

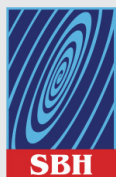


Sociedade
Brasileira
de Hipertensão

sbh.org.br

ISSN-1809-4260
Janeiro-Março 2025
Volume 27, Número 1

R e v i s t a
Hipertensão



Sociedade Brasileira de Hipertensão

Editores Chefes

Nelson Dinamarco
Maria Cláudia Irigoyen

Conselho Editorial

Decio Mion Junior
Evandro José Cesarino
Fernanda Marciano Consolim-Colombo
Fernando Nobre
Grazia Maria Guerra
Hélio Salgado
Heno Ferreira Lopes
Heitor Moreno Junior
José Fernando Vilela Martin
Kátia de Angelis Lobo D'Ávila
Leandro de Campos Brito
Luis Cuadrado Martin
Luiz Aparecido Bortolotto
Marcia Maria Godoy Gowdak
Márcia Regina Simas Torres Klein
Mario Fritz
Roberto Franco
Rogério Baumgratz de Paula
Rui Manuel dos Santos Póvoa
Sandra Lia do Amaral
Wille Oigman

Sociedade Brasileira de Hipertensão

E-mail: sbh@sbh.org.br
Site: www.sbh.org.br

Produção Editorial

Arquivo Digital

Diretoria 2025/2026

Presidente: Luis Cuadrado Martin
Vice-presidente: Nelson Dinamarco
1ª Secretária: Andreia Cristiane Carrenho Queiroz
1ª Secretária: Márcia Regina Simas Torres Klein
1ª Tesoureira: Sandra Lia do Amaral Cardoso
2º Tesoureiro: Luiz Aparecido Bortolotto
Diretora Científica: Elizabeth Silaid Muxfeldt
Presidente Anterior: Kátia De Angelis Lobo D'Ávila
Diretoras Científicas da Área Multiprofissional:
Grazia Maria Guerra, Debora Simoes de Almeida Colombari
Diretores de Ensino: Frida Liane Plavnik, Amaury Zatorre Amaral
Diretora Relações Institucionais: Andrea Pio de Abreu
2º Diretor de Relações Institucionais: Rogério Baumgratz de Paula
Editores da Revista Hipertensão: Nelson Dinamarco e Maria Cláudia Irigoyen
Representação da Nova Geração: Joao Vicente da Silveira, Leandro Campos de Brito, Michelle Rabello da Cunha, Ana Lúcia Rego Fleury de Camargo, Lis Proença Vieira, Victor da Silva Margallo, Andreia Pio de Abreu

Conselho Científico 2025

Ana Flávia De Souza Moura
Andrea Pio De Abreu
Cibele Isaac Saad Rodrigues
Cláudia Lúcia De Moraes Forjaz
Débora Simões De Almeida Colombari
Dulce Helena Casarini
Evandro José Cesarino
Fernanda Salomão Gorayeb Polacchini
Frida Liane Plavnik
Hélio Salgado
José Fernando Vilela Martins
Luis A. Bortolotto
Mario Fritsch
Nelson Dinamarco
Sandra Lia Do Amaral Cardoso

Índice

Artigos de Revisão

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

Danyelle S Miotto, Sandra Lia Amaral

e271003

Artigos de Minirrevisão

Redução da morbimortalidade cardiovascular: nova métrica para avaliar o impacto nos desfechos cardiovasculares e renais

Frida Liane Plavnik

e271001

Inflamação, aterosclerose e estatinas: implicações na modulação simpátovagal e no remodelamento vascular

Rogério Castellan, Manuella da Silva Teixeira, Fernanda M. Consolim-Colombo

e271004

Artigo

Myocardial perfusion scintigraphy for the evaluation of atypical chest pain - likely non-cardiac - in type 2 diabetic individuals with systemic hypertension

Luís Jesuino de Oliveira Andrade, Gabriela Correia Matos de Oliveira, Alcina Maria Vinhaes Bittencourt, João Cláudio Nunes Carneiro Andrade, Daniela Oda, Isabela Pimentac Xavier, Janine Lemos de Lima, Luís Matos de Oliveira

e271002

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.

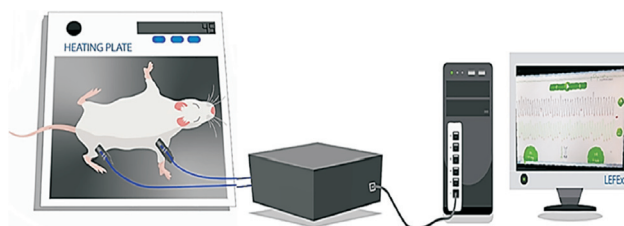
A avaliação da velocidade da onda de pulso (VOP), que é a técnica utilizada para avaliação da rigidez arterial, vem sendo realizada em humanos por meio de diversas técnicas, tais como ultrassom, Doppler, ressonância magnética, tonometria de aplanção, etc^{4-6,13}. No entanto, embora estudos em humanos 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.

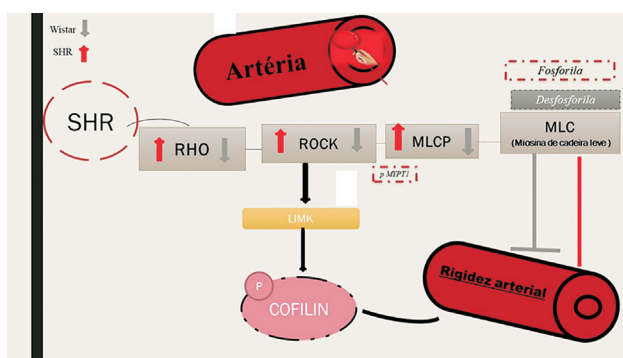
Por outro lado, é bem sabido que espécies reativas de oxigênio (EROS) diminuem a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e induzem hipertensão e rigidez arterial^{32,33}. Em concordância, usando uma eletroforese em gel 2D, Lee et al.³² identificaram sete proteínas na artéria aorta que foram diferencialmente 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.

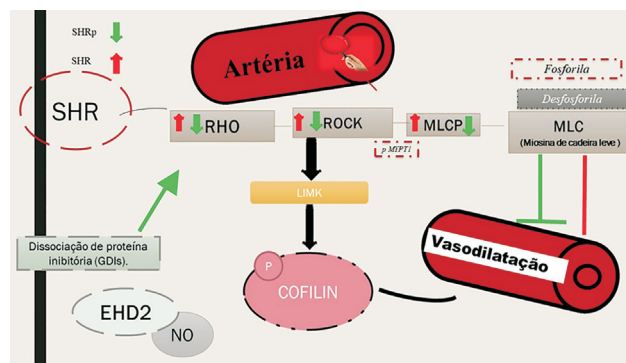
Nesse sentido, o perindopril tem se mostrado um medicamento anti-hipertensivo promissor, capaz de controlar/reverter o enrijecimento arterial, principalmente por provocar alterações nos mecanismos responsáveis pelo aumento da rigidez, que podem ser independentes da redução da PA. O perindopril é um éster 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 (Ptrf), 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 –,

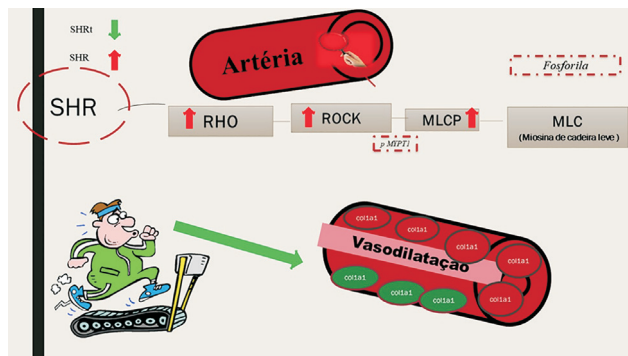
bem como diminuições no nível plasmático de endotelina-1 e noradrenalina⁵². Da mesma forma, Pekas et al.⁵³ também demonstraram que o treinamento físico reduz a VOP em mulheres pós-menopausa mais velhas e essa resposta foi associada a uma melhora da PAS, da lipoproteína de baixa densidade e do percentual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

Redução da morbimortalidade cardiovascular: nova métrica para avaliar o impacto nos desfechos cardiovasculares e renais

Frida Liane Plavnik^{1, #} 

¹Universidade de São Paulo, Instituto do Coração, Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brasil.

Resumo. A hipertensão arterial é o principal fator de risco modificável para a redução da morbimortalidade cardiovascular e renal. No entanto, o controle dos níveis pressóricos em portadores de hipertensão arterial ainda é muito insatisfatório globalmente, quando consideramos as metas estabelecidas pelas diretrizes em hipertensão arterial. Uma nova métrica tem sido proposta para avaliar o controle e o benefício na redução de eventos cardiovasculares e renais. Essa métrica permite avaliar o tempo durante o qual os pacientes hipertensos se mantêm dentro de uma faixa de pressão arterial sistólica e diastólica e como é possível estimar a redução dos eventos. Alguns pesquisadores postularam que essa métrica poderia substituir a definição de uma meta fixa e permitiria uma ampla utilização em termos de saúde pública. As reduções evidenciadas com base em análises *post hoc* e em registros de dados com tempo de duração variável indicam reduções entre 43% e 67%, para os eventos renais, e entre 19% e 35% para eventos cardiovasculares, dependendo da faixa-alvo e forma de avaliação. Por se tratar de uma metodologia recente em termos de aplicação na hipertensão arterial, requer definições mais uniformes, como a faixa desejada para controle, a forma como será avaliada em termos de percentis e a duração da observação, entre outros. Neste artigo, abordamos as evidências em favor dessa métrica e quais são as expectativas e necessidades e os ajustes que precisam ser feitos.

Palavras-chave: controle pressórico, desfechos cardiovasculares, desfechos renais, pressão arterial, tempo na faixa-alvo.

Recebido: 28 de Abril de 2025; Aceito: 28 de Maio de 2025.

Cardiovascular outcomes and time in target range

Abstract. High blood pressure is the main modifiable risk factor for reducing cardiovascular and renal morbidity and mortality. However, blood pressure control in hypertensive patients is still very low, globally, when considered the targets established by hypertension guidelines. A new metric has been proposed to assess control and the benefit in reducing cardiovascular and renal events. This metric allows us to assess the time during which hypertensive patients remain within a range of systolic and diastolic pressure, and how it makes it possible to estimate the reduction in events. Some researchers postulate that this metric could replace the definition of a fixed target and would allow for widespread use in terms of public health. The reductions based on post hoc analyses and data records with variable duration indicate reductions between 43% and 67% for renal events, and between 19% and 35% for cardiovascular events, depending on the target range and form of assessment. Since this is a recent methodology in terms of application in arterial hypertension, it requires more uniform definitions, such as the desired time in target range for control, the way in which it will be assessed in terms of percentiles, duration of observation, among others. In this article, we discuss the evidence in favor of this metric and what are the expectations and needs and the adjustments that need to be made.

Keywords: blood pressure control, cardiovascular events, high blood pressure, renal events, time in target range.

[#]Autor de correspondência. E-mail: fplavnik@terra.com.br.

1. Considerações iniciais

A pressão arterial (PA) é uma medida dinâmica, com variação de muito curto prazo, curto prazo, minuto a minuto, dia a dia. Em particular, no contexto da hipertensão arterial (HA) essa variabilidade pressórica (VP) também é avaliada por medidas obtidas visita a visita e pode ser extraída dos valores de consultório ou por meio de monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 h (MAPA) ou monitorização residencial da pressão arterial (MRPA)^{1,2}.

Cabe, no entanto, ressaltar que na medida de PA feita fora do consultório, com a utilização da MAPA ou da MRPA, o valor utilizado na decisão terapêutica tem como base a média dos períodos, de forma que essa média pode ocultar a maior variabilidade pressórica, perdendo-se então informações relevantes².

Estudos de meta-análise e análises *post hoc* mostraram associação independente entre a variabilidade pressórica visita a visita (VPV) e os desfechos cardiovasculares (CV) e renais desfavoráveis, tanto para a pressão arterial sistólica (PAS) quanto para a pressão arterial diastólica (PAD)^{1,3-5}.

Nesse contexto, vale lembrar que o controle da PA com base nas metas pressóricas recomendadas pelas diretrizes nem sempre é atingido; muitas vezes não é possível estabelecer o comportamento da PA ao longo do tempo, visto que a medida da pressão arterial nem sempre é feita seguindo as orientações técnicas disponíveis de três medidas a intervalos de 1 a 2 min⁶. Além disso, as medidas realizadas em consultório são avaliações pontuais e podem não refletir o comportamento ao longo do tempo.

Assim, a não detecção adequada do controle pressórico é uma das razões para a não redução significativa da morbimortalidade cardiovascular, pois idealmente o controle deve representar não apenas o atingimento das metas preconizadas, mas a persistência por longos períodos de tempo.

Globalmente, descreve-se que a taxa de controle da pressão arterial ainda está muito abaixo do desejado, estimando-se que apenas 21% da população de hipertensos atinja o controle⁷. No Brasil, estima-se que a porcentagem de pacientes hipertensos controlados seja de cerca 25%, no

geral, sendo que essa estimativa depende das características da população estudada e da metodologia empregada^{8,9}.

Apesar de todos os esforços no sentido de atingir o controle pressórico nos portadores de hipertensão arterial, a utilização exclusiva de uma meta fixa pode comprometer a proteção cardiovascular e renal ao longo do tempo.

Baseados nessa ponderação, alguns autores advogam a utilização de faixas ou intervalos de valores da pressão arterial que seriam considerados controle adequado, à semelhança do que é feito para o controle de pacientes em uso de anticoagulação¹⁰. Essa metodologia permitiria uma avaliação mais ampla dos pacientes e, em termos de saúde pública, teria um impacto mais relevante do que as medidas isoladas da PA.

2. Nova métrica para avaliar o controle

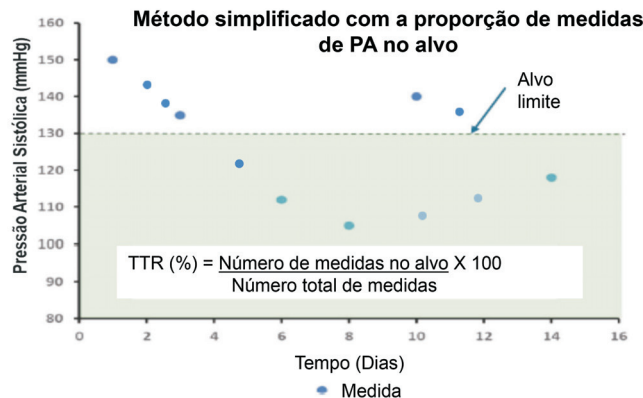
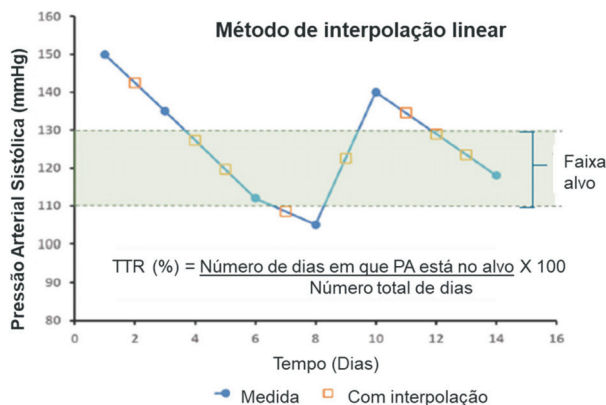
A nova abordagem que tem ganhado mais atenção dos pesquisadores é o que se denomina tempo dentro da faixa terapêutica ou tempo na faixa-alvo - ou, em inglês, *time in therapeutic range* ou *time in target range* (TTR). Nessa métrica, em vez de se considerar um valor fixo único, como PAS inferior a 130 mmHg, por exemplo, utiliza-se o que os autores denominam faixa terapêutica ou faixa-alvo, que nos estudos realizados até agora variou entre 110 e 130 mmHg ou entre 120 e 140 mmHg para PAS e entre 70 e 80 mmHg para a PAD¹¹.

Tradicionalmente utilizado para avaliação de outras condições, como citado acima, o cálculo do TTR pode ser feito de maneira simples, como descrito por Schmitt et al.¹².

Nesse modelo, o TTR é calculado a partir da soma dos períodos em que as medidas estão dentro da faixa terapêutica, dividindo-se essa soma pelo período total de monitoramento. O resultado final é a porcentagem de tempo em que os valores se encontram dentro da faixa terapêutica¹², como exemplifica a Fig. 1.

Posteriormente, Rosendaal et al.¹³ desenvolveram outro método para cálculo do TTR. A técnica, denominada método de interpolação linear de Rosendaal (RLI), consiste na interpolação linear entre medidas sucessivas de PA para determinar a fração de tempo em que os dados permaneceram dentro da faixa predefinida. Inicialmente, é coletada uma sequência de medidas de PA durante um período

Figura 1 - Representação gráfica para cálculo do TTR. Modificado da Referência 14.



específico para o indivíduo. Depois, são selecionados pares consecutivos de medidas que irão definir os intervalos que representam a variabilidade (flutuações) da PA. A terceira etapa desse método então aplica a interpolação linear, para cálculo da proporção de tempo em que cada intervalo se enquadra na faixa definida. Essas proporções calculadas são agregadas para se calcular o TTR geral para o período de avaliação, como exemplifica a Fig. 1.

Fato interessante é que a literatura tem mostrado que o TTR parece ser um preditor independente da redução dos eventos cardiovasculares em hipertensos, independente da média da pressão arterial ou da pressão arterial aferida na última consulta¹⁴. Contudo, esses estudos envolvem análises *post hoc* de estudos de impacto ou populações avaliadas retrospectivamente, com poucos estudos transversais ou observacionais, de modo que essa metodologia precisa de mais estudos prospectivos.

Assim, é importante que conheçamos as características e resultados das análises já publicadas para que se possa definir a melhor forma de empregar o TTR na prática clínica.

3. Publicações de análise *post hoc* com avaliação do impacto TTR na redução de eventos cardiovasculares

Um estudo que utilizou a métrica do TTR com base em análise *post hoc* foi realizado por Buckley et al.¹⁵. Nessa avaliação, foram usados dados dos estudos SPRINT (*Systolic Blood Pressure Intervention Trial*) e ACCORD BP (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Blood Pressure*), com foco na redução do risco de eventos adversos renais e CV.

Para avaliação dos desfechos adversos renais foi utilizada a combinação de necessidade de diálise, transplante renal, creatinina sérica > 3,3 mg/dL, ritmo de filtração glomerular estimado (RFG_e) inferior a 15 mL/min/1,73 m² ou declínio sustentado no RFG_e > 40% após três meses. Para os eventos adversos cardiovasculares, foram incluídos infarto do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca (IC) e morte cardiovascular.

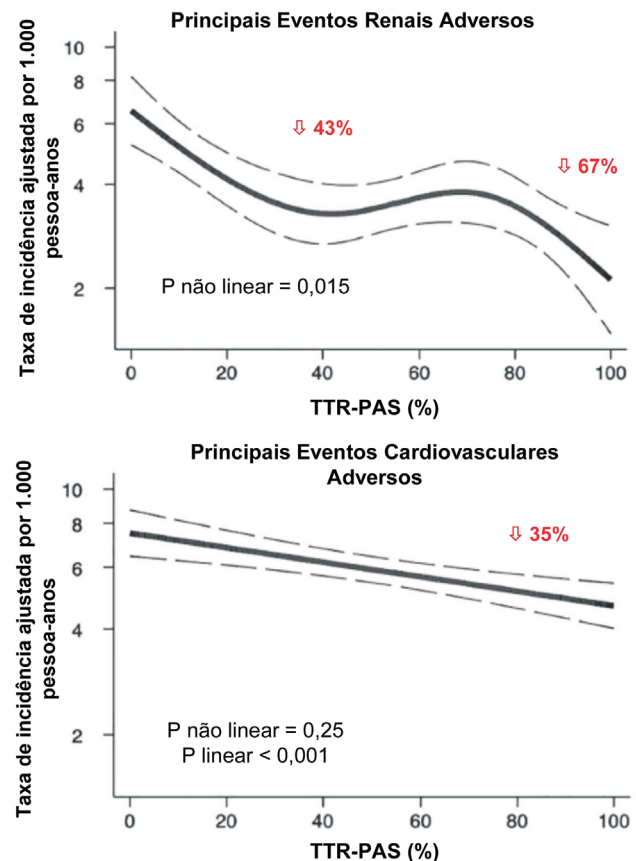
Em ambos os estudos, as faixas terapêuticas utilizadas foram: entre 110 e 130 mmHg (grupo de controle intensivo) e entre 120 e 140 mmHg (grupo-padrão). Para cálculo do TTR, os autores utilizaram tercís: TTR de > 0 a < 43% (n = 2643), 43% a < 70% (n = 2636), e 70% a < 100% (n = 2639).

Os resultados do estudo mostraram redução de 35% nos principais eventos adversos cardiovasculares, como AVC, hospitalização por IC e morte cardiovascular com TTR de 71-100%, além de se observar redução linear do risco com o aumento do tercís de TTR, que variou entre 34% e 44%, em comparação com TTR de 0%.

Em relação aos eventos adversos renais, os autores observaram reduções não lineares do risco, variando de 43% a 67%, sendo que a maior redução observada do benefício ocorreu com TTR 100% (67%).

A Fig. 2 mostra a taxa de incidência ajustada para idade, sexo, raça, histórico de DCV aterosclerótica corona-

Figura 2 - Associação entre o TTR-PAS e eventos renais e cardiovasculares adversos importantes. Modificado da Referência 15.



Legenda: As linhas tracejadas indicam ICs de 95. PAS - pressão arterial sistólica TTR - tempo na faixa alvo, TTR - tempo na faixa alvo.

riana ou periférica, tabagismo atual, índice de massa corporal, relação albumina/creatinina na urina, glicemia de jejum, PAS basal e TFGe basal.

Os autores consideraram que as diferenças nos benefícios CV e renais poderiam ser explicadas pela autorregulação renal, isto é, para que a redução do risco renal seja efetiva, há necessidade de controle rigoroso da PA, enquanto para o risco CV essa redução é mantida dentro do espectro de TTR.

Outra análise do estudo SPRINT, porém, com divisão do TTR em quartis 0 a < 25%, 25 a < 50%, 50 a < 75% e 75 a 100%, com acompanhamento por cerca de 3 anos, mostrou que para cada aumento no desvio-padrão do TTR houve uma redução associada ao risco de primeiro evento CV importante (MACE) com HR de 0,78 (IC 95%: 0,70-0,87). Isso se manteve mesmo com controle da PAS média e variabilidade da PAS¹¹.

Já Chen et al.¹⁶ reanalisaram o estudo ACCORD e observaram que, comparado à TTR de 0 a 22,9%, aqueles que atingiram um TTR de 61 a 100% apresentaram uma redução de 46% no MACE, 81% nos eventos de AVC, 53% nos eventos de IC, 33% no IAM, 37% na mortalidade CV e 33% na mortalidade por todas as causas.

O impacto do TTR também foi avaliado em estudos de insuficiência cardíaca como o TOPCAT (*Treatment of*

Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) isoladamente ou associado aos dados do BEST (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial)^{17,18}.

A diferença na análise do estudo TOPCAT por esses dois autores recai sobre a faixa terapêutica utilizada. Huang¹⁷ considerou a faixa entre 110 e 130 mmHg e Chen¹⁸ utilizou uma faixa entre 120 e 130 mmHg. Os resultados encontrados, no entanto, reforçam o benefício do TTR.

Huang demonstrou que cada aumento no desvio-padrão do TTR (38,3%) associou-se a um menor risco do desfecho CV primário, ocorrência de parada cardíaca ou hospitalização por IC (HR: 0,81 [IC95%:0,73-0,90], sendo também observadas reduções de 19% para mortalidade por todas as causas e 22% na mortalidade CV, como mostra a Fig. 3.

Já a análise de Chen, que incluiu o estudo BEST, demonstrou que o quartil superior do TTR se associou de forma significativa com menor risco de desfecho primário (29%), mortalidade cardiovascular (32%), hospitalização por IC (30%), mortalidade por todas as causas (31%) e qualquer hospitalização (24%), considerando a faixa-alvo como 110 a 130 mm Hg para PAS ou 70 a 80 mm Hg para PAD¹⁸.

3.1. Avaliação de dados longitudinais sobre o TTR e seu impacto nos desfechos cardiovasculares

Doumas et al.¹⁹, que é citado como o primeiro autor a trazer à pauta a possibilidade de se utilizar o TTR no cenário da hipertensão arterial, avaliaram 689.051 indivíduos de 15 centros médicos do Veterans Administration, acompa-

nhados por cerca de 10 anos. Nesse estudo, a faixa terapêutica definida, e indicativa de controle pressórico, foi de 120-140 mmHg para a PAS. Os dados foram divididos em quartis de controle (< 25%, 25-50%, 50%-75% e > 75%), representando também a magnitude da variabilidade pressórica na avaliação.

Os resultados relacionados ao TTR no grupo de hipertensos mostraram uma associação forte, gradual e inversa entre as taxas de mortalidade e a consistência do controle da PAS. As taxas de mortalidade por todas as causas aumentaram gradualmente de 6,54% naqueles com TTR > 75%, para 8,87%, 15,62% e 23,52%, respectivamente, para os grupos com menor TTR (50-75%, 25-50% e < 25%, $p < 0,0001$). Além disso, os autores também compararam pacientes cujos níveis pressóricos estavam na maior parte do tempo dentro da faixa terapêutica com aqueles que apresentam níveis pressóricos acima ou abaixo da faixa de pressão. As taxas de mortalidade foram muito menores naqueles que se mantiveram a maior parte do tempo dentro da faixa (6,5%), comparadas às daqueles que se mantiveram acima (21,9%) ou abaixo (33,1%) da faixa terapêutica.

Os autores concluíram que a redução na mortalidade por todas as causas está fortemente relacionada à persistência da PAS dentro da faixa terapêutica pelo menos em metade do tempo (> 50-75%), para que os benefícios sejam observados (Fig. 4).

Embora conflitantes e não confirmados, existem estudos que sugerem que quanto maior o TTR, menor o risco de progressão para fibrilação atrial, demência, invalidez pós AVC e pré-eclâmpsia²⁰⁻²³.

Figura 3 - Estimativa de sobrevida nos desfechos CV de acordo com o tempo na faixa-alvo. Modificado da Referência 17.

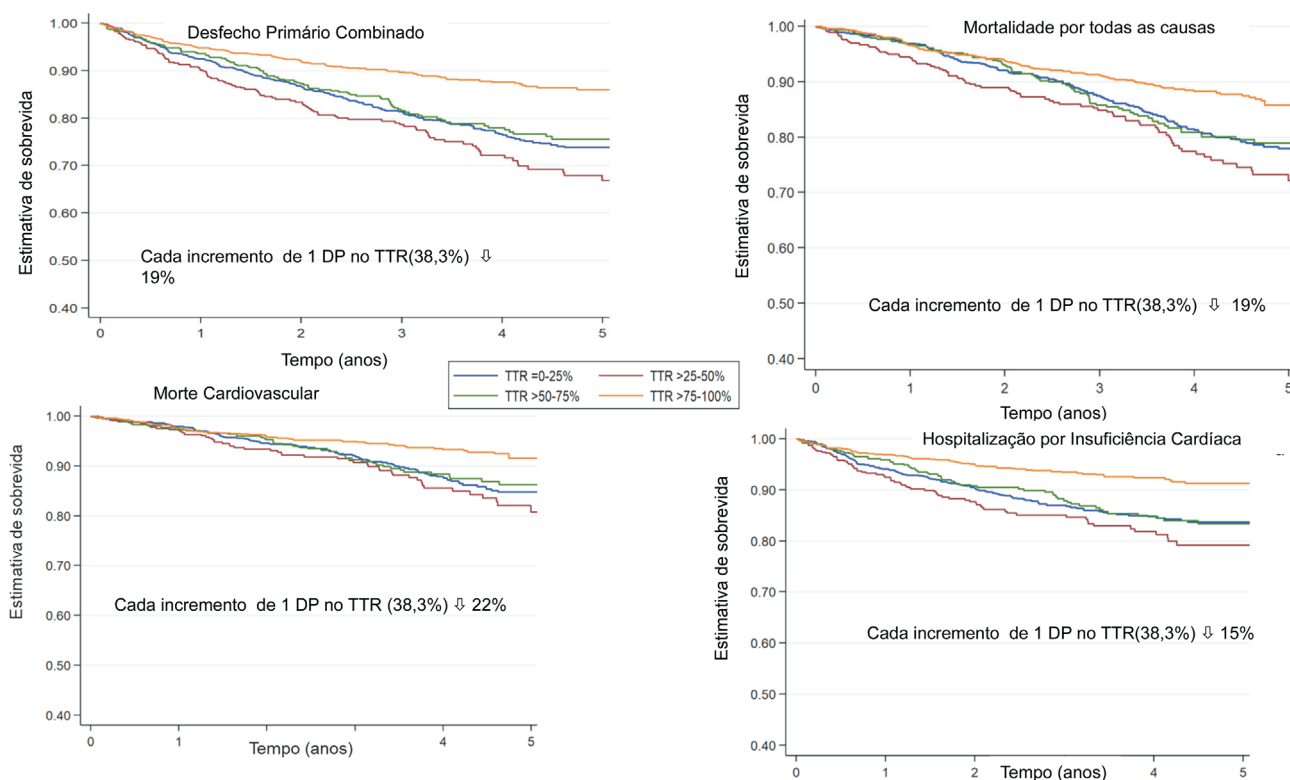
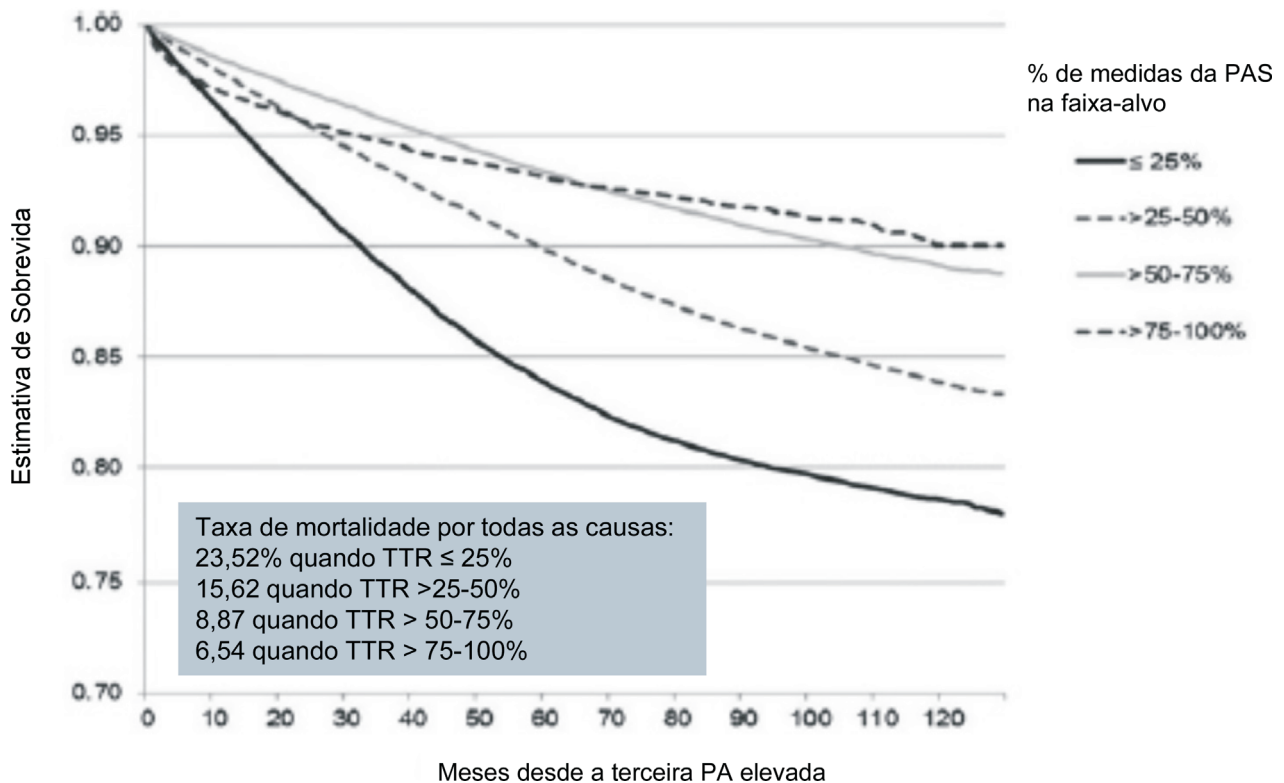


Figura 4 - Estimativa de sobrevida e taxas de mortalidade para pacientes com medidas da PAS a faixa-alvo de 0% a 25%, 25% a 50%, 50% a 75% ou > 75% das medidas da PA. Modificado da Referência 19.



3.2. Avaliação do TTR e impacto dos desfechos cardiovasculares em pacientes submetidos a denervação renal

Mahfoud et al.²⁴ realizaram uma análise *post hoc* do Registro Global SIMPLICITY em 3.077 pacientes e avaliaram o impacto do procedimento no TTR-PAS e sua associação com desfechos CV. Nesse estudo, foram utilizadas a PAS medida em consultório e a PAS resultante da monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA) para o cálculo do TTR. Diferentemente de outros estudos, os autores definiram a PAS de consultório como ≤ 140 mm Hg e como ≤ 130 mm Hg à MAPA, durante os primeiros seis meses após o procedimento. Outra diferença nesse estudo foi utilizar esse período inicial de seis meses para prever possíveis eventos CV em um período de seis a 36 meses após a denervação renal. Os resultados mostraram que um aumento de 10% no TTR durante o período inicial de seis meses se associou com reduções significantes no MACE (combinação de morte CV, IAM ou AVC) na ordem de 15%, 11% para morte CV, 15% para IAM e 23% para AVC ao longo do período subsequente de 30 meses.

3.3. Utilização de MRPA na avaliação do TTR e desfechos cardiovasculares

Kario et al.²⁵ avaliaram a associação entre o TTR-PAS domiciliar e os eventos cardiovasculares em 4.070 indivíduos com ≥ 1 fator de risco cardiovascular que participaram do estudo J-HOP (*Japan Morning Surge-Home Blood Pressure*). A faixa alvo para a PAS domiciliar foi definida entre 100 e 135 mmHg durante o período basal de

13 dias do estudo J-HOP. O TTR-PAS foi dividido em quartis da PAS domiciliar. A HR (IC95%) para o risco de eventos cardiovasculares totais do quartil mais baixo versus o mais alto foi de 1,74 (1,16-2,61); a HR correspondente para AVC foi de 2,11 (1,06-4,21). Os autores também observaram que uma redução de 10% no TTR-PAS domiciliar se associou a um aumento de 4% no risco de eventos cardiovasculares totais ($p = 0,033$) e a um aumento de 9% no risco de AVC ($p = 0,004$), demonstrando que a associação significativa observada entre o TTR-PAS domiciliar e a ocorrência de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares destaca a importância de se alcançar reduções estáveis na PAS domiciliar e minimizar a variabilidade diária da PA domiciliar.

4. Revisões sistemáticas sobre a metodologia do TTR e impacto na redução de doenças cardiovasculares

Duas revisões avaliaram a utilização do TTR para confirmar o potencial valor prognóstico nos desfechos cardiovasculares^{21,26}.

A revisão de Li et al.²¹ analisou 17 estudos que englobaram análises *post hoc* e estudos de coorte. Os autores observaram que apesar das diferenças nas metas para a PA (se PA < 140/90 mmHg ou 130/80 mmHg), faixa-alvo (PAS 110-130 mmHg ou 120-140 mmHg), duração da avaliação do TTR (intervalo de 24 h a 15 anos), método de cálculo (RLI, $n = 12$ [71%]) e proporção de medidas da PA no alvo, todos demonstraram de forma consistente que o maior TTR se associou de forma significativa à redução no

risco de desfechos cardiovasculares. Em seis de oito estudos incluídos nessa revisão, o benefício também se mostrou independente da média obtida para a PA ou do valor da última PA aferida.

Da mesma forma, a revisão sistemática de Wang et al.²⁶, que incluiu 21 estudos, mostrou que para os desfechos primários definidos por mortalidade por todas as causas e morte cardiovascular e para os desfechos secundários definidos como eventos CV principais, IAM, AVC, IC, fibrilação atrial e eventos adversos renais, a faixa terapêutica entre 110 mmHg e 130 mmHg resultou em risco de mortalidade por todas as causas 15% menor, e para faixa terapêutica entre 120 mmHg e 140 mmHg essa redução foi de 19%. Magnitude semelhante de 12% na redução da mortalidade por todas as causas foi evidenciada nos estudos que definiram faixa terapêutica para a pressão arterial diastólica (entre 70-80 mmHg).

5. Discussão e considerações finais

O emprego do TTR na avaliação de pacientes hipertensos tem se mostrado uma área de interesse, visto que permite avaliar a eficácia do tratamento anti-hipertensivo e o controle ao longo do tempo.

Se considerarmos que a maior parte dos hipertensos deve ser acompanhada por clínicos gerais nos serviços públicos, a utilização de uma métrica auxiliar para avaliação do controle pressórico pode ser uma ferramenta útil e em médio e longo prazo simplificar a análise da eficácia do tratamento e a persistência dos benefícios para a saúde global dos pacientes.

As potenciais vantagens do uso de uma faixa terapêutica, em vez de um valor fixo, permite avaliar a resposta ao tratamento por tempos mais longos e promover os ajustes necessários para redução de eventos CV e renais. Talvez a ideia de usarmos uma faixa terapêutica seja mais viável e factível em termos de saúde pública, visto que poderíamos lançar mão de uma equipe multiprofissional bem treinada, reduzindo assim a necessidade de idas ao médico para aferição da pressão arterial. Como apontado por Doumas et al.¹⁹ a utilização do TTR parece ser mais prática e clinicamente relevante do que a determinação de uma meta fixa.

Essa métrica também permite estimular a adesão ao tratamento farmacológico e às modificações no estilo de vida que complementam o atingimento da meta preconizada.

No entanto, como podemos depreender a partir dos resultados apresentados, ainda são necessários alguns ajustes importantes para utilização dessa métrica, como a faixa terapêutica a ser definida para a avaliação, o tempo de avaliação, o número de medidas e periodicidade e qual a divisão ser usada para análise do TTR, se tercís, quartís ou quintís.

O que podemos extrair dos dados apresentados acima é que há a necessidade de estudos prospectivos que confirmem o impacto do TTR na redução da morbimortalidade cardiovascular e renal, com a utilização de todas as modalidades disponíveis para a medida da PA.

Assim, quando definidos esses parâmetros, o TTR será uma ferramenta muito útil na avaliação dos pacientes hipertensos, à semelhança do que ocorre com outras condições em que essa métrica já é utilizada e, como apontam alguns autores, essa poderá se tornar a nova métrica de definição da pressão ótima em pacientes hipertensos.

Referências

1. Muntner P, Whittle J, Lynch AI, Colantonio LD, Simpson LM, Einhorn PT, et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2015;163:329-84.
2. Schutte A, Kollias A, Stergiou GS. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19:643-54.
3. Jhee JH, Seo J, Lee CJ, Park JT, Han SH, Kang, SW, et al. Ambulatory blood pressure variability and risk of cardiovascular events, all-cause mortality, and progression of kidney disease. *J Hypertens.* 2020;38:1712-21.
4. Wang J, Shi X, Ma C, Zheng H, Xiao J, Bian H, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a risk factor for all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2017;35:10-7.
5. Nwabuo CC, Yano Y, Moreira HT, Appiah D, Vasconcellos HD, Aghaji QN, et al. Association between visit-to-visit blood pressure variability in early adulthood and myocardial structure and function in later life. *JAMA Cardiology.* 2020;5:795-801.
6. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516-658.
7. Kario K, Okura A, Hoshida S, Mogi M. The WHO Global report 2023 on hypertension warning the emerging hypertension burden in globe and its treatment strategy. *Hypertens Res.* 2024;47:1099-1.
8. Lopes RD, Barroso WKS, Brandao AA, Barbosa ECD, Malachias MVB, Gomes MM, et al. The first brazilian registry of hypertension. *Am Heart J.* 2018;205:154-7.
9. Scala LC, Magalhães LB, Machado A. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. In: Moreira SM, Paola AV, ed. *Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia*, 2ª ed. São Paulo: Manole; 2015. p. 780-5.
10. Vestergaard AS, Skjoth F, Larsen TB, Ehlers LH. The importance of mean time in therapeutic range for complication rates in warfarin therapy of patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0188482.
11. Fatani N, Dixon DL, Van Tassell BW, Fanikos J, Buckley LF. Systolic blood pressure time in target range and cardiovascular outcomes in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(10):1290-9.
12. Schmitt L, Speckman J, Ansell J. Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *J Thromb Thrombolysis.* 2003;15:213-6.
13. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69:236-9.
14. Li W, Gnanenthiran SR, Schutte AE, Tan I. Blood pressure time at target and its prognostic value for cardiovascular outcomes: a scoping review. *Hypertension Research.* 2024;47:2337-50.

15. Buckley LF, Baker WL, Van Tassell BW, Cohen JB, Alkhezi O, Bress AP, et al. Systolic blood pressure time in target range and major adverse kidney and cardiovascular events. *Hypertension*. 2023;80:305-13.
16. Chen KY, Wu Z, Shi R, Wang Q, Yuan X, Wu G, et al. Longer time in blood pressure target range improves cardiovascular outcomes among patients with type 2 diabetes: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;198:110600.
17. Huang R, Lin Y, Liu M, Xiong Z, Zhang S, Zhong X, et al. Time in target range for systolic blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2022;11:e022765.
18. Chen K, Li C, Cornelius V, Yu D, Wang Q, Shi R, et al. Prognostic value of time in blood pressure target range among patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2022;10:369-79.
19. Doumas M, Tsioufis C, Fletcher R, Amdur R, Faselis C, Papademetriou V. Time in therapeutic range, as determinant of all-cause mortality in patients with hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017;e007131.
20. Wang J, Jiang C, Li S, Wang Z, Wang Y, Lai Y, et al. Systolic blood pressure time in target range and incident atrial fibrillation in patients with hypertension: insights from the sprint trial. *Hypertension*. 2023;80:2306-14.
21. Li S, Jiang C, Wang Y, Lai Y, Zhao M, Li Q, et al. Systolic blood pressure time in target range and cognitive outcomes: insights from the SPRINT MIND trial. *Hypertension*. 2023;80:1628-36.
22. Kakaletsis N, Ntaios G, Milionis H, Protogerou AD, Karagiannaki A, Chouvarda I, et al. Time of blood pressure in target range in acute ischemic stroke. *J Hypertens*. 2023;41:303-9.
23. Sakima, A. Time in therapeutic range for out-of-office blood pressure in hypertensive disorders of pregnancy: a better risk assessment measurement. *Hypertens Res*. 2024;47:3483-5.
24. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE, Ruilope L, Narkiewicz K, Schlaich M, et al. Cardiovascular risk reduction after renal denervation according to time in therapeutic systolic blood pressure range. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:1871-80.
25. Kazuomi KK, Tomitani N, Okawara Y, Kanegae H, Hoshida S. Home systolic blood pressure time in therapeutic range and cardiovascular risk: the practitioner-based nationwide J-HOP study extended. *Hypertens Res*. 2024;47(1):112-9.
26. Wang H, Song J, Liu Z, Yu H, Wang K, Qin X, et al. Time in target range for blood pressure and adverse health outcomes: a systematic review. *Hypertension*. 2025;82:419-31.



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

Inflamação, aterosclerose e estatinas: implicações na modulação simpatovagal e no remodelamento vascular

Rogério Castellan¹ , Manuella da Silva Teixeira² , Fernanda M. Consolim-Colombo^{1,2,#} 

¹Universidade Nove de Julho, Programa de Pós-Graduação da UNINOVE, São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade de São Paulo, Instituto do Coração, Unidade de Hipertensão, São Paulo, SP, Brasil.

Resumo. Este artigo revisa o papel das estatinas na modulação da inflamação, da aterosclerose e da função autonômica, com ênfase no remodelamento vascular e no equilíbrio simpatovagal. A partir de estudos pré-clínicos, clínicos e meta-análises, são destacados os efeitos pleiotrópicos das estatinas além da redução do colesterol. As evidências apontam ações anti-inflamatórias, inibição da progressão da aterosclerose por meio da melhora da função endotelial e redução da proliferação de células musculares lisas, além da modulação autonômica, com menor atividade simpática e maior atividade parassimpática. Esses efeitos podem explicar os benefícios cardiovasculares das estatinas e sugerem novas aplicações terapêuticas em distúrbios vasculares e autonômicos. No entanto, mais estudos são necessários para esclarecer os mecanismos moleculares envolvidos e o impacto clínico de longo prazo.

Palavras-chave: estatinas, inflamação, aterosclerose, função autonômica, sistema nervoso autônomo.

Recebido: 25 de Maio de 2025; Aceito: 4 de Junho de 2025.

Inflammation, atherosclerosis and statins: implications for sympathovagal modulation and vascular remodeling

Abstract. This article reviews the role of statins in the modulation of inflammation, atherosclerosis and autonomic function, emphasizing vascular remodeling and sympathovagal balance. Based on preclinical and clinical studies and meta-analyses, the pleiotropic effects of statins beyond cholesterol reduction are highlighted. Evidence points to anti-inflammatory actions, inhibition of atherosclerosis progression through improved endothelial function and reduction of smooth muscle cell proliferation, in addition to autonomic modulation, with reduced sympathetic activity and increased parasympathetic activity. These effects may explain the cardiovascular benefits of statins and suggest new therapeutic applications in vascular and autonomic disorders. However, further studies are needed to clarify the molecular mechanisms involved and the long-term clinical impact.

Keywords: statins, inflammation, atherosclerosis, autonomic function, autonomic nervous system.

1. Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) permanecem como a principal causa de mortalidade no Brasil e no mundo¹. No cerne dessas patologias encontra-se a aterosclerose, uma doença inflamatória crônica das artérias caracterizada pela formação progressiva de placas ateroscleróticas^{2,3}. Essas placas são responsáveis por uma proporção significativa das manifestações clínicas das DCV, incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral⁴.

A elucidação dos mecanismos moleculares e celulares envolvidos na patogênese da aterosclerose tem sido fundamental para o desenvolvimento de estratégias tera-

pêuticas mais eficazes. Uma compreensão mais profunda desses processos, aliada ao aprimoramento das abordagens de tratamento e prevenção, oferece um potencial substancial para reduzir o impacto global das DCV, melhorando tanto a qualidade de vida dos pacientes quanto os desfechos clínicos. Essa área de pesquisa continua crucial para enfrentar um dos maiores desafios de saúde pública do século XXI.

2. Remodelamento vascular e inflamação

A estrutura e função vascular ideais são essenciais para manter as funções fisiológicas do sistema cardiovascu-

[#]Autor de correspondência. E-mail: fernanda.consolim@incor.usp.br.

lar. Sob o impacto de múltiplos fatores de risco, como a hipertensão arterial, podem ocorrer adaptações inicialmente compensatórias para sustentar a função do vaso sanguíneo. Com o decorrer do tempo, essas adaptações podem levar a alterações funcionais e estruturais negativas do vaso, caracterizando uma má adaptação^{5,6}. O remodelamento vascular e a aterosclerose, embora distintos, podem ocorrer simultaneamente e influenciar-se mutuamente no contexto da doença cardiovascular.

O remodelamento vascular refere-se às mudanças estruturais na parede dos vasos sanguíneos, podendo ser adaptativo ou mal adaptativo, e envolve alterações no tamanho, na forma e na composição celular do vaso^{7,8}. Esse processo inclui mudanças na matriz extracelular, alteração fenotípica das células musculares lisas e na função das células endoteliais⁹. No remodelamento vascular, há uma interação dinâmica entre proliferação celular, apoptose, migração, inflamação e reorganização da matriz extracelular. No nível celular, ocorrem mudanças no endotélio, nos fibroblastos, nas células musculares lisas e nos pericitos. Adicionalmente, células imunes como macrófagos e linfócitos podem infiltrar os vasos, iniciando a sinalização inflamatória. As vias moleculares subjacentes incluem fatores de crescimento, citocinas inflamatórias, espécies reativas de oxigênio e vias de sinalização relacionadas à biologia do óxido nítrico e superóxido. MicroRNAs e RNAs longos não codificantes atuam como reguladores epigenéticos cruciais da expressão gênica no remodelamento vascular. O remodelamento pode ser compensatório, mantendo o tamanho do lúmen apesar da formação de placas, ou patológico, levando ao estreitamento do vaso ou à formação de aneurismas¹⁰.

A aterosclerose, por sua vez, é um processo patológico caracterizado pelo acúmulo de lipídios, células inflamatórias e tecido fibroso na parede arterial, formando placas de ateroma^{2,3}. Diferentemente do remodelamento vascular, a aterosclerose é impulsionada principalmente pela inflamação crônica e pela deposição de lipídios, afetando predominantemente artérias de grande e médio calibre e contribuindo significativamente para doenças cardiovasculares como a doença arterial coronariana e o acidente vascular cerebral.

Embora distintos, o remodelamento vascular e a aterosclerose frequentemente interagem. O crescimento da placa aterosclerótica pode desencadear um remodelamento compensatório para preservar o tamanho do lúmen, mas a falha desse processo pode resultar em estreitamento luminal e isquemia¹⁰. Além disso, a inflamação e o estresse oxidativo associados à aterosclerose podem exacerbar o remodelamento patológico, intensificando as alterações na parede do vaso^{7,8}.

2.1. Inflamação e aterosclerose

A aterosclerose é um processo de lesão crônica vascular que se manifesta tanto localmente, através das placas de ateroma, quanto sistemicamente, como um processo inflamatório subclínico, evidenciado pelo aumento de mediadores inflamatórios circulantes. A formação da placa aterosclerótica envolve uma série de etapas sequenciais,

incluindo o acúmulo de LDL no espaço íntimo, sua oxidação, expressão de moléculas de adesão celular vascular (VCAM-1), recrutamento e transformação de monócitos em macrófagos, formação de células espumosas e desenvolvimento de uma capa fibrosa^{2,3}. Três tipos celulares principais - células endoteliais, monócitos/macrófagos e células musculares lisas vasculares - desempenham papéis patogênicos essenciais durante diferentes estágios do processo aterosclerótico. As interações entre estes tipos celulares e a matriz extracelular são reguladores fundamentais na evolução da aterosclerose.

Em condições normais, as células endoteliais mantêm um equilíbrio entre a produção de substâncias vasoativas e vasoconstritoras. A exposição a fluxo oscilatório/turbilhado, especialmente quando combinada com alterações metabólicas, pode levar à disfunção endotelial, um passo crucial na aterogênese¹¹. Alterações hemodinâmicas, como o aumento da pressão arterial, podem acelerar esse processo¹².

A ativação de integrinas, particularmente a $\alpha 5 \beta 1$, em resposta à agressão endotelial, desencadeia vias de sinalização cruciais para a propagação do processo aterosclerótico. As células musculares lisas vasculares contribuem por meio de sua proliferação e modificação fenotípica. A presença de monócitos/macrófagos e linfócitos T no ateroma caracteriza o aspecto inflamatório da aterosclerose. As citocinas secretadas por essas células modulam a função endotelial, a proliferação de células musculares lisas, a degradação do colágeno e a trombose. A adesão e penetração de monócitos no espaço subendotelial representam passos críticos na progressão da aterosclerose. Esse processo inflamatório complexo culmina na formação e progressão da placa aterosclerótica, representando um importante mecanismo na patogênese das doenças cardiovasculares^{1,2}.

2.2. Estatinas e doença aterosclerótica

A dislipidemia, especialmente caracterizada por níveis elevados de LDL-colesterol, é um dos fatores de risco mais significativos no desenvolvimento da aterosclerose. Estudos extensivos demonstram uma relação direta entre colesterol total elevado, LDL-C e o risco de doenças cardiovasculares (DCV)⁴. Adicionalmente, baixos níveis de HDL e altos valores de triglicerídeos também contribuem para o aumento do risco cardiovascular⁴.

As diretrizes mais recentes para pacientes com doença arterial coronariana (DAC) recomendam metas rigorosas de redução do LDL, geralmente alcançadas pela administração de estatinas, isoladas ou em combinação com outras classes de medicamentos.

As estatinas, inibidores da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA), reduzem significativamente o colesterol hepático, oferecendo substanciais efeitos cardioprotetores^{13,14}.

O impacto dessas drogas na redução da morbimortalidade das doenças cardiovasculares é incontestável. Além de seus efeitos na redução do colesterol, as estatinas exibem “efeitos pleiotrópicos”, que são independentes da diminuição dos níveis lipídicos¹⁵.

As propriedades anti-inflamatórias das estatinas têm sido amplamente demonstradas em diversos contextos clínicos, principalmente através da redução de marcadores inflamatórios como a proteína C-reativa (PCR) e a PCR de alta sensibilidade (PCR-as)¹⁶.

Uma meta-análise de ensaios randomizados em pacientes com doença renal crônica (DRC) mostrou que a terapia com estatinas foi associada a uma redução significativa nos níveis de PCR, sugerindo um efeito anti-inflamatório que pode contribuir para melhores resultados clínicos nessa população¹⁶. Da mesma forma, outra meta-análise focada em pacientes com doenças cardiovasculares (DCVs) descobriu que as estatinas reduziram efetivamente os níveis séricos de PCR e PCR-as, com o tratamento com estatinas de alta intensidade mostrando um efeito mais pronunciado¹⁷.

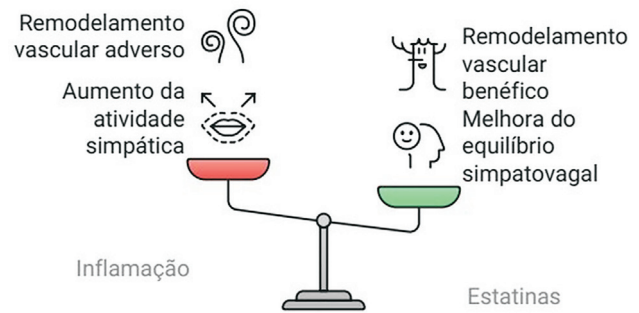
Os mecanismos moleculares por trás desses efeitos envolvem a modulação de várias vias, incluindo a melhora da função endotelial, alteração da atividade das células imunes e redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias e moléculas de adesão^{18,19}. Por exemplo, foi demonstrado que as estatinas reduzem a expressão de mediadores regulados por NFκB na parede vascular e alteram a polarização de macrófagos para um fenótipo anti-inflamatório em pacientes com aneurismas da aorta abdominal²⁰.

Além disso, as estatinas têm sido investigadas por seus potenciais benefícios em doenças autoimunes e inflamatórias, onde podem modular respostas imunes através de vias como a sinalização CD40:CD40L^{21,22}. Esses efeitos pleiotrópicos destacam o potencial terapêutico mais amplo das estatinas no manejo de condições relacionadas à inflamação, expandindo seu papel além do tratamento da dislipidemia e prevenção cardiovascular primária.

Os mecanismos pelos quais as estatinas interferem na evolução das placas ateroscleróticas ainda não foram totalmente elucidados, mas vários efeitos importantes foram identificados. As estatinas inibem moléculas de adesão como ICAM-1, reduzindo assim o recrutamento de células inflamatórias²³. Além disso, atenuam a expressão de P-selectina e a adesão de leucócitos, um efeito mediado pelo aumento da produção de óxido nítrico endotelial (eNOS)²⁴. Um mecanismo crucial envolve a inibição da expressão de MHC-II em células endoteliais e monócitos-macrófagos através da inibição do promotor IV do transativador CIITA, reprimindo a ativação de células T4. As estatinas também diminuem a expressão de CD40 e a ativação de células vasculares relacionada a CD40. Notavelmente, esses fármacos atenuam a proliferação das células musculares lisas vasculares e inibem proliferações patológicas, como na arteriopatia associada ao transplante. Em modelos experimentais, o tratamento com estatinas demonstrou reduzir a proliferação celular, o acúmulo de leucócitos e aumentar a apoptose celular em lesões.

Esses efeitos, observados em doses que não afetam apenas os níveis de colesterol, evidenciam claramente as ações não lipídicas das estatinas em outros sistemas moduladores, contribuindo significativamente para sua eficácia na prevenção e no tratamento da aterosclerose, conforme visto na Figura 1.

Figura 1 - Equilibrando Inflamação e estatinas para saúde vascular.



Equilibrando Inflamação e Estatinas para Saúde Vascular

3. Estatinas e sistema nervoso autônomo

A disfunção autonômica, caracterizada pela supressão da atividade vagal (parassimpática) e aumento da atividade simpática, correlaciona-se com várias condições patológicas, incluindo insuficiência cardíaca, arritmias, lesão por isquemia/reperfusão e hipertensão arterial sistêmica. Ambos os tipos de disfunções autonômicas estão independentemente associados a resultados prognósticos adversos^{25,26}. Dados de estudos em animais e humanos mostram que estatinas, além de seus efeitos na redução de lipídeos e propriedades anti-inflamatórias, demonstram impacto significativo na modulação dos sistemas neuro-humorais, particularmente nas vias nervosas simpáticas²⁷⁻³⁰. No entanto, o mecanismo exato desse efeito não é totalmente conhecido.

Estudos pré-clínicos relataram um impacto das estatinas na função autonômica cardíaca, pela inibição direta de áreas no sistema nervoso central que mantêm aumento da atividade simpática^{31,32}. Em modelo animal de insuficiência cardíaca, a sinvastatina administrada por via oral teve impacto positivo no balanço simpato-vagal, por aumentar a modulação parassimpática³³. A redução do colesterol pela pravastatina pode potencializar a resposta cardíaca à estimulação parassimpática, sendo que alterações na expressão de Gαi2 nos linfócitos podem servir como um marcador molecular desse efeito³⁴. Além disso, a pravastatina pode diminuir a irritabilidade cardíaca caracterizada pela redução de arritmias ventriculares decorrentes do aumento da modulação parassimpática. Essas mudanças na expressão de Gαi2 podem atuar como um indicador molecular desse efeito, potencialmente desempenhando um papel crucial no mecanismo molecular do efeito antiarrítmico das estatinas³⁵.

Estudos clínicos também demonstram os efeitos das estatinas, particularmente as lipofílicas como a sinvastatina e a atorvastatina, na redução da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) em pacientes com condições como hipertensão, doença renal crônica (DRC) e insuficiência cardíaca^{27,29}. Em pacientes com insuficiência cardíaca, as estatinas melhoram a variabilidade da frequência cardíaca e reduzem o intervalo QT^{36,37}. Em pacientes portadores de

doença coronariana, as estatinas reduzem a atividade simpática e melhoram o barorreflexo em repouso³⁸, e também restauram a resposta autônoma (balanço autonômico e dilatação vascular) em pacientes com hipercolesterolemia, durante a hipóxia³⁹. Em portadores de hipertensão arterial, as estatinas reduzem a atividade simpática periférica e melhoram a dilatação vascular independente do endotélio⁴⁰, bem como melhoram a rigidez arterial⁴¹.

Assim, por meio de diferentes métodos de quantificação das atividades autonômicas [sensibilidade do barorreflexo, variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e atividade nervosa simpática muscular periférica (ANSM)], pode-se sugerir que as estatinas modulam o sistema nervoso autônomo por meio de múltiplos mecanismos moleculares e celulares, que interagem de forma complexa e sinérgica, resultando na modulação global do equilíbrio simpato-vagal.

Mecanismos avaliados até o momento:

- Redução do estresse oxidativo (EROs) em áreas que controlam a atividade simpática no sistema nervoso central.
- Modulação de receptores de angiotensina II tipo 1 AT1 no sistema nervoso central.
- Aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) no sistema nervoso central e vasos periféricos.
- Alteração na expressão de *Gai2*, um marcador molecular da responsividade vagal miocárdica.
- Efeitos anti-inflamatórios que podem indiretamente influenciar o tônus autonômico ao melhorar a função vascular.

A Figura 2 apresenta de forma simplificada a complexa interação de inflamação, aterosclerose e estatinas.

4. Diferenças entre estatinas lipofílicas e hidrofílicas na modulação autonômica

As estatinas são classificadas em lipofílicas (atorvastatina, sinvastatina, lovastatina) e hidrofílicas (pravastatina, rosuvastatina), com implicações importantes para seus efeitos no sistema nervoso autônomo. As estatinas lipofílicas, devido à sua maior penetração no sistema nervoso central, tendem a exercer efeitos mais pronunciados na

modulação autonômica central. Estudos demonstram que elas reduzem a atividade nervosa simpática muscular em pacientes hipertensos e aumentam a atividade parassimpática em modelos de insuficiência cardíaca. As estatinas hidrofílicas, apesar de menor penetração central, também mostram efeitos significativos na modulação autonômica, melhorando a resposta cardíaca à estimulação parassimpática e influenciando o equilíbrio autonômico através de efeitos periféricos.

Ambos os tipos de estatinas demonstram benefícios na modulação autonômica, mas a escolha entre elas pode depender de fatores específicos do paciente. Mais pesquisas são necessárias para elucidar completamente as diferenças em seus mecanismos de ação e eficácia clínica. A compreensão dessas diferenças pode orientar a seleção de estatinas em situações clínicas onde a modulação autonômica é um objetivo terapêutico importante, potencialmente expandindo seu papel além da redução do colesterol.

5. Implicações clínicas

A modulação do sistema nervoso autônomo pelas estatinas tem implicações clínicas significativas que transcendem seus efeitos na redução do colesterol. Na doença arterial coronariana, as estatinas não só reduzem eventos cardiovasculares, mas também diminuem a incidência de morte súbita cardíaca, possivelmente pela influência na atividade elétrica cardíaca e na redução de arritmias. Em pacientes com insuficiência cardíaca, as estatinas melhoram a variabilidade da frequência cardíaca e a função ventricular esquerda, contribuindo para um prognóstico mais favorável. Na hipertensão arterial, elas complementam o tratamento convencional, melhorando a função endotelial, reduzindo a rigidez arterial e modulando a atividade nervosa simpática muscular, resultando em melhor controle pressórico. Em pacientes com doença renal crônica, as estatinas podem modular o equilíbrio simpato-vagal e reduzir a inflamação sistêmica, potencialmente mitigando o risco cardiovascular elevado nessa população. Em condições como apneia obstrutiva do sono, caracterizada por hiperatividade simpática, as estatinas podem atuar como adjuvantes na redução do risco cardiovascular. Além disso, a melhoria do controle autonômico pode ter implicações na prevenção e no manejo de complicações microvasculares em pacientes diabéticos. Esses efeitos pleiotrópicos na modulação autonômica ampliam a perspectiva terapêutica das estatinas, potencialmente influenciando o manejo e o prognóstico de diversas condições cardiovasculares e metabólicas. Contudo, estudos adicionais são necessários para quantificar plenamente o impacto clínico dessas ações em diferentes populações de pacientes e estabelecer protocolos de tratamento otimizados (Figura 3).

6. Limitações e perspectivas futuras

Apesar dos avanços na compreensão dos efeitos das estatinas na modulação do sistema nervoso autônomo, várias limitações dos estudos existentes precisam ser consideradas. A heterogeneidade metodológica, amostras peque-

Figura 2 - Compreendendo a complexa interação de inflamação, aterosclerose e estatinas.

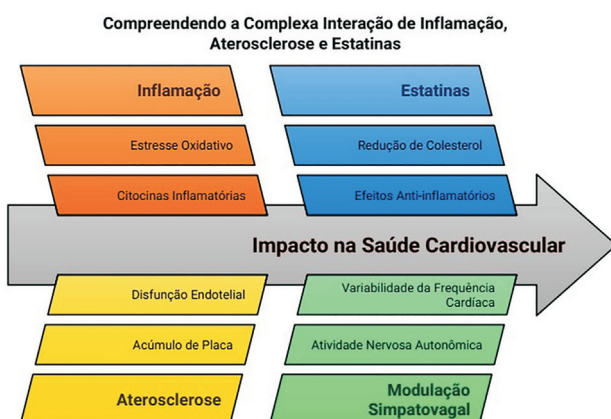
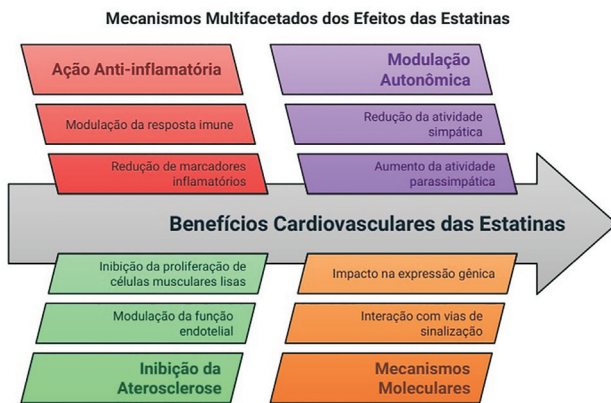


Figura 3 - Mecanismos multifacetados dos efeitos das estatinas.



nas e curta duração dos estudos dificultam a generalização dos resultados e a compreensão dos efeitos a longo prazo. A pesquisa concentrou-se principalmente em populações com doenças cardiovasculares estabelecidas, deixando lacunas no conhecimento sobre os efeitos em indivíduos saudáveis ou em estágios iniciais de doença.

Para superar essas limitações, são necessários ensaios clínicos randomizados com amostras maiores e seguimento prolongado, além do desenvolvimento de protocolos padronizados para avaliação da função autonômica.

Como perspectivas para estudos futuros, poderíamos destacar:

- Mecanismos moleculares: investigar em profundidade os mecanismos moleculares específicos pelos quais as estatinas modulam o sistema nervoso autônomo, utilizando técnicas avançadas de biologia molecular e neuroimagem.
- Estudos de longo prazo: conduzir estudos longitudinais de longa duração para avaliar os efeitos sustentados das estatinas na modulação autonômica e seus impactos clínicos.
- Efeitos dose-dependentes: realizar estudos para determinar se os efeitos das estatinas na modulação autonômica são dose-dependentes, estabelecendo possíveis curvas dose-resposta.
- Interações medicamentosas: explorar as interações entre estatinas e outros medicamentos cardiovasculares comumente usados, avaliando seus efeitos combinados na modulação autonômica.
- Subgrupos de pacientes: investigar se existem subgrupos específicos de pacientes que possam se beneficiar mais dos efeitos das estatinas na modulação autonômica, permitindo uma abordagem mais direcionada.
- Novas tecnologias: utilizar tecnologias emergentes, como dispositivos wearable e monitoramento contínuo, para avaliar os efeitos das estatinas na função autonômica em condições do mundo real.
- Implicações para prevenção primária: examinar as implicações dos efeitos autonômicos das estatinas na prevenção primária de doenças cardiovasculares, potencialmente expandindo suas indicações.
- Aspectos econômicos: avaliar os aspectos econômicos e de custo-efetividade do uso de estatinas para modulação

autonômica, considerando seu impacto nos sistemas de saúde.

Essas perspectivas de pesquisa têm o potencial de expandir significativamente nossa compreensão dos efeitos pleiotrópicos das estatinas, particularmente em relação à modulação autonômica, e podem levar a aplicações clínicas mais amplas e personalizadas desses medicamentos no futuro, potencialmente expandindo suas aplicações terapêuticas além da redução do colesterol.

Agradecimentos

Os autores Manuella da Silva e Fernanda M. Consolim-Colombo agradecem pelo suporte financeiro às agências de fomento CAPES número 88887.895276/2023-00 e CNPq projeto de número 314328/2021-1, respectivamente.

Referências

1. Oliveira GMM de, Brant LCC, Polanczyk CA, Biolo A, Nascimento BR, Malta DC, et al. Estatística Cardiovascular - Brasil 2020. Arq Bras Cardiol. 2020;18(3):308-439.
2. Libby P, Sukhova G, Lee RT, Liao JK. Molecular biology of atherosclerosis. Int J Cardiol. 1997;62(Suppl 2):S23-S29.
3. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. Am Heart J. 1999;138(5 Pt 2):S419-S420.
4. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38(32):2459-72.
5. Zurek M, Aavik E, Mallick R, Ylä-Herttuala S. Epigenetic regulation of vascular smooth muscle cell phenotype switching in atherosclerotic artery remodeling: a mini-review. Front Genet. 2021;12:719456. doi <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.719456>
6. Lin PK, Davis GE. Extracellular matrix remodeling in vascular disease: defining its regulators and pathological influence. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023;43(9):1599-616.
7. Tanaka LY, Laurindo FRM. Vascular remodeling: a redox-modulated mechanism of vessel caliber regulation. Free Radic Biol Med. 2017;109:11-21.
8. Toton-Zuranska J, Mikolajczyk TP, Saju B, Guzik TJ. Vascular remodelling in cardiovascular diseases: hypertension, oxidation, and inflammation. Clin Sci (Lond). 2024;138(13):817-50.
9. Weir-McCall JR, Lambert M, Gandy SJ, Belch JFF, Cavin I, Henderson SA, et al. Systemic arteriosclerosis is associated with left ventricular remodeling but not atherosclerosis: a TASCFORCE study. J Cardiovasc Magn Reson. 2018;20(1):7.
10. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2001;38(2):297-306.
11. Costa-Hong V, Katayama KY, Colombo FMC. Endothelial dysfunction and clinical syndromes. In: Protasio LL, Libby P, Laurindo FRM, Chagas ACP, ed. Endothelium and cardiovascular diseases - vascular biology and clinical syndromes. 1ed. São Paulo: Academic Press, 2018. v. 1, p. 453-86.

12. Colombo FMC, Angelis KD, Irigoyen MC. Fisiopatologia da hipertensão arterial. In: Biscegli JI, Ferreira JFM, Drager LF, Franken M, Moretti MA, ed. Tratado de cardiologia SOCESP. 5ed. Santana de Parnaíba: Manole, 2022. v. 1, p. 510-9.
13. Alberts AW. Lovastatin and simvastatin - inhibitors of HMG CoA reductase and cholesterol biosynthesis. *Cardiology*. 1990;77 Suppl 4:14-21.
14. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(12):757-69.
15. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res*. 2017;120(1):229-43.
16. Wang J, Chen Z, Qiu Y, Wu L, Wang H, Wu L, et al. Statins have an anti-inflammation in ckd patients: a meta-analysis of randomized trials. *Biomed Res Int*. 2022;2022:4842699. doi <https://doi.org/10.1155/2022/4842699>
17. Kandelouei T, Abbasifard M, Imani D, Aslani S, Razi B, Fasihi M, et al. Effect of statins on serum level of hs-CRP and CRP in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mediators Inflamm*. 2022;2022:8732360.
18. Liberale L, Carbone F, Montecucco F, Sahebkar A. Statins reduce vascular inflammation in atherosclerosis: a review of underlying molecular mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol*. 2020;122:105735.
19. Tousoulis D, Psarros C, Demosthenous M, Patel R, Antoniadis C, Stefanadis C. Innate and adaptive inflammation as a therapeutic target in vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2491-502.
20. van der Meij E, Koning GG, Vriens PW, Peeters MF, Meijer CA, Kortekaas KE, et al. A clinical evaluation of statin pleiotropy: statins selectively and dose-dependently reduce vascular inflammation. *PLoS One*. 2013;8(1):e53882.
21. Askarizadeh F, Karav S, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Impact of statin therapy on CD40:CD40L signaling: mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Pharmacol Rep*. 2025;77(1):43-71.
22. Dehnavi S, Sohrabi N, Sadeghi M, Lansberg P, Banach M, Al-Rasadi K, et al. Statins and autoimmunity: state-of-the-art. *Pharmacol Ther*. 2020;214:107614.
23. Niwa S, Totsuka T, Hayashi S. Inhibitory effect of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on the expression of adhesion molecules on human monocyte cell line. *Int J Immunopharmacol*. 1996;18(11):669-75.
24. Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(2):556-62.
25. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(18):1725-33.
26. La Rovere MT, Bigger Jr JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) investigators. *Lancet*. 1998;351(9101):478-84.
27. Millar PJ, Floras JS. Statins and the autonomic nervous system. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(6):401-15.
28. Siddiqi L, Joles JA, Oey PL, Blankestijn PJ. Atorvastatin reduces sympathetic activity in patients with chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2011;29(11):2176-80.
29. Lewandowski J, Symonides B, Gaciong Z, Sinski M. The effect of statins on sympathetic activity: a meta-analysis. *Clin Auton Res*. 2015;25(2):125-31.
30. Brasileiro-Santos MS, Barreto-Filho JAS, Santos RD, Chacra APM, Sangaleti CT, Alvez G, et al. Statin restores cardiac autonomic response to acute hypoxia in hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(12):1291-98.
31. Gao L, Wang W, Zucker IH. Simvastatin inhibits central sympathetic outflow in heart failure by a nitric-oxide synthase mechanism. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;326(1):278-85.
32. Kishi T, Hirooka Y, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Atorvastatin reduces oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30(1):3-11.
33. Pliquett RU, Cornish KG, Zucker IH. Statin therapy restores sympathovagal balance in experimental heart failure. *J Appl Physiol*. 2003;95(2):700-4.
34. Welzig CM, Shin DG, Park HJ, Kim YJ, Saul JP, Galper JB. Lipid lowering by pravastatin increases parasympathetic modulation of heart rate: Galpha(i2), a possible molecular marker for parasympathetic responsiveness. *Circulation*. 2003;108(22):2743-6.
35. Welzig CM, Park HJ, Naggar J, Confalone D, Rhofir J, Shea J, et al. Differential effects of statins (pravastatin or simvastatin) on ventricular ectopic complexes: Gai2, a possible molecular marker for ventricular irritability. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1112-7.
36. Vrtovec B, Okrajsek R, Golcink A, Ferjan M, Starc V, Radovancevic B. Atorvastatin therapy increases heart rate variability, decreases QT variability, and shortens QTc interval duration in patients with advanced chronic heart failure. *J Card Fail*. 2005;11(9):684-90.
37. Xie RQ, Cui W, Liu F, Yang C, Pei WN, Lu JC. Statin therapy shortens QTc, QTcd, and improves cardiac function in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2010;140(2):255-7.
38. Riahi S, Schmidt EB, Amanavicius N, Karmisholt J, Jensen HS, Christoffersen RP, et al. The effect of atorvastatin on heart rate variability and lipoproteins in patients treated with coronary bypass surgery. *Int J Cardiol*. 2006;111(3):436-41.
39. Sinski M, Lewandowski J, Ciarka A, Bidiuk J, Abramczyk P, Dobosiewicz A, et al. Atorvastatin reduces sympathetic activity and increases baroreceptor reflex sensitivity in patients with hypercholesterolaemia and systemic arterial hypertension. *Kardiol Pol*. 2009;67(6):613-20.
40. McGowan CL, Murai H, Millar PJ, Notarius CF, Morris BL, Floras JS. Simvastatin reduces sympathetic outflow and augments endothelium-independent dilation in non-hyperlipidaemic primary hypertension. *Heart*. 2013;99(4):240-6.
41. Sirenko Y, Rekovets O. The impact of statins addend to the fixed combination antihypertensive therapy on the arterial stiffness in patients with moderate and severe hypertension. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2023;18:200190.



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

Myocardial perfusion scintigraphy for the evaluation of atypical chest pain - likely non-cardiac - in type 2 diabetic individuals with systemic hypertension

Luís Jesuino de Oliveira Andrade^{1,#} , Gabriela Correia Matos de Oliveira² , Alcina Maria Vinhaes Bittencourt³ , João Cláudio Nunes Carneiro Andrade³ , Daniela Oda⁴ , Isabela Pimenta Xavier⁵ , Janine Lemos de Lima¹ , Luís Matos de Oliveira¹ 

¹Universidade Estadual de Santa Cruz, Departamento de Saúde, Ilhéus, BA, Brazil.

²Fundação José Silveira, Salvador, BA, Brazil.

³Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina, Salvador, BA, Brazil.

⁴Instituto de Medicina Nuclear, Itabuna, BA, Brazil.

⁵Sociedade Cardiológica Jairo Xavier, Itabuna, BA, Brazil.

Abstract. Myocardial perfusion scintigraphy (MPS) is an essential diagnostic tool for evaluating coronary artery disease (CAD), particularly in high-risk populations such as hypertensive type 2 diabetic (T2DM) patients. Despite its clinical relevance, there remains a significant gap in understanding its optimal application and diagnostic accuracy in this subgroup, warranting further research to refine risk stratification and improve patient outcomes. This study aimed to assess the prevalence of myocardial ischemic abnormalities in hypertensive T2DM patients presenting with atypical chest pain and either a normal resting electrocardiogram (ECG) or ventricular repolarization disturbances, through MPS. A total of 165 participants, comprising 50 men (30.3%) and 115 women (69.7%), with a mean age of 65.6 ± 6 years, underwent MPS using a 2-day protocol. The results revealed that 63.0% of patients exhibited normal perfusion scans, while 37.0% demonstrated findings consistent with myocardial ischemia. Additionally, a subset of the cohort underwent exercise stress testing (90.9%), which yielded positive results for ischemia in 33.3% of cases. The agreement between MPS and exercise ECG was analyzed, revealing a moderate correlation (Kappa = 0.52; $P < 0.001$). In patients with T2DM and systemic arterial hypertension presenting with atypical chest pain, MPS revealed ischemic changes suggestive of the presence of CAD, thereby assisting in the screening process for the indication of more invasive diagnostic procedures.

Keywords: myocardial perfusion scintigraphy, type 2 diabetes mellitus, hypertension, myocardial ischemia, atypical angina.

Recebido: 28 de Abril de 2025; Aceito: 28 de Maio de 2025.

Cintilografia de perfusão miocárdica para avaliação de dor torácica atípica - provavelmente não cardíaca - em indivíduos diabéticos tipo 2 com hipertensão sistêmica

Resumo. A cintilografia de perfusão miocárdica (CPM) é uma ferramenta diagnóstica essencial para a avaliação da doença arterial coronariana (DAC), especialmente em populações de alto risco, como pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e hipertensão arterial. Apesar de sua relevância clínica, persiste uma lacuna significativa no entendimento de sua aplicação ideal e acurácia diagnóstica nesse subgrupo, o que justifica a realização de pesquisas adicionais para aprimorar a estratifi-

[#]Autor de correspondência. E-mail: luis_jesuino@yahoo.com.br.

cação de risco e melhorar os desfechos clínicos. Este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de anormalidades isquêmicas miocárdicas, por meio da CPM, em pacientes hipertensos com DMT2, que apresentavam dor torácica atípica e eletrocardiograma (ECG) de repouso normal ou com distúrbios de repolarização ventricular. Um total de 165 participantes, sendo 50 homens (30,3%) e 115 mulheres (69,7%), com média de idade de $65,6 \pm 6$ anos, foi submetido à CPM utilizando protocolo de dois dias. Os resultados revelaram que 63,0% dos pacientes apresentaram cintilografias com perfusão normal, enquanto 37,0% demonstraram achados compatíveis com isquemia miocárdica. Adicionalmente, um subgrupo da coorte foi submetido ao teste ergométrico (90,9%), que indicou resultados positivos para isquemia em 33,3% dos casos. A concordância entre a CPM e o ECG de esforço foi analisada, revelando correlação moderada ($Kappa = 0,52$; $P < 0,001$). Em pacientes com DMT2 e hipertensão arterial sistêmica que apresentam dor torácica atípica, a CPM evidenciou alterações isquêmicas sugestivas de DAC, auxiliando no rastreamento para a indicação de exames diagnósticos mais invasivos.

Palavras-chave: cintilografia de perfusão miocárdica, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, isquemia miocárdica, angina atípica.

1. Introduction

Atypical chest pain is a frequent manifestation, yet diagnostically challenging, particularly in high-risk patients such as hypertensive individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Unlike typical angina, which follows predictable patterns, atypical chest pain often lacks clear characteristics, making it difficult to differentiate between cardiac and non-cardiac causes¹. This diagnostic ambiguity is exacerbated in diabetic patients, who frequently experience silent ischemia due to autonomic neuropathy, leading to delayed diagnosis and increased cardiovascular morbidity and mortality². The presence of systemic arterial hypertension (SAH) further complicates the clinical scenario, as it accelerates atherosclerosis and increases myocardial oxygen demand, predisposing these patients to ischemic events³.

Coronary artery disease (CAD) is a leading cause of death in T2DM patients, with SAH serving as a significant comorbid factor that amplifies cardiovascular risk⁴. Studies have shown that the prevalence of CAD in diabetic patients is two to four times higher than in the general population, highlighting the need for accurate diagnostic tools to detect ischemia early⁵. Myocardial perfusion scintigraphy (MPS) has emerged as a powerful non-invasive imaging technique, offering high sensitivity and specificity for identifying myocardial ischemia, even in patients with atypical symptoms or inconclusive electrocardiographic findings⁶.

The pathophysiology of CAD in diabetic patients is distinct, characterized by diffuse atherosclerosis, endothelial dysfunction, and microvascular disease, which often result in atypical presentations of ischemia⁷. Hypertensive diabetic patients are particularly vulnerable to these changes, as chronic SAH promotes vascular remodeling and increases myocardial workload, further complicating the clinical picture. Traditional diagnostic methods, such as stress electrocardiography (ECG), may fail to detect ischemia in this population due to the high prevalence of silent ischemia and baseline ECG abnormalities, such as repolarization disturbances⁸. It is important to consider that ischemic non-obstructive coronary artery disease is frequently observed in patients with SAH and T2DM, manifested by typ-

ical or atypical angina and even ischemic alterations in MPS.

Since the most important exams for diagnosing obstructive CAD are coronary CT angiography, which involves contrast infusion, and invasive coronary angiography, it is essential to use non-invasive methods such as MPS or exercise stress test for better patient screening and selection prior to these procedures.

Despite its clinical utility, the application of MPS in hypertensive T2DM patients with atypical chest pain remains underutilized. This gap is partly due to limited awareness of its diagnostic benefits, concerns about radiation exposure, and the lack of standardized protocols for this specific patient population⁹. Furthermore, there is a paucity of large-scale studies evaluating the prevalence of ischemic abnormalities in hypertensive T2DM patients with atypical chest pain and normal resting ECG or repolarization disturbances. This represents a critical knowledge gap, as early detection of ischemia in this high-risk group could significantly improve outcomes through timely intervention¹⁰.

Recent advancements in imaging technology, such as hybrid single-photon emission computed tomography (SPECT/CT) systems, have enhanced the diagnostic accuracy of MPS by integrating anatomical and functional data, providing a more comprehensive assessment of myocardial perfusion¹¹. Additionally, the prognostic value of MPS in diabetic patients has been well documented, with studies demonstrating its ability to identify high-risk individuals who may benefit from revascularization or intensified medical therapy¹².

This study aimed to assess the prevalence of myocardial ischemic abnormalities in hypertensive T2DM patients presenting with atypical chest pain and either normal resting ECG or ventricular repolarization disturbances, through MPS.

2. Methods

According to the guidelines of the Brazilian Diabetes Society and the Brazilian Hypertension Society, the diagnosis of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is primarily based

on glycemic criteria, including fasting plasma glucose, HbA1c, and the oral glucose tolerance test, with particular emphasis on early detection in high-risk individuals. Systemic arterial hypertension (SAH) is diagnosed through consistent blood pressure measurements above 140/90 mmHg in clinical settings, supported by additional methods such as ambulatory blood pressure monitoring or home blood pressure monitoring to confirm the diagnosis and guide management. Both guidelines stress the importance of integrating clinical history, physical examination, and complementary tests to identify metabolic and cardiovascular comorbidities commonly associated with these conditions.

- The study included 165 patients with T2DM who underwent myocardial perfusion scintigraphy (MPS) at rest and under stress, induced either by treadmill exercise testing or pharmacological stress for those unable to perform physical exercise. To be eligible, patients had to present with atypical chest pain, a normal resting electrocardiogram (ECG), or ventricular repolarization abnormalities, along with SAH and age over 40 years.
- Myocardial perfusion imaging was performed using single-photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) with technetium-99m sestamibi (99mTc-MIBI) as the radiotracer. The tracer was administered intravenously at a dose adjusted to the patient's body weight, both at rest and during stress. Stress was induced either by treadmill exercise testing or by pharmacological agents (dipyridamole) for patients with physical limitations or contraindications to exercise. Imaging was conducted using a VARICAM gamma camera (Elscent®) equipped with two detectors in an L-mode configuration (90 degrees). Images were acquired 45 min after radiotracer administration, using standardized parameters: 140 keV photopeak, 20% energy window, 64 x 64 matrix, low-energy high-resolution parallel collimators, and a 180° rotation with 64 steps. Gated SPECT, synchronized with ECG, was employed during stress imaging for selected patients, with an R-R acceptance window of 20%.
- For image processing, an XPERT workstation (APEX 5.0 software, Elscint®) was utilized, complemented by Quantitative Gated SPECT (QGS) software for gated studies. Images were analyzed in paired stress-rest views across short-axis, vertical long-axis, and horizontal long-axis orientations. Additional three-dimensional end-systolic and end-diastolic images, along with polar maps (Bull's Eye),

were generated to enhance diagnostic accuracy. A two-day protocol was followed, with rest imaging performed first, followed by stress imaging, maintaining consistent acquisition parameters throughout.

- Qualitative and quantitative criteria were applied to interpret the scintigraphic findings. Normal myocardium exhibited uniform radiotracer uptake in both stress and rest/redistribution phases, while ischemic myocardium demonstrated reduced uptake during stress with normalization at rest. Fibrotic tissue showed persistently reduced uptake in both phases, whereas viable ischemic tissue displayed partial improvement during redistribution. Quantitative analysis utilized polar maps to quantify perfusion defects based on pixel counts and standard deviations from normal perfusion areas, providing supplementary data to support visual interpretation.
- Exercise treadmill testing (ETT) was conducted using the ramp protocol¹³, with modifications for patients unable to achieve maximal effort due to physical or clinical limitations. Test positivity was defined by specific ECG criteria, including ST-segment depression ≥ 2.0 mm, ST depression > 1.0 mm in the first stage, multi-lead ST changes, persistent ST abnormalities for over 5 min during recovery, maximal workload < 4 METs, abnormal blood pressure response, or ventricular arrhythmias. Pharmacological stress with dipyridamole (0.5 mg/kg intravenously over 4 min) was employed for patients with orthopedic, neurological, or vascular limitations.
- Statistical analyses were performed using PSPP software, with results expressed as mean $\pm$ standard deviation and relative frequency. The Chi-square test was used for proportion comparisons, and the Mann-Whitney test for mean comparisons. The Kappa index assessed agreement between MPS and exercise ECG results. A 95% confidence interval was applied, with statistical significance set at $p < 0.05$.
- Ø The study protocol was approved by the Ethics Committee of Santa Casa de Itabuna, Bahia.

3. Results

The study included 165 patients, comprising 50 men (30.3%) and 115 women (69.7%), with ages ranging from 40 to 75 years and a mean age of 65.6 ± 6.0 years. Men were significantly older than women (67.6 ± 10.0 years vs. 63.2 ± 8.1 years; $P = 0.031$) (Table 1).

Tabela 1 - Demographic data.

Characteristics	Women	Men	Total
Gender	115 (69.7%)	50 (30.3%)	165
Average age (years)	63.2 ± 8.1	67.6 ± 10.0	65.6 ± 6.0
Obesity	26	10	36
Dyslipidemia	50	30	80
Tobacco use	8	6	14
Chronic kidney disease	-	-	-

Of the total cohort, 150 patients (90.9%) underwent exercise stress testing, while pharmacological stress with dipyridamole was used in 15 patients (9.1%). Among those who performed the exercise treadmill test (ETT), 55 patients (33.3%) had negative results, whereas 55 (33.3%) tested positive for myocardial ischemia. Of the 61 individuals who presented with ischemia, 18 (29.5%) exhibited transient ischemia, whereas 43 (70.5%) showed persistent ischemia, with diaphragmatic wall ischemia being the most frequently observed type in the study. Myocardial perfusion scintigraphy (MPS) was performed in all patients, revealing normal perfusion in 104 cases (63.0%) (Figure 1), and ischemia in 61 (37.0%) (Figure 2).

Among the 15 patients who underwent pharmacological stress testing, 4.8% showed evidence of ischemia (Table 2).

Notably, 15.7% of patients with normal exercise ECG results demonstrated ischemia on MPS, highlighting the superior sensitivity of scintigraphy in detecting myocardial ischemia. Of the 50 patients with positive exercise tests, 32

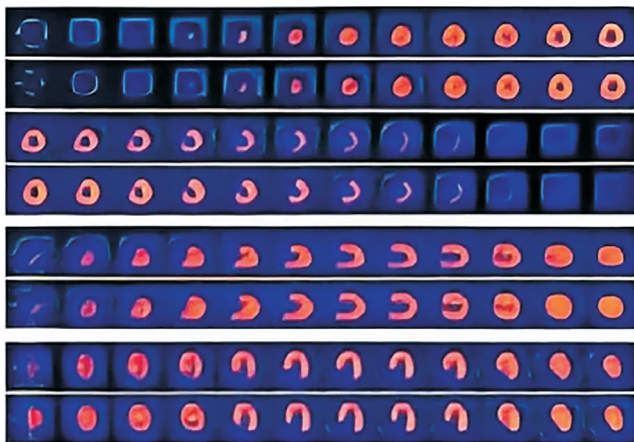
Tabela 2 - Association among MPS, ETT and Pharmacological stress.

	MPS	ETT	Pharmacological stress
Normal	104 (63.0%)	55 (33.3%)	7 (4.2%)
Ischemia	61 (37.0%)	55 (33.3%)	8 (4.8%)
Total	165	110	15

had concordant positive MPS findings, while 18 showed normal perfusion on scintigraphy.

The agreement between MPS and ETT was assessed using the Kappa index, which revealed a moderate correlation between the two tests ($Kappa = 0.52$, $P = 0.0001$). No statistically significant differences were observed in the proportion of abnormal MPS findings between men and women (43.5% vs. 35.2%, $P = 0.53$). Similarly, the prevalence of abnormal ETT results did not differ significantly by gender (37.7% in men vs. 29.2% in women, $P = 0.52$).

Figura 1 - Normal myocardial perfusion scintigraphy.



Source: Study result.

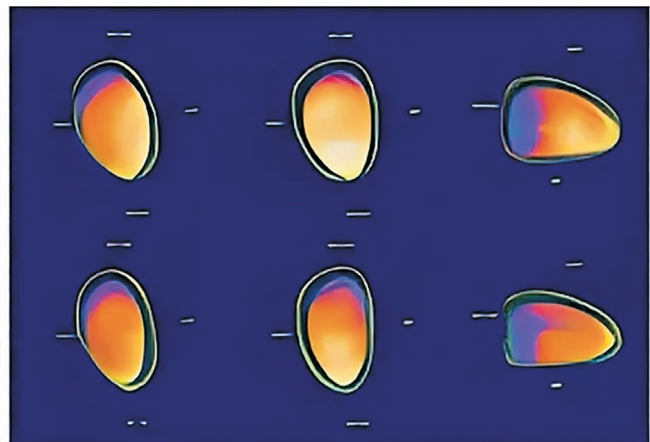
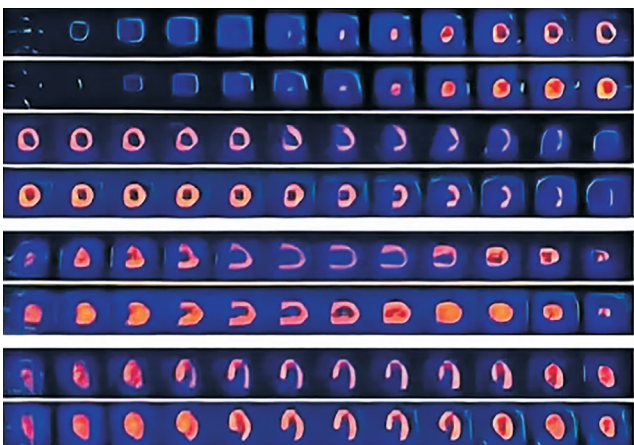
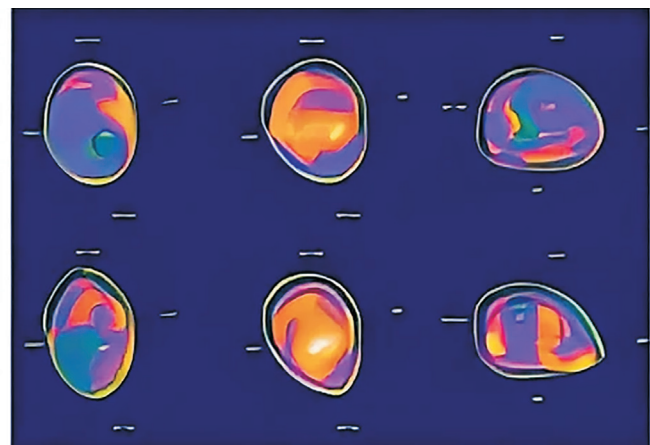


Figura 2 - Anormal myocardial perfusion scintigraphy.



Source: Study result.



4. Discussion

In this study, we investigated the diagnostic utility of MPS in patients with concomitant T2DM and SAH who presented with atypical chest pain, normal baseline ECG, or nonspecific ventricular repolarization abnormalities. Our findings highlight the significant value of MPS in identifying ischemic changes that may otherwise go undetected in this high-risk population, particularly when resting ECG results are inconclusive. By accurately detecting inducible myocardial ischemia, MPS emerges as a reliable and clinically relevant tool for risk stratification and further diagnostic workup. These results underscore the importance of incorporating MPS into the early evaluation of T2DM and SAH patients with atypical angina, guiding appropriate selection for subsequent invasive coronary angiography. Thus, this approach may improve diagnostic accuracy and clinical outcomes by enabling timely intervention in those most likely to benefit.

Ischemia with no obstructive coronary arteries (INOCA) presents a complex clinical challenge, characterized by angina and objective evidence of myocardial ischemia despite the absence of significant coronary artery stenosis¹⁴. The underlying mechanisms are multifactorial, with coronary microvascular dysfunction and epicardial coronary vasospasm predominating, often leading to recurrent symptoms and a heightened risk for adverse cardiovascular outcomes, including heart failure with preserved ejection fraction and major adverse cardiovascular events¹⁵. Diagnostic evaluation relies on advanced invasive and non-invasive modalities to assess coronary flow reserve, microvascular resistance, and vasoreactivity, as conventional angiography frequently fails to reveal the microvascular or functional abnormalities responsible for ischemia. The recognition of INOCA is fundamental, as tailored, mechanism-specific management strategies can improve prognosis and quality of life, yet the condition remains underdiagnosed and undertreated in routine practice¹⁶.

Individuals with T2DM experience higher rates of mortality and complications linked to myocardial infarction when compared to those without diabetes¹⁷. The occurrence of silent myocardial ischemia is notably more common among diabetic patients than in the broader population. Consequently, diabetic individuals with myocardial ischemia often lack the hallmark symptom of typical chest pain, resulting in delays in diagnosis and treatment¹⁸. This atypical clinical manifestation plays a significant role in the increased morbidity and mortality rates seen in this patient group.

CAD continues to be a leading contributor to morbidity and death among individuals with DM. Beyond the elevated risk of mortality inherently associated with diabetes, the presence of cardiovascular disease manifestations exacerbates this risk, doubling the mortality rate. This combination results in an estimated decline in life expectancy of roughly 12 years. Genetic factors also play a significant role as a risk indicator in the link between T2DM and CAD¹⁹. Comprehensive global epidemiological research, particularly the landmark Framingham study, has demon-

strated that the prevalence of CAD is significantly elevated in individuals with diabetes. Specifically, diabetic men exhibit a twofold increase in CAD incidence, while diabetic women experience a threefold rise compared to their non-diabetic counterparts in the general population²⁰. These results underscore the heightened cardiovascular risk associated with diabetes across genders.

Chest pain poses a considerable diagnostic challenge within emergency care settings, necessitating a thorough and meticulous clinical evaluation. The distinctions between “atypical” and “typical” chest pain are often inadequate, as they may fail to account for clinical scenarios unrelated to ischemic events. An innovative framework, which classifies underlying causes into cardiac, potentially cardiac, and likely non-cardiac origins, provides a more holistic and collaborative approach to developing a symptom-driven diagnostic algorithm²¹. Our investigation encompassed hypertensive diabetic patients presenting with atypical chest pain, likely attributable to non-cardiac etiologies.

In diabetic patients, CAD frequently presents without noticeable symptoms, largely due to the presence of autonomic neuropathy. Additionally, a standard twelve-lead resting ECG may appear normal even when CAD has progressed to advanced stages. Consequently, a normal ECG reading, particularly in individuals with T2DM, does not eliminate the possibility of significant CAD. However, it may still reveal subtle indicators of the condition, such as evidence of a prior myocardial infarction or abnormalities in ventricular repolarization^{22,23}. In our investigation, the patient cohort not only included individuals with diabetes and SAH but also those reporting atypical chest pain. This group encompassed patients with both normal ECG and those displaying ventricular repolarization abnormalities, all of whom showed no signs of myocardial ischemia. These findings highlight the complexity of diagnosing CAD in T2DM populations, even in the absence of clear ischemic indicators.

A highly reliable and well-established method for evaluating CAD is the exercise stress test, which boasts high specificity and is endorsed by international clinical guidelines²⁴. This diagnostic tool is particularly valuable for diabetic patients experiencing atypical chest pain, as well as for those with non-cardiac pain but presenting coronary risk factors.²⁵ However, it is important to note that a positive result on an exercise stress test may carry a higher likelihood of being a false positive, especially in women, due to the increased prevalence of vasospastic effects in this demographic compared to men^{26,27}. Additionally, a normal exercise stress test result in diabetic individuals does not entirely rule out the possibility of underlying myocardial ischemia, emphasizing the need for a comprehensive diagnostic approach in this high-risk population²⁸. In our study, ETT was performed on 90.8% of the participants, with 33.3% of these individuals yielding positive results indicative of myocardial ischemia. This highlights the utility of stress testing as a diagnostic tool in identifying ischemic conditions within the studied population.

MPS is a well-established and frequently used non-invasive imaging modality for evaluating CAD, providing both diagnostic and prognostic information. The technique involves the administration of radiopharmaceuticals to assess myocardial blood flow under both stress and rest conditions. This allows for the identification of myocardial ischemia and infarction with high sensitivity and specificity²⁹. Contemporary clinical practice often incorporates hybrid imaging, combining SPECT with coronary computed tomography angiography. This integrated approach, merging functional perfusion data with anatomical coronary vessel information, leads to improved diagnostic performance³⁰. Beyond qualitative assessment, quantitative perfusion analysis, including the calculation of myocardial flow reserve, offers additional prognostic value, particularly in complex CAD presentations such as multivessel disease³¹ are available, MPS remains a clinically relevant tool, supported by substantial evidence from large-scale clinical trials³². It continues to be an important component in the diagnosis and risk stratification of patients with suspected or known CAD. Our research investigated hypertensive patients with T2DM presenting with atypical chest pain. We employed SPECT/CT with 99mTc-MIBI as the radiotracer to evaluate myocardial ischemia, given its established high sensitivity and specificity in diagnosing CAD.

The integration of ETT with MPS represents a highly effective approach for diagnosing myocardial ischemia. Conducting ETT immediately prior to MPS ensures the preservation of physiological stress parameters, such as heart rate, blood pressure, and symptom manifestation, in addition to diagnosing myocardial ischemia, thereby optimizing the alignment between functional and imaging data³³. ETT delivers essential insights into exercise capacity and hemodynamic performance, whereas MPS detects perfusion abnormalities with greater diagnostic accuracy, especially in individuals with intermediate clinical risk or indeterminate ETT outcomes³⁴. In our study, the agreement between MPS and ETT was assessed using the Kappa index, which demonstrated a moderate correlation between the two methods.

Pharmacological stress MPS identifies alterations in coronary flow resulting from arterial obstruction without the necessity of inducing ischemia through physical exertion³⁵. This approach employs pharmacological agents such as vasodilators (e.g., dipyridamole or adenosine) or inotropic agents like dobutamine. The diagnostic rationale for vasodilator use lies in the disparity in blood flow between regions supplied by healthy coronary arteries and those affected by stenosis, making it highly compatible with scintigraphy, which relies on the visualization of flow distribution patterns³⁶. To ensure test efficacy, it is critical to achieve at least a 10% increase in baseline heart rate during pharmacological stress, as this enhances the detection of flow discrepancies³⁷. In our investigation, MPS was conducted using pharmacological stress with dipyridamole as the inducing agent. This approach was selected because certain physical limitations, such as joint-related issues or exercise intolerance, rendered traditional exercise stress

testing impractical or unreliable. Among the fifteen patients who underwent pharmacological stress, eight exhibited positive findings, indicating detectable perfusion abnormalities consistent with ischemic pathology.

A principal limitation of this study lies in the absence of anatomical correlation for patients exhibiting ischemic abnormalities on MPS, as coronary angiography was not systematically performed to confirm or characterize the presence, extent, or severity of coronary artery disease. This omission precludes definitive assessment of whether perfusion defects detected by MPS truly reflect obstructive coronary lesions or are attributable to microvascular dysfunction, balanced ischemia, or other non-atherosclerotic etiologies, particularly relevant in populations with diabetes and hypertension³⁸. Consequently, the diagnostic accuracy and specificity of MPS findings remain uncertain, and the potential for both false-positive and false-negative results cannot be excluded without anatomical validation³⁹. This limitation underscores the need for integrative diagnostic strategies that combine functional imaging with anatomical assessment to optimize risk stratification and clinical decision-making in this high-risk cohort.

In patients with T2DM and SAH presenting with atypical chest pain of likely non-cardiac origin, the strategic incorporation of MPS significantly enhances diagnostic accuracy compared to relying solely on clinical evaluation. MPS, with its ability to identify subtle alterations in myocardial blood flow, uncovers occult ischemic processes, enabling timely interventions and potentially improving long-term cardiovascular outcomes in this high-risk population. This study underscores the value of MPS in refining risk stratification to guide therapeutic strategies, highlighting its role as an essential adjunct in the comprehensive management of these patients. By integrating MPS with clinical assessment, we can obtain a more precise diagnosis and optimize care for individuals with complex comorbidities.

5. Conclusion

In individuals with T2DM and systemic arterial hypertension experiencing atypical chest pain, MPS revealed ischemic alterations indicative of CAD, thereby facilitating the triage process for considering more invasive diagnostic interventions.

References

1. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, *et al.*, 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2023(9):e9-e119.
2. Kaze AD, Fonarow GC, Echouffo-Tcheugui JB. Cardiac autonomic dysfunction and risk of silent myocardial infarction among adults with Type 2 diabetes. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(20):e029814.

3. Bosone D, Fogari R, Ramusino MC, Ghiotto N, Guaschino E, Zoppi A, et al. Ambulatory 24-h ECG monitoring and cardiovascular autonomic assessment for the screening of silent myocardial ischemia in elderly type 2 diabetic hypertensive patients. *Heart Vessels*. 2017;32(5):507-13.
4. Yen FS, Wei JC, Chiu LT, Hsu CC, Hwu CM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease development. *J Transl Med*. 2022;20(1):9.
5. Akyn S, Bölük C. Prevalence of comorbidities in patients with type-2 diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes*. 2020;14(5):431-4.
6. Valenta I, Schindler TH. PET-determined myocardial perfusion and flow in coronary artery disease characterization. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2024;55(2S):S44-S50.
7. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(2):191-204.
8. Harms PP, Elders PPJM, Rutters F, Lissenberg-Witte BI, Tan HL, Beulens JWJ, et al. Longitudinal association of electrocardiogram abnormalities with major adverse cardiac events in people with Type 2 diabetes: the Hoorn Diabetes Care System cohort. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(8):624-33.
9. Baur LH. What is the best myocardial perfusion protocol in diabetic patients? *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24(2):183-4.
10. Liga R, Gimelli A. Detection of ischemia with early myocardial perfusion imaging: you see more if you watch before. *J Nucl Cardiol*. 2017;24(4):1157-60.
11. Özdemir E, Burçak Polat S, Yıldırım N, Türkölmez S, Ersoy R, Durmaz T, et al. Evaluation of silent myocardial ischemia with single-photon emission computed tomography/computed tomography in asymptomatic subjects with diabetes and pre-diabetes. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2016;25(2):70-8.
12. Han D, Rozanski A, Gransar H, Sharir T, Einstein AJ, Fish MB, et al. Myocardial ischemic burden and differences in prognosis among patients with and without diabetes: results from the Multicenter International REFINE SPECT Registry. *Diabetes Care*. 2020;43(2):453-9.
13. Froelicher VF, Myers J. Exercise and the heart. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006.
14. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade. *Circulation*. 2017;135(11):1075-92.
15. Fu B, Wei X, Lin Y, Chen J, Yu D. Pathophysiologic basis and diagnostic approaches for ischemia with non-obstructive coronary arteries: a literature review. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:731059.
16. Hwang D, Park SH, Koo BK. Ischemia with nonobstructive coronary artery disease: concept, assessment, and management. *JACC Asia*. 2023;3(2):169-84.
17. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339(4):229-34.
18. Lee JW, Moon JS, Kang DR, Lee SJ, Son JW, Youn YJ, et al. Clinical impact of atypical chest pain and diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction from prospective KAMIR-NIH registry. *J Clin Med*. 2020;9(2):505.
19. Schmidt AM. Diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(4):558-68.
20. Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(1):45-51.
21. Settelmeier S, Steven S, Post F, Ahrens I, Giannitsis E, Breuckmann F, et al. New categorization of chest pain: noncardiac is in, atypical is out! *Herz*. 2024;49(3):181-4.
22. Gregers MCT, Schou M, Jensen MT, Jensen J, Petrie MC, Vilsbøll T, et al. Diagnostic and prognostic value of the electrocardiogram in stable outpatients with Type 2 diabetes. *Scand Cardiovasc J*. 2022;56(1):256-63.
23. Kittnar O. Electrocardiographic changes in diabetes mellitus. *Physiol Res*. 2015;64(Suppl 5):S559-66.
24. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 exercise testing guidelines). *Circulation*. 2002;106(14):1883-92.
25. Suyama A, Sunagawa K, Hayashida K, Sugimachi M, Todaka K, Nose Y, et al. Random exercise stress test in diagnosing effort angina. *Circulation*. 1988;78(4):825-30.
26. Towashiraporn K, Krittayaphong R, Yindeengam A. Predicting factors for a false positive treadmill exercise stress test. *J Med Assoc Thai*. 2013;96(Suppl 2):S133-8.
27. Adekunle AE, Akintomide AO. Gender differences in the variables of exercise treadmill test in Type 2 diabetes mellitus. *Ann Afr Med*. 2012;11(2):96-102.
28. Sekiya M, Suzuki M, Fujiwara Y, Sumimoto T, Hamada M, Hiwada K. Hemodynamic characteristics of patients with coronary artery disease presenting false-negative exercise stress test. *Angiology*. 1992;43(6):506-11.
29. Notghi A, Low CS. Myocardial perfusion scintigraphy: past, present and future. *Br J Radiol*. 2011;84(Spec Iss 3):S229-36.
30. Kelion AD. Advances in SPECT in evaluating coronary disease. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2014;75(7):372-7.
31. Bailly M, Ribeiro MJ, Angoulvant D. Combining flow and reserve measurement during myocardial perfusion imaging: a new era for myocardial perfusion scintigraphy? *Arch Cardiovasc Dis*. 2021;114(12):818-27.
32. Hueb W. Single photon computed tomography-myocardial perfusion scintigraphy. Diagnostic tool anticipating the disease. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112(2):129.
33. Vacanti LJ, Sposito AC, Séspedes L, Sarpi M, Ramires JA, Bortnick AE. In comparison to the myocardial perfusion scintigraphy, a treadmill stress test is a viable, efficient and cost effective option to predict cardiovascular events in elderly patients. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(5):531-6.
34. Turner DA, Battle WE, Deshmukh H, Colandrea MA, Snyder GJ, Fordham EW, et al. The predictive value of myocardial perfusion scintigraphy after stress in patients without previous myocardial infarction. *J Nucl Med*. 1978;19(3):249-55.
35. Sharedalal P, Gerard P, Jain D. Pharmacological stress myocardial perfusion imaging after an inadequate exercise stress test. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(4):1796-8.
36. Conti A, Mariannini Y, Canuti E, Petrova T, Innocenti F, Zanobetti M, et al. Nuclear scan strategy and outcomes in chest pain patients value of stress testing with dipyridamole or adenosine. *World J Nucl Med*. 2014;13(2):94-101.
37. Schumann CL, Bourque JM. Heart rate response to vasodilator stress: a potential new application for a proven prognostic parameter. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(6):2684-6.
38. Kang X, Berman DS, Lewin H, Miranda R, Erel J, Friedman JD, et al. Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect coro-

nary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am Heart J*. 1999;137(5):949-57.

39. Gimelli A, Liga R, Clemente A, Pisanisi EM, Favilli B, Marzullo P. Appropriate choice of stress modality in patients undergoing myocardial perfusion scintigraphy with a cardiac camera equipped with solid-state detectors: the role

of diabetes mellitus. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(11):1268-75.



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