertensos (SHR), que apresentam um tipo de hipertensão que se assemelha à hipertensão essencial no homem. O tratamento crônico de 8 semanas com perindopril foi eficiente em reduzir em 36% a pressão arterial e 33% a VOP dos SHR, comparados aos SHR não tratados²³. A análise proteômica da artéria aorta desses animais identificou uma regulação positiva da proteína inibidora de dissociação de GDP (GDIs) na aorta de SHR tratados com perindopril²³, que é um regulador interno da ativação de RhoA. Como explicado anteriormente, a atividade de RhoA é normalmente controlada por três proteínas reguladoras, como fatores de troca de nucleotídeos de guanina (GEFs), proteínas ativadoras de GTPase (GAPs) e inibidores de dissociação de GDP (GDIs)²⁶, sendo esta última uma proteína inibidora que está envolvida na supressão da transformação entre as formas Rho-GDP e Rho-GTP²⁶ e pode contribuir para a diminuição da via RhoA/ROCK/LIMK/Cofilina-1.

Recentemente, Morales-Quinones e colaboradores³⁰ mostraram que a inibição de LIMK reduz p-Cofilina/Cofilina e reduz a rigidez arterial, o que também sugere o envolvimento de RhoA/ROCK/LIMK/Cofilina-1 no enrijecimento vascular. Da mesma forma, a losartana (antagonista do receptor tipo 1 de Ang II) inibe a atividade da via RhoA/Rho-quinase em ratos hipertensos²⁰. A inibição dessa via RhoA/Rho-quinase por Y-27632 (um inibidor de ROCK) foi associada à redução da PA^{20,27} e da rigidez vascular⁴⁴.

Quando consideramos que hipertensão e rigidez arterial podem estar associadas à redução da biodisponibilidade de NO (induzida pela ativação da via RhoA/Rho-quinase ou pelo aumento de EROS), podemos supor que aumentos de NO devido ao tratamento com perindopril poderiam estar envolvidos na redução da VOP em SHR tratados. Nesse sentido, Miotto et al.²³ revelaram que o perindopril aumentou em 83% a concentração de nitrito nos SHR, sendo essa concentração negativamente correlacionada com a VOP. Concordando com esses resultados, outros estudos também mostraram que o tratamento com perindopril aumenta as concentrações plasmáticas de nitrito/nitrato, indicando indiretamente maiores teores plasmáticos de NO⁴⁵. Tem sido demonstrado que o NO pode aliviar a rigidez vascular pela inativação da via RhoA/Rho-quinase por meio da ativação da proteína quinase dependente de cGMP⁴⁶. De fato, o NO tem sido considerado o mais poderoso fator relaxante endotelial fisiológico, que regula negativamente a ativação da via RhoA/Rho-quinase na vasculatura (Figura 3).

A análise proteômica mostrou também uma interação entre GDIs e a proteína EHD2, que também estava suprar-

Figura 3 - Esquema proposto para redução de VOP baseado nos resultados da proteômica: a análise proteômica na aorta sugeriu que a via RhoA/Rho-quinase/LIMK/Cofilina-1 pode ser inibida pela regulação positiva de GDIs induzida por perindopril ou aumentos na biodisponibilidade de NO em SHR. Portanto, pode-se propor que a ativação de GDIs ou a inibição da via RhoA/Rho-quinase pode ser uma possível estratégia para tratar a rigidez arterial. Setas vermelhas significam maior ativação da via nos animais espontaneamente hipertensos sem tratamento. Setas verdes sugerem inibição da via RhoA/Rho-quinase após tratamento com perindopril. GDP dissociation inhibitor protein (GDIs), **EH domain-containing protein 2 (EHD2)**, **óxido nítrico (NO)**, Rho quinase (Rho/Rock), subunidade 1 alvo da miosina fosfatase (p-MYOT1), miosina de cadeia leve fosforilada (MLCP). Adaptado de Miotto et al.²⁴.



regulada no grupo SHR tratado com perindopril²⁴. A homeostase celular é mantida graças a um processo organizado de internalização de nutrientes e moléculas que se movem ao longo de uma série de membranas tubulares, processo conhecido como sistema de tráfego endocítico⁴⁷. Da mesma forma, esse sistema é necessário para que a degradação dos produtos retorne à superfície da membrana. Várias proteínas são recrutadas para orquestrar esse transporte endocítico, entre elas as proteínas contendo o domínio de homologia Eps15 C-terminal (EHD). EHD2 é uma dessas proteínas (família de 4 EHD), altamente expressa em muitos tecidos, incluindo gordura, músculo esquelético, pulmão, baço, rim, coração e em tecidos ricos em cavéolas, tais como vasos sanguíneos⁴⁷. Tem sido demonstrado que essa proteína é importante para o relaxamento dos vasos dependente de eNOS-NO, uma vez que camundongos *knockout* para EHD2 apresentam menor abundância de NO no endotélio vascular e relaxamento prejudicado em artérias mesentéricas⁴⁸. Além disso, a análise proteômica também demonstrou uma interação da proteína EHD2 com a proteína 1 associada à cavéola (Pitf), que é uma proteína importante, envolvida na formação das cavéolas, na presença de caveolina-1⁴⁸. Esse conjunto de resultados nos permite propor que a menor VOP observada no grupo tratado com perindopril tenha sido induzida pela via eNOS/NO, a qual foi permitida por uma possível estabilização das cavéolas na membrana, induzida pela suprarregulação de EHD2 (Figura 3).

No entanto, embora existam vários ensaios clínicos investigando e demonstrando a eficácia do perindopril, o uso regular no manejo clínico da hipertensão ainda é pouco comum nos países em desenvolvimento, como o Brasil (principalmente nas unidades de saúde pública), principalmente por seu custo elevado, quando comparado com outros iECA. Sendo assim, mais estudos são necessários para se compreender os efeitos de outros anti-hipertensivos no controle da rigidez arterial.

3. Treinamento físico

O treinamento físico tem sido considerado um importante coadjuvante do tratamento farmacológico para o controle da hipertensão e é altamente recomendado pelas sociedades de hipertensão ao redor do mundo^{8,9}. Dentre seus mecanismos, pode-se citar um melhor controle do débito cardíaco e da resistência vascular periférica^{15,49,50}. Além disso, o treinamento físico diminui significativamente a VOP e a relevância clínica de diferentes tipos de exercícios na redução da VOP tem sido demonstrada em diversas patologias e na hipertensão^{15,24,51}.

Existem algumas meta-análises comparando os efeitos de diferentes tipos de exercício (aeróbico, de resistência, combinado e intervalado de alta intensidade) sobre a VOP; porém, algumas incluem indivíduos hipertensos e normotensos, o que desafia a interpretação dos resultados. Além disso, a maioria dos mecanismos demonstrados em humanos para a redução da VOP são sistêmicos, tais como aumentos na concentração plasmática de nitrito e NOx plasmático – um marcador da produção de óxido nítrico –,

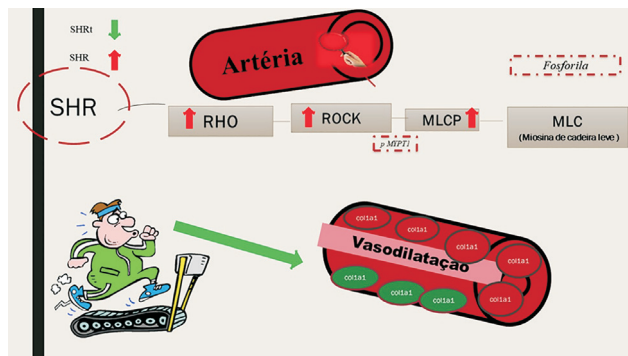
bem como diminuições no nível plasmático de endotelina-1 e noradrenalina⁵². Da mesma forma, Pekas et al.⁵³ também demonstraram que o treinamento físico reduz a VOP em mulheres pós-menopausa mais velhas e essa resposta foi associada a uma melhora da PAS, da lipoproteína de baixa densidade e do percentual de gordura corporal.

Em uma abordagem mais experimental, tem sido demonstrado que o treinamento físico determina alterações importantes na parede da aorta, tanto nas proteínas da matriz extracelular aórtica quanto na hipertrofia das células do músculo liso vascular, o que contribui para alterar o remodelamento do vaso⁵⁴. No entanto, nem todos os estudos em animais que avaliaram os efeitos do treinamento físico em vasos mediram a VOP no mesmo animal. Por outro lado, Tardelli et al.¹⁵ demonstraram que o treinamento físico combinado reduz a deposição de colágeno nas artérias aorta, femoral e carótida e essas respostas correlacionaram-se com uma menor VOP nos SHR treinados, comparados com aqueles sedentários. Concordando com esses resultados, Miotto et al.²⁴ demonstraram que 8 semanas de treinamento aeróbico reduz a PA e a VOP e que os menores valores de VOP estavam associados com menores quantidades proteicas de colágeno-1 na aorta de SHR treinados (-46%), comparados aos sedentários. Esses resultados confirmam os estudos da literatura que observaram menor nível de colágeno aórtico após o treinamento aeróbico⁵⁵. Avaliando os efeitos do treinamento físico na prevenção de hipertensão secundária, De Paula et al.⁵⁶ demonstraram que o pré-condicionamento físico foi capaz de atenuar o aumento da hipertensão e da rigidez arterial induzidos pelo tratamento crônico com dexametasona, um glicocorticoide amplamente utilizado na clínica e sugeriram que o mecanismo envolvido na atenuação do aumento da VOP foi a menor produção de colágeno tipo III na aorta, independentemente das quantidades de elastina.

O mecanismo induzido pelo treinamento físico para reduzir os níveis de colágeno na aorta dos animais hipertensos pode envolver um menor drive simpático ao vaso^{15,54,56}, uma vez que a síntese de colágeno pode ser mediada pelo aumento da atividade nervosa simpática, por meio do receptor β , como demonstrado por Dab et al.⁵⁷. A atenuação da atividade simpática previne a ativação mediada por noradrenalina da via de sinalização RhoA/ROCK e, portanto, pode indiretamente atenuar o enrijecimento vascular.

Tem sido demonstrado também que o treinamento físico aumenta os níveis de eNOS fosforilada aórtica/eNOS total^{17,55}, o que pode atenuar a ativação do fator de crescimento tumoral (TGF- α), que, por sua vez, diminui a deposição de colágeno pela via TGF- β 1/Smad⁵⁸. Além disso, como comentado anteriormente nesta revisão, o óxido nítrico é um fator fisiológico de relaxamento endotelial que regula negativamente a ativação da RhoA/Rho-quinase na vasculatura, como pode ser observado na Figura 4⁴⁶. Finalmente, o treinamento físico pode atenuar o aumento da produção de ET-1⁵² e de marcadores inflamatórios, o que poderia prevenir a hipertrofia vascular e a fibrose⁵⁹ e, portanto, atenuar o enrijecimento arterial.

Figura 4 - Esquema proposto para redução de VOP baseado nos resultados após treinamento físico: os resultados de produção proteica demonstram menor quantidade de COL-1 na aorta dos animais SHR treinados em relação aos sedentários. Setas vermelhas significam maior ativação da via nos animais espontaneamente hipertensos sedentários. Seta verde sugere redução de VOP pela redução da produção de COL-1 após treinamento aeróbico. Rho quinase (Rho/Rock), subunidade 1 alvo da miosina fosfatase (p-MYOT1), miosina de cadeia leve fosforilada (MLCP) e Colágeno 1 (COL1a1). Adaptado de Miotto et al.²⁴.



Adicionalmente, a análise proteômica realizada por Miotto et al.²⁴ revelou que a proteína COL1a, regulada negativamente, correlacionou-se diretamente com a proteína Lumican, que também foi regulada negativamente. O Lumican é um proteoglicano da matriz extracelular envolvido na fibrilogênese do colágeno; alterações em seu conteúdo podem afetar a organização do colágeno e, consequentemente, as propriedades elásticas dos vasos sanguíneos⁵⁸. Assim, concordando com os estudos anteriores, a reduzida regulação de COL1 e Lumican na aorta poderia contribuir para explicar a menor rigidez vascular observada nos ratos hipertensos treinados.

Combinando os resultados dos estudos mencionados acima, pode-se sugerir que o treinamento físico é eficaz na redução da rigidez arterial por meio de alterações locais (deposição e produção de colágeno nos vasos) e sistêmicas (concentrações plasmáticas de nitrito/nitrato, endotelina-1 e conteúdo de lipoproteína de baixa densidade) e esses mecanismos podem auxiliar na identificação de possíveis alvos terapêuticos.

4. Conclusão

Uma vez que a rigidez arterial é um preditor de eventos cardiovasculares, a melhor compreensão de seus mecanismos permite um tratamento mais bem direcionado. O uso das abordagens experimentais demonstradas na presente revisão permite um estudo mais aprofundado e detalhado, facilitando a possível descoberta de alvos terapêuticos. Nesse sentido, os resultados apresentados nesta revisão sugerem que a via RhoA/Rho-quinase/Cofilina-1, aumentada na hipertensão, pode ser inibida pela regulação positiva de GDIs ou pelo aumento na biodisponibilidade de NO em animais hipertensos, por meio do aumento da proteína EHD2, induzidos pelo perindopril. Por outro lado, além de o treinamento físico atenuar a via RhoA/Rho-qui-

nase/Cofilina-1 pelo aumento de NO, ele também reduz a deposição e a produção de colágeno na aorta, carótida e femoral, uma importante proteína da matriz extracelular que normalmente aumenta a rigidez dos vasos.

A enorme vantagem de se ter uma técnica não invasiva, utilizada em animais de pequeno porte, é poder utilizar o mesmo animal para análises funcionais associadas a duas ou mais análises complementares (histológicas e moleculares), as quais podem nortear, com maior clareza, as descobertas dos mecanismos e ainda diminuir significativamente o número de animais, sem prejudicar a pesquisa. Nesta revisão, o uso de uma abordagem experimental possibilitou a observação de que ambas as formas de tratamento, farmacológica e não farmacológica, são eficazes em reduzir PA e VOP de animais hipertensos; no entanto, as vias de modulação da rigidez arterial parecem ser distintas, o que permite a identificação de diferentes alvos terapêuticos e confirma a relevância clínica dessa medida.

Referências

1. Campbell NRC, Paccot Burnens M, Whelton PK, Angell SY, Jaffe MG, Cohn J, et al., 2021 World Health Organization guideline on pharmacological treatment of hypertension: policy implications for the region of the Americas. Directrices de la Organización Mundial de la Salud del 2021 sobre el tratamiento farmacológico de la hipertensión: implicaciones de política para la región de las Américas. Rev Panam Salud Publica. 2022;46:e55. doi <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.54> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35573116>
2. Ordunez P, Campbell NRC, DiPette DJ, Jaffe MG, Rosende A, Martinez R, et al. HEARTS in the Americas: targeting health system change to improve population hypertension control. HEARTS nas Américas: impulsionar mudanças no sistema de saúde para melhorar o controle da hipertensão arterial na população. Rev Panam Salud Publica. 2024;48:e17. doi <https://doi.org/10.26633/RPSP.2024.17> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38464870>
3. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Laurent S, Nilsson PM, Protogerou AD, Aznaouridis K, et al. Association of estimated pulse wave velocity with survival: a secondary analysis of SPRINT. JAMA Netw Open. 2019;2(10):e1912831. doi <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.12831> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31596491>
4. Scuteri A, Morrell CH, Fegatelli DA, Fiorillo E, Delitala A, Orru M, et al. Arterial stiffness and multiple organ damage: a longitudinal study in population. Aging Clin Exp Res. 2020;32(5):781-8. doi <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01260-0> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302897>
5. Nilsson Wadstrom B, Fatehali AH, Engstrom G, Nilsson PM. A vascular aging index as independent predictor of cardiovascular events and total mortality in an elderly urban population. Angiology. 2019;70(10):929-37. doi <https://doi.org/10.1177/0003319719857270> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31234636>
6. Prado G, Forner MJ, Calaforra O, Vela S, Bea C, Pichler G, et al. Usefulness of arterial stiffness as an integrated marker of cardiovascular risk. J Clin Hypertens (Greenwich). 2025;27(3):e70038. doi <https://doi.org/10.1111/jch.70038> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40127411>

7. Vasan RS, Pan S, Xanthakis V, Beiser A, Larson MG, Seshadri S, et al. Arterial stiffness and long-term risk of health outcomes: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2022;79(5):1045-56. doi <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18776> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35168368>
8. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandao AA, Feitosa ADM, et al. Brazilian guidelines of hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2021;116(3):516-658. doi <https://doi.org/10.36660/abc.20201238> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909761>
9. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al., 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018. doi <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39210715>
10. Lindsay G, Ragonnet C, Chimenti S, Villeneuve N, Vayssettes-Courchay C. Age and hypertension strongly induce aortic stiffening in rats at basal and matched blood pressure levels. *Physiol Rep*. 2016;4(10):e12805. doi <https://doi.org/10.14814/phy2.12805> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27233301>
11. Lindsay G, Bezie Y, Ragonnet C, Duchatelle V, Dharmasena C, Villeneuve N, et al. Differential stiffening between the abdominal and thoracic aorta: effect of salt loading in stroke-prone hypertensive rats. *J Vas Res*. 2018;55(3):144-58. doi <https://doi.org/10.1159/000488877> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29886482>
12. Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension. *Hypertension*. 2014;64(1):13-8. doi <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.00921> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24752432>
13. Ohyama Y, Ambale-Venkatesh B, Noda C, Chugh AR, Teixeira-Tura G, Kim JY, et al. Association of aortic stiffness with left ventricular remodeling and reduced left ventricular function measured by magnetic resonance imaging: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(7):10.1161. doi <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004426> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27353852>
14. Fabricio MF, Jordao MT, Miotto DS, Ruiz TFR, Vicentini CA, Lacchini S, et al. Standardization of a new non-invasive device for assessment of arterial stiffness in rats: correlation with age-related arteries' structure. *MethodsX*. 2020;7:100901. doi <https://doi.org/10.1016/j.mex.2020.100901> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32426246>
15. Tardelli LP, Duchatsch F, Herrera NA, Ruiz TFR, Pagan LU, Vicentini CA, et al. Benefits of combined exercise training on arterial stiffness and blood pressure in spontaneously hypertensive rats treated or not with dexamethasone. *Front Physiol*. 2022;13:916179. doi <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.916179> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36045742>
16. Sonawane KB, Deshmukh AA, Segal MS. Pulse pressure, arterial stiffening, and the efficacy of renin-angiotensin system inhibitor combinations. *J Hum Hypertens*. 2018;32(2):165-6. doi <https://doi.org/10.1038/s41371-017-0014-1> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29230003>
17. Hasegawa N, Fujie S, Horii N, Miyamoto-Mikami E, Tsuji K, Uchida M, et al. Effects of different exercise modes on arterial stiffness and nitric oxide synthesis. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(6):1177-85. doi <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001567> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29381650>
18. Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S. Vascular smooth muscle cells and arterial stiffening: relevance in development, aging, and disease. *Physiol Rev*. 2017;97(4):1555-617. doi <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2017> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28954852>
19. Lee DL, Webb RC, Jin L. Hypertension and RhoA/Rho-kinase signaling in the vasculature: highlights from the recent literature. *Hypertension*. 2004;44(6):796-9. doi <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000148303.98066.ab> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15520302>
20. Moriki N, Ito M, Seko T, Kureishi Y, Okamoto R, Nakakuki T, et al. RhoA activation in vascular smooth muscle cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res*. 2004;27(4):263-70. doi <https://doi.org/10.1291/hypres.27.263> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15127884>
21. Bian YL, Qi YX, Yan ZQ, Long DK, Shen BR, Jiang ZL. A proteomic analysis of aorta from spontaneously hypertensive rat: RhoGDI alpha upregulation by angiotensin II via AT(1) receptor. *Eur J Cell Biol*. 2008;87(2):101-10. doi <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2007.09.001> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17963997>
22. Feng H, Li H, Zhang D, Zhao Y, Jiang N, Zhao X, et al. Aortic wall proteomic analysis in spontaneously hypertensive rats with a blood pressure decrease induced by 6-week load-free swimming. *Biomed Rep*. 2015;3(5):681-6. doi <https://doi.org/10.3892/br.2015.488> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26405545>
23. Miotto DS, Dionizio A, Jacomini AM, Zago AS, Buzalaf MAR, Amaral SL. Identification of aortic proteins involved in arterial stiffness in spontaneously hypertensive rats treated with perindopril: a proteomic approach. *Front Physiol*. 2021;12:624515. doi <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.624515> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33679438>
24. Miotto DS, Duchatsch F, Dionizio A, Buzalaf MAR, Amaral SL. Physical training vs. perindopril treatment on arterial stiffening of spontaneously hypertensive rats: a proteomic analysis and possible mechanisms. *Biomedicines*. 2023;11(5):1381. doi <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051381> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37239052>
25. Lyck Hansen M, Beck HC, Irmukhamedov A, Jensen PS, Olsen MH, Rasmussen LM. Proteome analysis of human arterial tissue discloses associations between the vascular content of small leucine-rich repeat proteoglycans and pulse wave velocity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(8):1896-903. doi <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304706> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26069235>
26. Guan R, Xu X, Chen M, Hu H, Ge H, Wen S, et al. Advances in the studies of roles of Rho/Rho-kinase in diseases and the development of its inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2013;70:613-22. doi <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.10.048> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24211637>
27. Zhou N, Lee JJ, Stoll S, Ma B, Costa KD, Qiu H. Rho kinase regulates aortic vascular smooth muscle cell stiffness via actin/srf/myocardin in hypertension. *Cel Physiol Biochem*. 2017;44(2):701-15. doi <https://doi.org/10.1159/000485284> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29169155>
28. Brozovich FV, Nicholson CJ, Degen CV, Gao YZ, Aggarwal M, Morgan KG. Mechanisms of vascular smooth muscle

- contraction and the basis for pharmacologic treatment of smooth muscle disorders. *Pharmacol Rev.* 2016;68(2):476-532. doi <https://doi.org/10.1124/pr.115.010652> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037223>
29. Han YJ, Hu WY, Piano M, de Lanerolle P. Regulation of myosin light chain kinase expression by angiotensin II in hypertension. *Am J Hypertens.* 2008;21(8):860-5. doi <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.199> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18511912>
 30. Morales-Quinones M, Ramirez-Perez FI, Foote CA, Ghiarone T, Ferreira-Santos L, Bloksgaard M, et al. LIMK (LIM Kinase) inhibition prevents vasoconstriction- and hypertension-induced arterial stiffening and remodeling. *Hypertension.* 2020;76(2):393-403. doi <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15203> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32594801>
 31. Lee CK, Park HJ, So HH, Kim HJ, Lee KS, Choi WS, et al. Proteomic profiling and identification of cofilin responding to oxidative stress in vascular smooth muscle. *Proteomics.* 2006;6(24):6455-75. doi <https://doi.org/10.1002/pmic.200600124> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17099934>
 32. Lee CK, Han JS, Won KJ, Jung SH, Park HJ, Lee HM, et al. Diminished expression of dihydropteridine reductase is a potent biomarker for hypertensive vessels. *Proteomics.* 2009;9(21):4851-8. doi <https://doi.org/10.1002/pmic.200800973> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19743417>
 33. Bellien J, Favre J, Iacob M, Gao J, Thuillez C, Richard V, et al. Arterial stiffness is regulated by nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor during changes in blood flow in humans. *Hypertension.* 2010;55(3):674-80. doi <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142190> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20083732>
 34. Ming XF, Viswambharan H, Barandier C, Ruffieux J, Kaibuchi K, Rusconi S, et al. Rho GTPase/Rho kinase negatively regulates endothelial nitric oxide synthase phosphorylation through the inhibition of protein kinase B/Akt in human endothelial cells. *Mol Cell Biol.* 2002;22(24):8467-77. doi <https://doi.org/10.1128/MCB.22.24.8467-8477.2002> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12446767>
 35. Schiffrin EL. Mechanisms of remodeling of small arteries, antihypertensive therapy and the immune system in hypertension. *Clin Invest Med.* 2015;38(6):E394-402. doi <https://doi.org/10.25011/cim.v38i6.26202> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26654522>
 36. Danser AHJ, Deinum J. Antihypertensive drug treatment: are we ready for the future? *J Hypertens.* 2025;43(7):1099-107. doi <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000004019> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40167023>
 37. Ferrari R, Pasanisi G, Notarstefano P, Campo G, Gardini E, Ceconi C. Specific properties and effect of perindopril in controlling the renin-angiotensin system. *Am J Hypertens.* 2005;18(9 Pt 2):142S-54S. doi <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2005.05.037> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16125051>
 38. Xie H, Luo G, Zheng Y, Peng F, Xie L. A meta-analytical comparison of atenolol with angiotensin-converting enzyme inhibitors on arterial stiffness, peripheral blood pressure and heart rate in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(5):421-6. doi <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1267188> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28534649>
 39. Mancini M, Scavone A, Sartorio CL, Baccaro R, Kleinert C, Pernazza A, et al. Effect of different drug classes on reverse remodeling of intramural coronary arterioles in the spontaneously hypertensive rat. *Microcirculation.* 2017;24(1):e12298. doi <https://doi.org/10.1111/micc.12298> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27441420>
 40. Helal F, Lane ME. Transdermal delivery of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Eur J Pharm Biopharm.* 2014;88(1):1-7. doi <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.03.007> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24657822>
 41. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloul H, Tu JV. Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with congestive heart failure. *CMAJ.* 2008;178(10):1303-11. doi <https://doi.org/10.1503/cmaj.060068> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18458262>
 42. Louis WJ, Conway EL, Krum H, Workman B, Drummer OH, Lam W, et al. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of perindopril, cilazapril and enalapril. *Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl.* 1992;19:55-60. doi <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1992.tb02811.x> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1327596>
 43. Perini MV, Dmello RS, Nero TL, Chand AL. Evaluating the benefits of renin-angiotensin system inhibitors as cancer treatments. *Pharmacol Ther.* 2020;211:107527. doi <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107527> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173557>
 44. Wehrwein EA, Northcott CA, Loberg RD, Watts SW. Rho/Rho kinase and phosphoinositide 3-kinase are parallel pathways in the development of spontaneous arterial tone in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;309(3):1011-9. doi <https://doi.org/10.1124/jpet.103.062265> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14982964>
 45. Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res.* 2007;73(1):237-46. doi <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.10.021> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17140552>
 46. Nunes KP, Webb RC. New insights into RhoA/Rho-kinase signaling: a key regulator of vascular contraction. *Small GTPases.* 2021;12(5-6):458-69. doi <https://doi.org/10.1080/21541248.2020.1822721> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970516>
 47. Simone LC, Naslavsky N, Caplan S. Scratching the surface: actin' and other roles for the C-terminal Eps15 homology domain protein, EHD2. *Histol Histopathol.* 2014;29(3):285-92. doi <https://doi.org/10.14670/HH-29.285> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24347515>
 48. Matthaeus C, Lian X, Kunz S, Lehmann M, Zhong C, Bernert C, et al. eNOS-NO-induced small blood vessel relaxation requires EHD2-dependent caveolae stabilization. *PloS one.* 2019;14(10):e0223620. doi <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223620> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31600286>
 49. Amaral SL, Michelini LC. Effect of gender on training-induced vascular remodeling in SHR. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(9):814-26. doi <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2011007500055> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21537612>

50. Fernandes T, Magalhaes FC, Roque FR, Phillips MI, Oliveira EM. Exercise training prevents the microvascular rarefaction in hypertension balancing angiogenic and apoptotic factors: role of microRNAs-16, -21, and -126. *Hypertension*. 2012;59(2):513-20. doi <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.185801> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22215713>
51. Li G, Lv Y, Su Q, You Q, Yu L. The effect of aerobic exercise on pulse wave velocity in middle-aged and elderly people: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:960096. doi <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.960096> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36061566>
52. Mynard JP, Clarke MM. Arterial stiffness, exercise capacity and cardiovascular risk. *Heart Lung Circ*. 2019;28(11):1609-11. doi <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.09.002> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31627826>
53. Pekas EJ, Shin J, Son WM, Headid 3rd RJ, Park SY. Habitual combined exercise protects against age-associated decline in vascular function and lipid profiles in elderly postmenopausal women. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):3893. doi <https://doi.org/10.3390/ijerph17113893> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32486335>
54. Jordao MT, Ladd FV, Coppi AA, Chopard RP, Michelini LC. Exercise training restores hypertension-induced changes in the elastic tissue of the thoracic aorta. *J Vasc Res*. 2011;48(6):513-24. doi <https://doi.org/10.1159/000329590> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21829037>
55. Guers JJ, Farquhar WB, Edwards DG, Lennon SL. Voluntary wheel running attenuates salt-induced vascular stiffness independent of blood pressure. *Am J Hypertens*. 2019;32(12):1162-9. doi <https://doi.org/10.1093/ajh/hpz128> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31401651>
56. de Paula VF, Tardelli LP, Amaral SL. Dexamethasone-induced arterial stiffening is attenuated by training due to a better balance between aortic collagen and elastin levels. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024;38(4):693-703. doi <https://doi.org/10.1007/s10557-023-07438-z> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36795192>
57. Dab H, Kacem K, Hachani R, Dhaouadi N, Hodroj W, Sakly M, et al. Physiological regulation of extracellular matrix collagen and elastin in the arterial wall of rats by noradrenergic tone and angiotensin II. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2012;13(1):19-28. doi <https://doi.org/10.1177/1470320311414752> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21729992>
58. Fu S, Li Y, Wu Y, Yue Y, Yang D. Icariside II improves myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats by inhibiting collagen synthesis. *J Pharm Pharmacol*. 2020;72(2):227-35. doi <https://doi.org/10.1111/jphp.13190> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31820448>
59. Abd El-Hakam FE, Abo Laban G, Badr El-Din S, Abd El-Hamid H, Farouk MH. Apitherapy combination improvement of blood pressure, cardiovascular protection, and antioxidant and anti-inflammatory responses in dexamethasone model hypertensive rats. *Sci Rep*. 2022;12(1):20765. doi <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24727-z> PMID <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36456799>



Hipertensão. Sociedade Brasileira de Hipertensão- ISSN: 1809-4260 – under a license Creative Commons - Version 4.0

UMA MISSÃO,
UM PARCEIRO:

Aprimorar o controle & adesão para um cuidado melhor com o paciente

Apresentamos AS ONE by Servier, uma iniciativa global que une nossos produtos e serviços personalizados em um único portfólio para ajudar a melhorar o controle e a adesão dos pacientes agora e no futuro.^{1,2A}



1. Campano E. et al. Impact of SEvierPatient Solution: "Sempre Cuidando" program and dIGital Solution "Elfie" on Adherence among hypERTensive patients – the ENGAGE real-world study – Poster apresentado no II Congresso Internacional SOBREXP 2024, 18 a 20 de setembro de 2024. Disponível em :file:///C:/Users/ER22_BRI/Downloads/20240814_Servier_Engage_Poster_SOBREXP%202024_V0.1.pdf
2. BARROSO, Weimar Kunz Sebba et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial-2020. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, p. 516-658, 2021.
A- Um programa completo de educação e engajamento para ajudar seus pacientes no tratamento, com programas de suporte ao paciente, parcerias para melhorar a adesão e programas de conscientização. Com isso, há uma melhoria na adesão ao tratamento, por meio da educação em saúde e da facilitação de acesso ao medicamento, evitando desfechos negativos, sendo o único promovido pela Servier do Brasil. Comprovado pelo ESTUDO ENGAGE. Imagem ilustrativa
Material destinado a profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos. M-NO-BR-202505-00081. MAIO/2025