Além da Pressão Arterial: Revisão Sistemática dos Efeitos das Classes de Anti-Hipertensivos sobre Desfechos Relacionados ao Endotélio e Rigidez Arterial em Adultos com Hipertensão Arterial Sistêmica

Beyond Blood Pressure: A Systematic Review of the Effects of Antihypertensive Drug Classes on Endothelial-Related Outcomes and Arterial Stiffness in Adults with Hypertension

Bruno Augusto Alcova Nogueira,[1] Francisco Antonio Helfenstein Fonseca,[1] Maria Cristina de Oliveira Izar,[1] Rui Manoel dos Santos Póvoa,[1] Henrique Tria Bianco[1]

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),[1] São Paulo, SP – Brasil

Resumo

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) permanece uma das principais causas de morbidade e mortalidade cardiovascular em todo o mundo, e o risco vascular residual pode persistir apesar do tratamento. A disfunção endotelial e a rigidez arterial constituem domínios vasculares clinicamente relevantes, porém distintos, e não devem ser consideradas construtos intercambiáveis.

O objetivo dessa revisão foi avaliar sistematicamente se as principais classes de anti-hipertensivos apresentam efeitos distintos em dois domínios vasculares predefinidos — desfechos relacionados ao endotélio e desfechos de rigidez arterial/hemodinâmica central — em adultos com HAS.

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020. Foram realizadas buscas nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, CENTRAL e LILACS desde o início de sua indexação até abril de 2025. Estudos originais realizados em seres humanos que relataram desfechos vasculares diretos foram elegíveis para a síntese primária. Os desfechos relacionados ao endotélio foram analisados separadamente dos desfechos de rigidez arterial e hemodinâmica central. Em razão da expressiva heterogeneidade clínica e metodológica, os achados foram sintetizados de forma narrativa, primeiramente por domínio vascular e, posteriormente, por classe farmacológica. O protocolo foi registrado retrospectivamente na Open Science Framework sob o DOI 10.17605/OSF.IO/CWA5X.

A síntese primária incluiu 40 estudos originais realizados em seres humanos. Considerando as evidências disponíveis, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRAs) apresentaram os achados favoráveis mais consistentes para a velocidade da onda de pulso (VOP). Regimes selecionados com bloqueadores dos canais de cálcio e estratégias específicas com betabloqueadores também demonstraram efeitos vasculares potencialmente favoráveis em determinados contextos, embora a certeza e a consistência da evidência tenham variado entre os domínios vasculares e os delineamentos dos estudos. Os achados relativos ao índice de aumentação (IAx), à tonometria arterial periférica (TAP) e aos biomarcadores circulantes foram mais heterogêneos e devem ser interpretados com cautela.

As evidências disponíveis sustentam de forma mais consistente achados favoráveis para a VOP com inibidores da ECA e BRAs, enquanto as evidências relativas ao IAx, à TAP, aos biomarcadores circulantes e às terapias combinadas permanecem menos consistentes. Portanto, os desfechos relacionados ao endotélio e os índices de rigidez arterial devem ser interpretados como domínios vasculares distintos, e as evidências atuais não sustentam uma classificação definitiva das classes de anti-hipertensivos.

Palavras-chave

Endotélio Vascular; Rigidez Vascular; Anti-Hipertensivos; Análise de Onda de Pulso; Revisão Sistemática

Correspondência: Bruno Augusto Alcova Nogueira •
Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – Rua José de Magalhães, 340. CEP 04021-001, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: nogueira.bruno21@unifesp.br, fah.fonseca@unifesp.br
Artigo recebido em 07/03/2026, revisado em 27/05/2026, aceito em 29/07/2026
Editor responsável pela revisão: Fernanda Colombo

DOI: https://doi.org/10.36660/abc.20260192

Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) afeta mais de 1,28 bilhão de adultos em todo o mundo e permanece o principal fator de risco modificável para doenças cardiovasculares, sendo responsável por uma proporção substancial das mortes prematuras e da incapacidade.[1-4] Apesar dos benefícios bem estabelecidos da redução da pressão arterial (PA), uma proporção considerável dos pacientes tratados continua a apresentar eventos cardiovasculares mesmo após alcançar as metas de PA recomendadas pelas diretrizes, fenômeno comumente denominado risco cardiovascular residual.[4-10] A persistência desse risco tem despertado interesse crescente por fenótipos vasculares que não são plenamente captados pelas medidas da PA braquial em consultório.

Evidências emergentes sugerem que o dano vascular associado à disfunção endotelial e ao enrijecimento arterial contribui para o risco cardiovascular residual; contudo, esses domínios devem ser conceitualmente diferenciados. A disfunção endotelial caracteriza-se por comprometimento da biodisponibilidade do óxido nítrico, ativação endotelial, sinalização inflamatória e redução da resposta vasodilatadora.[11,12] Em contrapartida, a rigidez arterial reflete alterações estruturais e hemodinâmicas cumulativas da parede arterial e é comumente avaliada por meio da

Figura Central: Além da Pressão Arterial: Revisão Sistemática dos Efeitos das Classes de Anti-Hipertensivos sobre Desfechos Relacionados ao Endotélio e Rigidez Arterial em Adultos com Hipertensão Arterial Sistêmica

Domínios vasculares distintos, porém inter-relacionados

Classes de anti-hipertensivos	Desfechos relacionados ao endotélio DMF | TAP | Biomarcadores circulantes	Desfechos de rigidez arterial e hemodinâmica central VOP | IAx | PA central
1. Inibidores da ECA	Achados favoráveis em estudos selecionados	Achados favoráveis mais consistentes para a VOP
2. BRAs	Achados variáveis; efeitos favoráveis relatados em estudos selecionados	Achados favoráveis mais consistentes para a VOP
3. BCCs	Achados favoráveis em estudos selecionados	Padrão favorável em estudos selecionados
4. Betabloqueadores	Achados heterogêneos entre os diferentes agentes	Heterogeneidade dentro da classe; agentes mais recentes podem apresentar efeitos distintos
5. ARMs	Benefícios potenciais em populações selecionadas de alto risco	Benefícios potenciais em populações selecionadas
6. Diuréticos tiazídicos e semelhantes aos tiazídicos	Achados neutros ou inconsistentes	Achados neutros ou inconsistentes
7. Combinações de inibidor do SRAA com BCC	Achados promissores em estudos selecionados	Perfil promissor; padronização limitada entre os estudos
	Geral: achados heterogêneos entre os desfechos e as classes farmacológicas	**VOP: sinal favorável mais consistente IAx e medidas hemodinâmicas centrais: achados menos consistentes**

Síntese narrativa de 40 estudos originais realizados em seres humanos

Arq Bras Cardiol. 2026; 123(11):e20260192

Os desfechos relacionados ao endotélio e os desfechos de rigidez arterial/hemodinâmica central representam domínios vasculares distintos, porém inter-relacionados, na HAS. A Figura Central resume a síntese narrativa estruturada de 40 estudos originais realizados em seres humanos. Os desfechos relacionados ao endotélio abrangem a resposta endotelial, a reatividade microvascular e os biomarcadores circulantes, enquanto os desfechos de rigidez arterial e hemodinâmica central abrangem a carga arterial pulsátil, a reflexão da onda de pulso, a PA central e o envelhecimento vascular. Os achados favoráveis mais consistentes foram observados para a VOP entre pacientes tratados com inibidores da ECA ou BRAs. Os achados relativos às demais classes farmacológicas e aos outros desfechos vasculares foram mais heterogêneos. Como esses domínios não são intercambiáveis, os efeitos vasculares das classes de anti-hipertensivos devem ser interpretados separadamente por domínio, e as evidências disponíveis não sustentam uma classificação definitiva dessas classes. ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; BCC: bloqueador dos canais de cálcio; BRA: bloqueador dos receptores de angiotensina II; DMF: dilatação mediada pelo fluxo; ECA: enzima conversora de angiotensina; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAx: índice de aumentação; PA: pressão arterial; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TAP: tonometria arterial periférica; VOP: velocidade da onda de pulso.

velocidade da onda de pulso (VOP) aórtica e do índice de aumentação (IAx).[13-25] Embora ambos os domínios sejam clinicamente relevantes, eles não representam medidas intercambiáveis do mesmo construto fisiopatológico (Figura 1).

Diferentes classes de anti-hipertensivos podem exercer efeitos vasculares distintos, além da redução da PA em consultório, por meio de mecanismos anti-inflamatórios, antioxidantes, endoteliais e hemodinâmicos.[8,9,26] Entretanto, ainda não está claro se esses efeitos são consistentes entre os domínios vasculares predefinidos. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRAs) têm sido associados à proteção vascular em diferentes contextos, enquanto os bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs), os antagonistas dos receptores mineralocorticoides (ARMs), os betabloqueadores e as diferentes subclasses de diuréticos parecem apresentar perfis vasculares distintos.[8,9,27-43]

Portanto, esta revisão sistemática não teve como objetivo estabelecer uma hierarquia universal da eficácia anti-hipertensiva, mas determinar se as principais classes de anti-hipertensivos apresentam padrões distintos entre domínios vasculares predefinidos — a saber, desfechos relacionados ao endotélio e desfechos de rigidez arterial/hemodinâmica central — em adultos com HAS.

Métodos

Delineamento e registro do estudo

A revisão empregou uma abordagem estruturada e metodologicamente transparente, em conformidade com as diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020.[44] O protocolo foi registrado retrospectivamente na Open Science Framework sob o DOI 10.17605/OSF.IO/CWA5X.

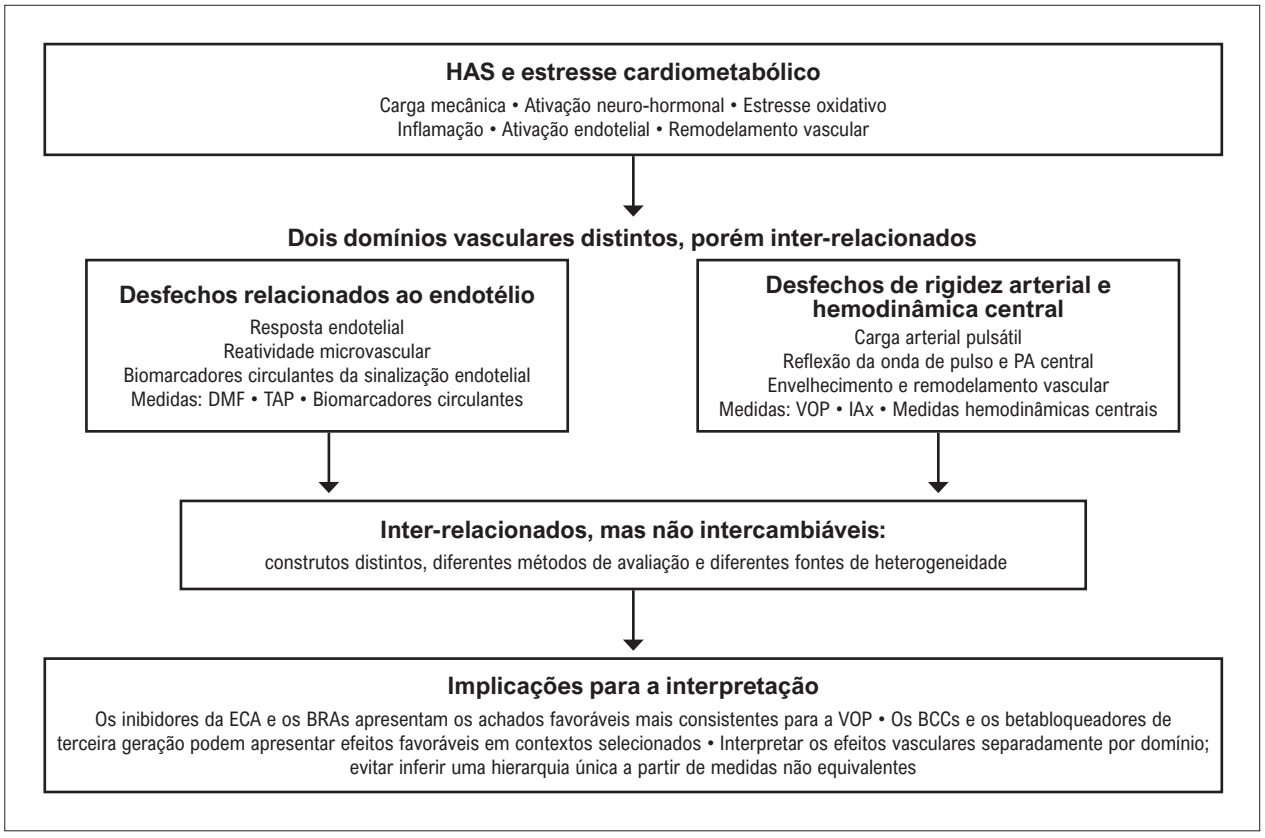

Figura 1 – *Estrutura conceitual dos distintos domínios vasculares na HAS. A lesão vascular relacionada à HAS pode ser compreendida a partir de dois domínios distintos, porém inter-relacionados: os desfechos relacionados ao endotélio e os desfechos de rigidez arterial/hemodinâmica central. Os desfechos relacionados ao endotélio abrangem a resposta endotelial, a reatividade microvascular e as vias de sinalização avaliadas por biomarcadores, sendo comumente mensurados por meio da DMF, da TAP e de biomarcadores circulantes. Os desfechos de rigidez arterial e hemodinâmica central abrangem a carga arterial pulsátil, a reflexão da onda de pulso, a PA central e o envelhecimento vascular, sendo comumente avaliados por meio da VOP, do IAx e de outras medidas hemodinâmicas centrais. Esses domínios são relacionados, mas não intercambiáveis. Portanto, os efeitos vasculares da terapia anti-hipertensiva devem ser interpretados separadamente em cada domínio, em vez de serem combinados em uma única hierarquia inferida. BCC: bloqueador dos canais de cálcio; DMF: dilatação mediada pelo fluxo; ECA: enzima conversora de angiotensina; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAx: índice de aumentação; PA: pressão arterial; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TAP: tonometria arterial periférica; VOP: velocidade da onda de pulso.*

Critérios de elegibilidade

Foram elegíveis estudos que incluíram adultos (≥18 anos) com HAS e avaliaram o tratamento com uma classe estabelecida de anti-hipertensivos, incluindo inibidores da ECA, BRAs, BCCs, betabloqueadores, diuréticos e ARMs, administrados em monoterapia ou terapia combinada. Os comparadores elegíveis incluíram placebo, tratamento ativo, cuidados habituais ou avaliações antes e depois claramente descritas, desde que fossem mensurados desfechos vasculares diretos e que o contexto do estudo permitisse uma interpretação intraestudo significativa.

Para abordar questões conceituais e aumentar a clareza metodológica, os desfechos vasculares foram classificados a priori em dois domínios distintos. Os desfechos relacionados ao endotélio incluíram dilatação mediada pelo fluxo (DMF), tonometria arterial periférica (TAP) e biomarcadores circulantes de inflamação, estresse oxidativo, sinalização do óxido nítrico/L-arginina ou ativação e lesão endotelial. Os desfechos de rigidez arterial e hemodinâmica central incluíram VOP, IAx, PA central e medidas relacionadas à carga arterial pulsátil. Esses domínios foram analisados separadamente e não foram considerados intercambiáveis.

Apenas estudos originais realizados em seres humanos e que relataram desfechos vasculares diretos foram incluídos na síntese primária. Editoriais, revisões narrativas, resumos de congressos com dados insuficientes, relatos de caso, documentos metodológicos ou diretrizes, estudos não realizados em seres humanos e relatos que não abordaram os desfechos vasculares de interesse foram excluídos do conjunto primário de evidências. Revisões sistemáticas e metanálises anteriores foram examinadas para fornecer contexto e identificar outros estudos potencialmente elegíveis, mas não foram incluídas na síntese primária, evitando-se, assim, a duplicação de evidências.

Fontes de informação e estratégia de busca

Foram realizadas buscas abrangentes nas bases PubMed/MEDLINE, Embase, CENTRAL e LILACS desde o início de sua indexação até abril de 2025. As buscas combinaram termos de vocabulário controlado e termos livres relacionados a HAS, terapia anti-hipertensiva, função endotelial, rigidez arterial, VOP, IAx, DMF e TAP. Os operadores booleanos e a sintaxe de busca foram adaptados às exigências de cada base de dados. As estratégias de busca completas e específicas para cada base são apresentadas no Apêndice Suplementar 1. As listas de referências dos relatos elegíveis e dos artigos de revisão relevantes também foram examinadas manualmente para identificar estudos potencialmente elegíveis não recuperados nas buscas nas bases de dados.

Seleção dos estudos

Todos os registros recuperados foram importados para o *software* Rayyan para remoção de duplicatas e triagem. Dois autores da revisão realizaram, de forma independente, a seleção dos estudos em duas etapas sequenciais: i) triagem de títulos e resumos; e ii) avaliação do texto completo dos relatos potencialmente elegíveis. As decisões na etapa de avaliação do texto completo basearam-se nos critérios finais de elegibilidade para estudos originais realizados em seres humanos e que relataram desfechos vasculares diretos. As divergências foram resolvidas por consenso ou, quando necessário, mediante consulta a um terceiro autor da revisão. Os motivos de exclusão após a avaliação do texto completo foram registrados e são apresentados no fluxograma PRISMA.

Extração dos dados

Dois autores extraíram os dados de forma independente, utilizando um formulário padronizado desenvolvido de acordo com as orientações da Cochrane. As variáveis extraídas incluíram primeiro autor, ano de publicação, delineamento do estudo, tamanho da amostra, características da população, intervenção, comparador, duração do tratamento, definições dos desfechos vasculares e principais achados vasculares. Para facilitar a interpretação das avaliações vasculares heterogêneas, variáveis técnicas e metodológicas foram extraídas sempre que disponíveis, incluindo tipo de dispositivo, território vascular, segmento arterial, protocolo de aquisição, dependência do operador, condições pré-teste e correção do IAx pela frequência cardíaca (FC). Os dados relativos aos biomarcadores circulantes foram extraídos e sintetizados de acordo com a via biológica subjacente, em vez de serem agrupados em uma única categoria endotelial indiferenciada.

Avaliação do risco de viés

Dois autores avaliaram independentemente o risco de viés de acordo com o delineamento do estudo. Os ensaios clínicos randomizados (ECRs) foram avaliados por meio da ferramenta Revised Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials, enquanto os estudos observacionais foram avaliados pela Newcastle-Ottawa Scale. Como a síntese primária foi restrita a estudos originais realizados em seres humanos, estudos experimentais não realizados em seres humanos não foram incluídos na síntese principal das evidências.

Síntese dos dados e certeza da evidência

Em razão da expressiva heterogeneidade clínica e metodológica — incluindo diferenças no delineamento dos estudos, nas populações de pacientes, nos regimes farmacológicos, na duração do tratamento, nos territórios vasculares, nos métodos de aquisição, nas definições dos desfechos e nos formatos de apresentação dos resultados —, considerou-se inadequada a realização de uma síntese quantitativa de novo do conjunto global de dados. Portanto, foi realizada uma síntese narrativa estruturada. A síntese foi organizada primeiramente por domínio vascular e, posteriormente, por classe de anti-hipertensivos, com ênfase na consistência, na coerência interpretativa e na relevância clínica dos efeitos vasculares relatados, em vez de em uma classificação quantitativa indireta de medidas de desfecho heterogêneas.

Quando estimativas combinadas de metanálises previamente publicadas foram citadas, elas foram explicitamente identificadas como evidências secundárias utilizadas exclusivamente para contextualizar a consistência ou inconsistência dos achados na literatura, e não como estimativas geradas pela presente revisão. A certeza da evidência para os principais desfechos vasculares foi avaliada por meio da abordagem Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) e classificada como alta, moderada, baixa ou muito baixa.

Resultados

Resultados da busca e seleção dos estudos

As buscas nas bases de dados identificaram 2.760 registros: 1.284 no PubMed/MEDLINE, 892 no Embase, 421 no CENTRAL e 163 na LILACS. Após a remoção de 802 duplicatas, 1.958 registros foram triados por título e resumo, dos quais 287 relatos em texto completo foram avaliados quanto à elegibilidade. Após a aplicação dos critérios finais de elegibilidade para a síntese primária, foram incluídos 40 estudos originais realizados em seres humanos (Figura 2). Os motivos mais frequentes de exclusão foram a ausência de desfechos vasculares mensurados diretamente, o delineamento secundário ou contextual e o não atendimento aos critérios finais de elegibilidade para a síntese primária.

As características dos 40 estudos originais realizados em seres humanos incluídos na síntese primária final estão resumidas na Tabela 1 e detalhadas em nível de estudo na Tabela Suplementar S1.

A avaliação do risco de viés indicou que a maioria dos ECRs apresentou algumas preocupações, enquanto os estudos observacionais apresentaram qualidade metodológica predominantemente moderada a boa (Tabela 2).

Inibidores da enzima conversora de angiotensina

Os inibidores da ECA apresentaram os achados favoráveis mais consistentes para a VOP no conjunto final de evidências

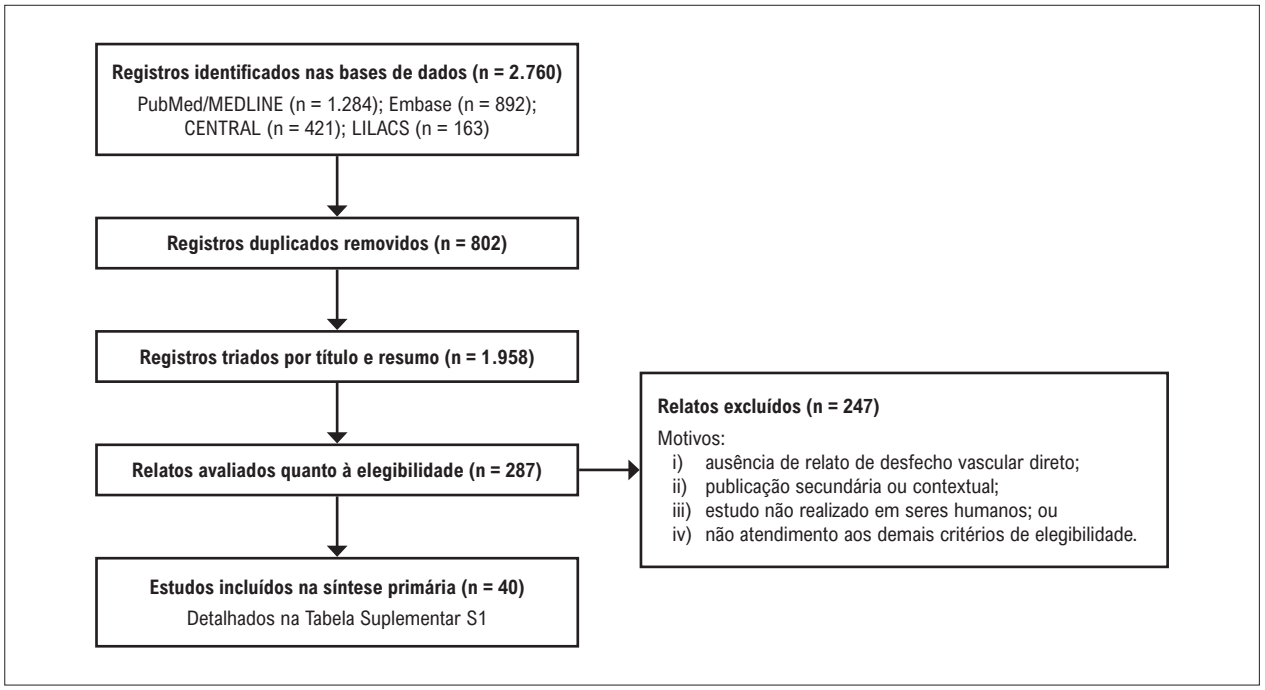

Figura 2 – *Fluxograma de seleção dos estudos segundo o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020. O fluxograma resume as etapas de identificação, triagem, avaliação da elegibilidade e inclusão final dos estudos na síntese primária. Os 40 estudos originais realizados em seres humanos incluídos são detalhados na Tabela Suplementar S1.*

em seres humanos, enquanto os achados relativos ao IAx e aos desfechos relacionados ao endotélio foram menos consistentes.[27,29,45] No PERTINENT,[27] um subestudo do ensaio EUROPA,[28] o perindopril melhorou medidas relacionadas ao endotélio e foi associado ao aumento da biodisponibilidade do óxido nítrico e à redução dos níveis de marcadores de ativação endotelial. A quinapril também melhorou a disfunção vasomotora endotelial em pacientes com doença arterial coronariana no estudo TREND.[29] De modo geral, os achados mais consistentes associados aos inibidores da ECA envolveram desfechos de rigidez arterial, e não os desfechos relacionados ao endotélio considerados em conjunto.

Antagonistas dos receptores mineralocorticoides

Os ARMs, como espironolactona, eplerenona e finerenona, foram associados a achados vasculares favoráveis em pacientes com HAS resistente, aldosteronismo primário, insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ou doença renal diabética.[30-33,46-49] Entretanto, o conjunto de evidências foi menor e mais heterogêneo do que aquele disponível para inibidores da ECA ou BRAs, e os desfechos relatados variaram entre medidas relacionadas ao endotélio e parâmetros de rigidez arterial. Portanto, esses achados devem ser interpretados como específicos da população e do contexto, e não como evidência de benefício vascular uniforme de toda a classe.

Diuréticos

Os diuréticos tiazídicos convencionais, particularmente a hidroclorotiazida, apresentaram, em geral, efeitos vasculares neutros nos estudos disponíveis.[34,35,50] Os regimes com diuréticos semelhantes aos tiazídicos apresentaram achados mais favoráveis em alguns estudos, sobretudo quando combinados à inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Entretanto, as evidências permaneceram limitadas, dependentes do regime terapêutico e menos consistentes do que aquelas disponíveis para inibidores da ECA ou BRAs.

Betabloqueadores

As evidências relativas aos betabloqueadores foram mais limitadas e heterogêneas do que aquelas relativas às terapias baseadas no SRAA. Evidências comparativas derivadas principalmente de regimes à base de atenolol nos estudos LIFE,[40] ASCOT[41] e CAFE[42] sugeriram perfis hemodinâmicos centrais menos favoráveis. Entretanto, os dados disponíveis não sustentaram conclusões definitivas para toda a classe quanto aos agentes mais recentes. Como contexto, os betabloqueadores convencionais têm sido associados, em metanálises, a maior risco de diabetes,[51] e seus benefícios clínicos permanecem estabelecidos em contextos específicos, como a fase pós-infarto[52] e a insuficiência cardíaca,[53] embora o papel da classe após o infarto, em pacientes sem redução da fração de ejeção ou insuficiência cardíaca, venha sendo reavaliado.[54] Isso reforça a cautela ao generalizar os efeitos vasculares para toda a classe dos betabloqueadores.

Bloqueadores dos canais de cálcio

Os BCCs di-hidropiridínicos, particularmente a anlodipina, foram associados a efeitos favoráveis

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos na síntese primária final das evidências em seres humanos, segundo a classe de anti-hipertensivos

Classe farmacológica	Base de evidências predominante	Principais contextos clínicos/populações	Principais desfechos vasculares relatados	Padrão geral na síntese revisada
Inibidores da ECA	ECRs e estudos observacionais	HAS essencial, doença arterial coronariana e populações mistas com alto risco cardiovascular	VOP, IAx, DMF e marcadores de ativação endotelial	Padrão favorável mais consistente para a VOP; os achados relacionados ao endotélio foram, em geral, favoráveis, porém mais heterogêneos
BRAs	ECRs e estudos observacionais	HAS essencial, HAS em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e populações com perfis de risco metabólico ou inflamatório	VOP, IAx, DMF e biomarcadores inflamatórios e endoteliais	Padrão favorável mais consistente para a VOP entre as classes que não incluíram inibidores da ECA; achados contextuais favoráveis para o IAx; os efeitos relacionados ao endotélio variaram entre os métodos de avaliação
BCCs	ECRs e estudos clínicos comparativos	HAS essencial, estudos de avaliação da hemodinâmica central e coortes submetidas à terapia combinada	VOP, PA central, IAx e DMF	Padrão favorável para a rigidez arterial e a hemodinâmica central em estudos selecionados; benefícios relacionados ao endotélio foram relatados em alguns ensaios, mas não foram consistentes em todos os desfechos
Betabloqueadores (agentes convencionais e de terceira geração)	ECRs e estudos observacionais	HAS essencial e ensaios comparativos de regimes com betabloqueadores versus regimes à base de anlodipina ou de inibidores do SRAA	Hemodinâmica central, VOP e respostas vasodilatadoras relacionadas ao endotélio	Os achados variaram dentro da classe; os betabloqueadores de terceira geração apresentaram achados endoteliais e hemodinâmicos mais favoráveis do que os agentes convencionais
ARMs	Pequenos estudos randomizados e observacionais	HAS resistente, aldosteronismo primário, doença renal diabética e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada	TAP, VOP e desfechos relacionados ao endotélio	Efeitos vasculares potencialmente favoráveis em populações selecionadas de alto risco; entretanto, a base de evidências foi menor e mais heterogênea
Diuréticos tiazídicos convencionais	Estudos clínicos comparativos e observacionais	HAS essencial e terapia combinada de base	VOP e medidas relacionadas ao endotélio	Efeitos vasculares geralmente neutros ou inconsistentes quando avaliados como efeito isolado da classe
Diuréticos semelhantes aos tiazídicos	Pequenos estudos clínicos, frequentemente com avaliação de regimes combinados	HAS essencial e regimes de terapia combinada	VOP e medidas relacionadas ao endotélio	Achados mais favoráveis do que aqueles observados com os tiazídicos convencionais em alguns regimes, sobretudo quando combinados à inibição do SRAA; entretanto, as evidências permaneceram limitadas
Terapia combinada com inibidor do SRAA e BCC	Estudos clínicos comparativos	HAS associada a risco cardiovascular moderado a alto, HAS em indivíduos com sobrepeso ou obesidade e coortes com angina ou disfunção vascular	VOP, IAx e desfechos relacionados ao endotélio	Padrão mais favorável entre as terapias combinadas em diversos estudos, particularmente quanto aos desfechos de rigidez arterial; entretanto, as evidências comparativas diretas e padronizadas permaneceram limitadas

Esta tabela resume a síntese primária final das evidências em seres humanos, na qual os desfechos relacionados ao endotélio e os desfechos de rigidez arterial/hemodinâmica central foram interpretados como domínios vasculares distintos. ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; BCC: bloqueador dos canais de cálcio; BRA: bloqueador dos receptores de angiotensina II; DMF: dilatação mediada pelo fluxo; ECA: enzima conversora de angiotensina; ECR: ensaio clínico randomizado; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAx: índice de aumentação; PA: pressão arterial; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TAP: tonometria arterial periférica; VOP: velocidade da onda de pulso.

Tabela 2 – Resumo da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos na síntese primária final das evidências em seres humanos

Delineamento do estudo	Ferramenta de avaliação do risco de viés	Padrão geral de julgamento	Principais limitações recorrentes	Implicações para a interpretação
ECRs	RoB 2	Uma minoria dos estudos foi considerada de baixo risco de viés; a maioria apresentou algumas preocupações, e uma pequena proporção foi considerada de alto risco	Relato incompleto da ocultação da alocação, informações limitadas sobre o cegamento, períodos curtos de acompanhamento em alguns ensaios e heterogeneidade na apresentação dos resultados específicos para cada desfecho	As evidências provenientes de ECRs sustentam diversos sinais vasculares favoráveis, particularmente quanto à VOP; entretanto, a certeza da evidência varia entre os domínios de desfechos, e a comparabilidade direta entre os estudos é limitada
Estudos observacionais	NOS	Os estudos apresentaram qualidade metodológica predominantemente moderada a boa	Confundimento residual, viés de seleção, grupos comparadores não uniformes e inconsistências na aquisição e apresentação dos desfechos	Os achados observacionais são clinicamente informativos e geradores de hipóteses, mas não devem ser considerados equivalentes às evidências provenientes de estudos comparativos randomizados

A tabela exclui estudos em animais e evidências secundárias da apresentação principal do risco de viés, em conformidade com a síntese primária final, restrita a estudos originais realizados em seres humanos. A Tabela Suplementar S1 apresenta uma descrição detalhada, em nível de estudo, da base final de evidências. ECR: ensaio clínico randomizado; NOS: Newcastle-Ottawa Scale; RoB 2: Revised Cochrane Risk-of-Bias Tool for Randomized Trials; VOP: velocidade da onda de pulso.

sobre a hemodinâmica central, a VOP e algumas medidas relacionadas ao endotélio em diversos estudos clínicos.[38,41,42,55] Os dados dos estudos CAFE[42] e ASCOT[41] sustentam a relevância dos desfechos de PA central e rigidez arterial ao comparar estratégias à base de anlodipina com regimes convencionais de betabloqueadores. Entretanto, a magnitude e a consistência desses benefícios variaram de acordo com o desfecho vascular avaliado. O sinal mais consistente associado aos BCCs envolveu medidas de hemodinâmica central e rigidez arterial, e não os desfechos relacionados ao endotélio considerados de forma ampla.

Bloqueadores dos receptores de angiotensina II

Os achados relativos aos BRAs foram amplamente comparáveis aos observados com os inibidores da ECA quanto à VOP, representando o padrão favorável mais consistente entre as classes que não incluíram inibidores da ECA na síntese final.[36,40,43] Evidências secundárias utilizadas para contextualização sugeriram efeitos potencialmente favoráveis sobre o IAx. Entretanto, essas estimativas não foram geradas pela presente revisão e não devem receber maior peso do que as evidências primárias em seres humanos incluídas.[56]

Terapia combinada

Regimes combinados contendo um inibidor do SRAA e um BCC foram associados a padrões vasculares favoráveis em vários dos estudos incluídos.[38,41-43] Entretanto, as evidências disponíveis apresentaram padronização insuficiente e foram muito limitadas para sustentar conclusões comparativas definitivas entre diferentes estratégias de combinação.

Padrão geral das evidências

De modo geral, a síntese final indicou padrões vasculares recorrentes, porém específicos de cada desfecho, em vez de uma classificação única e definitiva das classes de anti-hipertensivos. Os efeitos observados nos domínios vasculares predefinidos estão resumidos na Tabela 3, enquanto a Figura Central apresenta uma visão integrada dos achados por classe farmacológica. Os desfechos de rigidez arterial, particularmente a VOP, foram relatados de forma mais consistente do que os desfechos relacionados ao endotélio, enquanto os achados baseados no IAx, na TAP e em biomarcadores circulantes apresentaram maior heterogeneidade metodológica e interpretativa.

As avaliações da certeza da evidência pelo GRADE para os principais desfechos vasculares são apresentadas na Tabela 4.

Discussão

Esta revisão sistemática sugere que as classes de anti-hipertensivos podem diferir quanto aos efeitos sobre parâmetros vasculares específicos, além da redução da PA braquial; entretanto, esses achados exigem interpretação conceitual e metodológica cuidadosa. Um princípio central desta revisão foi a distinção entre desfechos relacionados ao endotélio e desfechos de rigidez arterial/hemodinâmica central, pois essas medidas captam aspectos sobrepostos, mas não equivalentes, da biologia vascular.[22,25]

No conjunto final de evidências em seres humanos, os inibidores da ECA e os BRAs apresentaram os achados favoráveis mais consistentes para a VOP. Regimes

Tabela 3 – Efeitos das classes de anti-hipertensivos nos domínios vasculares predefinidos

Classe farmacológica	Desfechos relacionados ao endotélio*	Rigidez arterial (VOP)	IAx/hemodinâmica central	Interpretação geral no manuscrito revisado	Certeza geral da evidência
Inibidores da ECA	Achados favoráveis em estudos selecionados, incluindo melhora da ativação endotelial e das vias relacionadas ao óxido nítrico	Padrão favorável mais consistente	Achados menos consistentes do que aqueles relativos à VOP	As evidências mais robustas referem-se à melhora da rigidez arterial; os achados relacionados ao endotélio são favoráveis, porém menos consistentes	Maior para a VOP; menor para os desfechos relacionados ao endotélio
BRAs	Achados favoráveis em estudos selecionados, com sinais relacionados a biomarcadores e ao endotélio relatados em alguns ensaios	Padrão favorável mais consistente	Achados contextuais favoráveis em algumas análises	Evidências robustas sustentam a melhora da VOP; os achados relativos ao IAx são promissores, mas devem ser interpretados com cautela	Maior para a VOP; contextual e heterogênea para o IAx
BCCs	Achados favoráveis em estudos selecionados, particularmente naqueles que avaliaram regimes à base de anlodipina	Achados favoráveis em diversos estudos	Efeitos favoráveis sobre a hemodinâmica central em alguns ensaios	Os benefícios parecem depender do desfecho avaliado; o sinal mais consistente refere-se à hemodinâmica central e à rigidez arterial, e não a um único construto vascular unificado	Moderada
Betabloqueadores de terceira geração	Achados favoráveis mediados pelo óxido nítrico e relacionados ao endotélio em estudos selecionados	Padrão favorável limitado a modesto	Achados mais favoráveis do que aqueles observados com betabloqueadores convencionais em determinados contextos	Os achados não devem ser generalizados para toda a classe dos betabloqueadores	Baixa a moderada
Betabloqueadores convencionais	Achados neutros ou inconsistentes	Achados neutros ou menos favoráveis	Padrão hemodinâmico central menos favorável em estudos comparativos	Ausência de perfil vascular favorável consistente além da redução da PA	Baixa a moderada
ARMs	Achados favoráveis em populações selecionadas de alto risco	Achados potencialmente favoráveis	Achados limitados e heterogêneos	Benefícios vasculares específicos para determinadas populações são plausíveis, mas a base de evidências é menor e menos padronizada	Baixa a moderada
Diuréticos tiazídicos convencionais	Achados geralmente neutros	Achados neutros ou inconsistentes	Achados neutros	Ausência de evidências consistentes de benefício vascular de toda a classe além da redução da PA	Baixa

Diuréticos semelhantes aos tiazídicos	Alguns achados favoráveis, particularmente com regimes combinados	Achados potencialmente favoráveis com regimes selecionados	Evidências limitadas	Os achados parecem mais favoráveis do que aqueles observados com os tiazídicos convencionais, mas permanecem dependentes do regime terapêutico	Baixa a moderada
Combinação de inibidor do SRAA com BCC	Achados favoráveis em diversos estudos	Padrão mais favorável entre os regimes combinados	Achados favoráveis em alguns contextos comparativos	Estratégia promissora para melhorar a rigidez arterial e o perfil vascular mais amplo; entretanto, as evidências provenientes de comparações diretas padronizadas permanecem limitadas	Moderada

**Os desfechos relacionados ao endotélio incluem DMF, TAP e biomarcadores circulantes de inflamação, estresse oxidativo, sinalização do óxido nítrico/L-arginina ou ativação e lesão endotelial. As direções dos efeitos apresentadas nesta tabela refletem a síntese narrativa estruturada final e não devem ser interpretadas como uma classificação quantitativa definitiva das classes farmacológicas. ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; BCC: bloqueador dos canais de cálcio; BRA: bloqueador dos receptores de angiotensina II; DMF: dilatação mediada pelo fluxo; ECA: enzima conversora de angiotensina; IAx: índice de aumentação; PA: pressão arterial; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TAP: tonometria arterial periférica; VOP: velocidade da onda de pulso.*

Tabela 4 – Certeza da evidência pelo GRADE para os principais desfechos incluídos na síntese primária final

Desfecho	Comparação/intervenção	Síntese das evidências	Certeza da evidência	Principais motivos para rebaixamento ou cautela na interpretação
Melhora da VOP	Inibidores da ECA versus controle ou valores basais	Padrão favorável mais consistente para a VOP no conjunto primário de evidências em seres humanos	Moderada	Rebaixada em razão do risco de viés nos estudos contribuintes e da comparabilidade direta limitada entre métodos heterogêneos de avaliação vascular, embora a consistência tenha sido maior para a VOP
Melhora da VOP	BRAs versus controle ou valores basais	Padrão favorável mais consistente para a VOP no conjunto primário de evidências em seres humanos	Moderada	Rebaixada em razão do risco de viés e da evidência indireta decorrente das diferenças entre os contextos dos estudos e as definições dos desfechos, apesar dos achados favoráveis recorrentes para a VOP
Melhora da rigidez arterial/hemodinâmica central	BCCs versus regimes comparadores	Diversos estudos sustentaram efeitos favoráveis sobre a hemodinâmica central e a rigidez arterial, particularmente com regimes à base de anlodipina	Moderada	Rebaixada em razão da inconsistência entre os desfechos e da ausência de uniformidade nos métodos de mensuração vascular

Benefícios relacionados ao endotélio	Betabloqueadores de terceira geração versus comparadores convencionais ou valores basais	Estudos selecionados sugeriram efeitos vasodilatadores e relacionados ao endotélio favoráveis	Baixa a moderada	Rebaixada em razão dos pequenos tamanhos amostrais, da heterogeneidade metodológica e da evidência indireta relacionada a agentes específicos, e não a toda a classe
Benefícios vasculares em populações selecionadas de alto risco	ARMs versus comparador	Efeitos potencialmente favoráveis sobre os desfechos relacionados ao endotélio e à rigidez arterial na HAS resistente e em contextos clínicos relacionados	Baixa a moderada	Rebaixada em razão do pequeno tamanho das populações estudadas, da heterogeneidade populacional e da imprecisão
Benefícios vasculares integrados dos regimes combinados	Inibidor do SRAA mais BCC versus monoterapia ou regimes alternativos	Diversos estudos sugeriram efeitos favoráveis sobre a rigidez arterial e o perfil vascular mais amplo	Moderada	Rebaixada em razão das evidências diretas limitadas provenientes de comparações padronizadas entre tratamentos e da heterogeneidade entre os desfechos
Melhora do IAx	Diferentes classes farmacológicas, particularmente regimes à base de BRAs	Achados favoráveis foram relatados em estudos selecionados e em evidências secundárias utilizadas para contextualização	Baixa	Rebaixada em razão da inconsistência, da evidência indireta, da variabilidade dos métodos de aquisição e da dependência parcial de evidências secundárias
Achados relativos à TAP e aos biomarcadores circulantes	Diferentes classes farmacológicas	Os achados foram heterogêneos e biologicamente diversos; portanto, não se considerou apropriada a obtenção de um único efeito-resumo	Baixa a muito baixa	Rebaixada em razão da evidência indireta, da inconsistência, da não equivalência dos desfechos e da variabilidade metodológica

ARM: antagonista do receptor mineralocorticoide; BCC: bloqueador dos canais de cálcio; BRA: bloqueador dos receptores de angiotensina II; ECA: enzima conversora de angiotensina; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAx: índice de aumentação; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TAP: tonometria arterial periférica; VOP: velocidade da onda de pulso.

selecionados com BCCs e dados limitados e específicos para determinados betabloqueadores também sugeriram efeitos vasculares potencialmente favoráveis em contextos específicos.[27-29,36,38,40-43] Entretanto, os achados não foram consistentes entre os desfechos, e as evidências relativas ao IAx, à TAP e aos biomarcadores circulantes foram substancialmente mais heterogêneas. Portanto, a presente revisão não sustenta uma hierarquia definitiva de eficácia vascular entre as classes de anti-hipertensivos.

A restrição da síntese primária a estudos originais realizados em seres humanos permitiu a avaliação direta das evidências subjacentes e evitou a duplicação de achados provenientes de revisões secundárias e metanálises. Essa literatura secundária permaneceu útil para contextualizar os resultados, mas não foi utilizada como substituta da avaliação dos estudos primários incluídos.[56,57]

Diversos fatores metodológicos podem explicar a heterogeneidade observada. A DMF reflete a resposta endotelial das artérias de condução e é altamente dependente do protocolo, enquanto a TAP avalia a reatividade microvascular periférica e não equivale à DMF.[58] Os biomarcadores circulantes podem refletir inflamação, estresse oxidativo, sinalização do óxido nítrico ou ativação e lesão endotelial, mas não constituem marcadores substitutos intercambiáveis da função endotelial.[11,12,22,25] De modo semelhante, a VOP e o IAx representam construtos hemodinâmicos relacionados, porém distintos, e são influenciados pelo território vascular examinado, pelo método de aquisição e pela FC.[9,13-18,59]

A heterogeneidade não se limitou às técnicas de mensuração. Os estudos incluídos também diferiram quanto às características das populações, ao tratamento de base, à intensidade do tratamento, à duração do acompanhamento,

aos grupos comparadores e às definições dos desfechos. Em razão dessas diferenças, uma síntese narrativa estruturada mostrou-se metodologicamente mais apropriada do que uma metanálise de novo do conjunto global de dados.

As interpretações mecanísticas devem ser proporcionais à robustez das evidências subjacentes. Embora alguns estudos sugiram que determinados agentes anti-hipertensivos possam exercer efeitos vasculares favoráveis por meio de mecanismos anti-inflamatórios, antioxidantes, mediados pelo óxido nítrico ou hemodinâmicos, as evidências disponíveis não sustentam afirmações causais amplas de que esses efeitos sejam inteiramente independentes da redução da PA.[8,9,58]

Do ponto de vista clínico, esses achados sustentam uma interpretação mais matizada dos efeitos vasculares da terapia anti-hipertensiva. As pesquisas disponíveis são insuficientes para justificar a classificação rotineira dos tratamentos exclusivamente com base na fenotipagem vascular. Em vez disso, os desfechos vasculares podem fornecer informações complementares, sobretudo em pacientes com evidências de lesão vascular ou aumento da carga pulsátil. Futuros ensaios comparativos devem padronizar prospectivamente as mensurações vasculares e avaliar os desfechos relacionados ao endotélio e a rigidez arterial como desfechos distintos.[4,5,9]

Esta revisão apresenta diversas limitações. O protocolo foi registrado retrospectivamente, as evidências disponíveis foram heterogêneas quanto ao delineamento e à apresentação dos resultados, e alguns domínios de desfechos foram fundamentados por estudos relativamente pequenos ou com limitações metodológicas. Além disso, a síntese primária foi restrita aos estudos que atenderam aos critérios finais de elegibilidade para estudos em seres humanos, enquanto fontes epidemiológicas, metodológicas e secundárias foram mantidas apenas para fornecer contexto. Embora essa abordagem tenha assegurado a consistência entre o fluxograma PRISMA, a Tabela Suplementar S1 e a síntese narrativa, ela também destaca a importância da classificação rigorosa das evidências em revisões de desfechos vasculares complexos. Por fim, a maioria dos dados disponíveis foi proveniente de populações ocidentais, o que pode limitar a generalização dos achados para populações e contextos mais diversos.[7]

Conclusão

As evidências disponíveis sugerem diferenças recorrentes entre as classes quanto aos desfechos vasculares, além do controle da PA braquial, sendo o sinal favorável mais consistente observado para a VOP entre pacientes tratados com inibidores da ECA ou BRAs.

Entretanto, os desfechos relacionados ao endotélio e os índices de rigidez arterial/hemodinâmica central representam domínios vasculares distintos. A heterogeneidade nas definições dos desfechos, nos métodos de mensuração, nas populações estudadas e nos regimes terapêuticos impede uma classificação definitiva das classes de anti-hipertensivos.

Estudos futuros devem utilizar protocolos padronizados de avaliação vascular, distinguir prospectivamente os desfechos relacionados ao endotélio daqueles de rigidez arterial e priorizar delineamentos comparativos diretos com acompanhamento adequado. Esses esforços são necessários para determinar se os diferentes efeitos vasculares podem fundamentar uma estratificação terapêutica clinicamente significativa na HAS.[4,5,9]

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Nogueira BNA, Fonseca FAH, Izar MC; Obtenção de dados e Análise estatística: Nogueira BNA, Fonseca FAH, Bianco HT; Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo; intelectual importante: Nogueira BNA, Fonseca FAH, Izar MC, Póvoa RMS, Bianco HT; Redação do manuscrito: Nogueira BNA, Fonseca FAH.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Uso de Inteligência Artificial

Os autores não utilizaram ferramentas de inteligência artificial no desenvolvimento deste trabalho.

Disponibilidade de Dados

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no manuscrito.

Referências

1. GBD 2021 Demographics Collaborators. Global Age-Sex-Specific Mortality, Life Expectancy, and Population Estimates in 204 Countries and Territories and 811 Subnational Locations, 1950-2021, and the Impact of the COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Demographic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet. 2024;403(10440):1989-2056. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00476-8.
2. Tzoulaki I, Elliott P, Kontis V, Ezzati M. Worldwide Exposures to Cardiovascular Risk Factors and Associated Health Effects: Current Knowledge and Data Gaps. Circulation. 2016;133(23):2314-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.008718.
3. World Health Organization. The Top 10 Causes of death [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2026 Oct 02]. Available from:

https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.

4. 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: 10.1093/eurheartj/ehae178.

5. Blacher J, Evans A, Arveiler D, Amouyel P, Ferrières J, Bingham A, et al. Residual Cardiovascular Risk in Treated Hypertension and Hyperlipidaemia: The PRIME Study. J Hum Hypertens. 2010;24(1):19-26. doi: 10.1038/jhh.2009.34.

6. Ezzati M, Riboli E. Behavioral and Dietary Risk Factors for Noncommunicable Diseases. N Engl J Med. 2013;369(10):954-64. doi: 10.1056/NEJMra1203528.

7. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune A Neto, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol. 2017;109(2 Supl 1):1-76. doi: 10.5935/abc.20170121.

8. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, et al. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes: Part II: Clinical Trial Evidence (Acute Coronary Syndromes Through Renal Disease) and Future Directions. Circulation. 2006;114(25):2871-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655761.

9. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;74(9):1237-63. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.012.

10. Vanhoutte PM. The Endothelium--Modulator of Vascular Smooth-Muscle Tone. N Engl J Med. 1988;319(8):512-3. doi: 10.1056/NEJM198808253190809.

11. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial Dysfunction and Vascular Disease - A 30th Anniversary Update. Acta Physiol. 2017;219(1):22-96. doi: 10.1111/apha.12646.

12. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert Consensus Document on Arterial Stiffness: Methodological Issues and Clinical Applications. Eur Heart J. 2006;27(21):2588-605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254.

13. Gibbons GH, Dzau VJ. The Emerging Concept of Vascular Remodeling. N Engl J Med. 1994;330(20):1431-8. doi: 10.1056/NEJM199405193302008.

14. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of Aortic Stiffness on Survival in End-Stage Renal Disease. Circulation. 1999;99(18):2434-9. doi: 10.1161/01.cir.99.18.2434.

15. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic Stiffness is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. Hypertension. 2001;37(5):1236-41. doi: 10.1161/01.hyp.37.5.1236.

16. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic Stiffness is an Independent Predictor of Fatal Stroke in Essential Hypertension. Stroke. 2003;34(5):1203-6. doi: 10.1161/01.STR.0000065428.03209.64.

17. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic Stiffness is an Independent Predictor of Primary Coronary Events in Hypertensive Patients: A Longitudinal Study. Hypertension. 2002;39(1):10-5. doi: 10.1161/hy0102.099031.

18. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, et al. Diabetes Mellitus, Aortic Stiffness, and Cardiovascular Mortality in End-Stage Renal Disease. J Am Soc Nephrol. 2001;12(10):2117-24. doi: 10.1681/ASN.V12102117.

19. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Aortic Pulse Wave Velocity Index and Mortality in End-Stage Renal Disease. Kidney Int. 2003;63(5):1852-60. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00932.x.

20. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic Pulse-Wave Velocity and its Relationship to Mortality in Diabetes and Glucose Intolerance: An Integrated Index of Vascular Function? Circulation. 2002;106(16):2085-90. doi: 10.1161/01.cir.0000033824.02722.f7.

21. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality with Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;55(13):1318-27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.

22. Matsuoka O, Otsuka K, Murakami S, Hotta N, Yamanaka G, Kubo Y, et al. Arterial Stiffness Independently Predicts Cardiovascular Events in an Elderly Community -- Longitudinal Investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) Study. Biomed Pharmacother. 2005;59(Suppl 1):S40-4. doi: 10.1016/s0753-3322(05)80008-3.

23. Gosse P, Lasserre R, Minifié C, Lemetayer P, Clementy J. Arterial Stiffness Evaluated by Measurement of the QKD Interval is an Independent Predictor of Cardiovascular Events. Am J Hypertens. 2005;18(4 Pt 1):470-6. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.10.035.

24. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction: An Individual Participant Meta-Analysis of Prospective Observational Data from 17,635 Subjects. J Am Coll Cardiol. 2014;63(7):636-46. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.063.

25. Paiva AMG, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Silveira FS, Silveira MS, Okawa RTP, et al. Reference Values of Office Central Blood Pressure, Pulse Wave Velocity, and Augmentation Index Recorded by Means of the Mobil-O-Graph PWA Monitor. Hypertens Res. 2020;43(11):1239-48. doi: 10.1038/s41440-020-0490-5.

26. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. BMJ. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

27. Sauge E, White Z, Lizotte F, Yuen C, Atmuri NDP, Ciufolini MA, et al. Losartan and Metabolite EXP3179 Activate Endothelial Function without Lowering Blood Pressure in AT2 Receptor KO Mice. Eur J Pharmacol. 2024;977:176663. doi: 10.1016/j.ejphar.2024.176663.

28. Enseleit F, Hürlimann D, Lüscher TF. Vascular Protective Effects of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Their Relation to Clinical Events. J Cardiovasc Pharmacol. 2001;37(Suppl 1):S21-30. doi: 10.1097/00005344-200109011-00004.

29. 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: 10.1016/j.cardiores.2006.10.021.

30. Fox KM; EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of Perindopril in Reduction of Cardiovascular Events among Patients with Stable Coronary Artery Disease: Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial (the EUROPA Study). Lancet. 2003;362(9386):782-8. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14286-9.

31. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition with Quinapril Improves Endothelial Vasomotor Dysfunction in Patients with Coronary Artery Disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. Circulation. 1996;94(3):258-65. doi: 10.1161/01.cir.94.3.258.

32. Hu LJ, Chen YQ, Deng SB, Du JL, She Q. Additional Use of an Aldosterone Antagonist in Patients with Mild to Moderate Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Br J Clin Pharmacol. 2013;75(5):1202-12. doi: 10.1111/bcp.12012.

33. Piaditis G, Markou A, Papanastasiou L, Androulakis II, Kaltsas G. Progress in Aldosteronism: A Review of the Prevalence of Primary Aldosteronism in Pre-Hypertension and Hypertension. Eur J Endocrinol. 2015;172(5):R191-203. doi: 10.1530/EJE-14-0537.

34. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund PS, Desai AS, et al. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2024;391(16):1475-85. doi: 10.1056/NEJMoa2407107.

35. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020;383(23):2219-29. doi: 10.1056/NEJMoa2025845.

36. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus Placebo, Bisoprolol, and Doxazosin to Determine the Optimal Treatment for Drug-Resistant Hypertension (PATHWAY-2): A

Randomised, Double-Blind, Crossover Trial. Lancet. 2015;386(10008):2059-68. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3.

37. Briet M, Schiffrin EL. Vascular Actions of Aldosterone. J Vasc Res. 2013;50(2):89-99. doi: 10.1159/000345243.

38. Otsuka H, Abe M, Kobayashi H. The Effect of Aldosterone on Cardiorenal and Metabolic Systems. Int J Mol Sci. 2023;24(6):5370. doi: 10.3390/ijms24065370.

39. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, et al. Assessment of Endothelial Function by Non-Invasive Peripheral Arterial Tonometry Predicts Late Cardiovascular Adverse Events. Eur Heart J. 2010;31(9):1142-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehq010.

40. Kurozumi A, Okada Y, Tanaka Y. Eplerenone Improves Vascular Endothelial Function in Patients with Primary Aldosteronism: A Pilot Study. J UOEH. 2021;43(4):379-84. doi: 10.7888/juoeh.43.379.

41. Morimoto Y, Kureishi-Bando Y, Murohara T. Calcium Antagonists: Current and Future Applications Based on New Evidence. Pleiotropic Effects of Calcium Channel Blockers on Vascular Endothelial Function. Clin Calcium. 2010;20(1):69-75.

42. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, Rydén L, Swedberg K, Vedin A, et al. The Göteborg Metoprolol Trial. Effects on Mortality and Morbidity in Acute Myocardial Infarction. Circulation. 1983;67(6 Pt 2):I26-32.

43. Chi KY, Lee PL, Chowdhury I, Akman Z, Mangalesh S, Song J, et al. Beta-Blockers for Secondary Prevention Following Myocardial Infarction in Patients without Reduced Ejection Fraction or Heart Failure: An Updated Meta-Analysis. Eur J Prev Cardiol. 2025;32(8):633-46. doi: 10.1093/eurjpc/zwae298.

44. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of Blood Pressure Lowering Drugs in the Prevention of Cardiovascular Disease: Meta-Analysis of 147 Randomised Trials in the Context of Expectations from Prospective Epidemiological Studies. BMJ. 2009;338:b1665. doi: 10.1136/bmj.b1665.

45. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A Meta-Analysis of 94,492 Patients with Hypertension Treated with Beta Blockers to Determine the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus. Am J Cardiol. 2007;100(8):1254-62. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.05.057.

46. Prakash A, Markham A. Metoprolol: A Review of its Use in Chronic Heart Failure. Drugs. 2000;60(3):647-78. doi: 10.2165/00003495-200060030-00011.

47. Gao YS, Nagao T, Bond RA, Janssens WJ, Vanhoutte PM. Nebivolol Induces Endothelium-Dependent Relaxations of Canine Coronary Arteries. J Cardiovasc Pharmacol. 1991;17(6):964-9. doi: 10.1097/00005344-199106000-00016.

48. Toblli JE, DiGennaro F, Giani JF, Dominici FP. Nebivolol: Impact on Cardiac and Endothelial Function and Clinical Utility. Vasc Health Risk Manag. 2012;8:151-60. doi: 10.2147/VHRM.S20669.

49. Ernst ME, Fravel MA. Thiazide and the Thiazide-Like Diuretics: Review of Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Indapamide. Am J Hypertens. 2022;35(7):573-86. doi: 10.1093/ajh/hpac048.

50. Zhou MS, Schulman IH, Jaimes EA, Raij L. Thiazide Diuretics, Endothelial Function, and Vascular Oxidative Stress. J Hypertens. 2008;26(3):494-500. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f3e39d.

51. Fonseca FA, Ihara SS, Izar MC, Silva EP, Kasinski N, Lopes IE, et al. Hydrochlorothiazide Abolishes the Anti-Atherosclerotic Effect of Quinapril. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2003;30(10):779-85. doi: 10.1046/j.1440-1681.2003.03911.x.

52. Ridker PM, Danielson E, Rifai N, Glynn RJ; Val-MARC Investigators. Valsartan, Blood Pressure Reduction, and C-Reactive Protein: Primary Report of the Val-MARC Trial. Hypertension. 2006;48(1):73-9. doi: 10.1161/01.HYP.0000226046.58883.32.

53. Ibrahim J, Schachter M, Hughes AD, Sever PS. Low Dose Indapamide Plus Perindopril Combination Effects on Cardiovascular Structure and Function in Genetic Hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1999;26(8):622-7. doi: 10.1046/j.1440-1681.1999.03095.x.

54. Kim KH, Jeong MH, Cho SH, Moon JY, Hong YJ, Park HW, et al. Clinical Effects of Calcium Channel Blocker and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor on Endothelial Function and Arterial Stiffness in Patients with Angina Pectoris. J Korean Med Sci. 2009;24(2):223-31. doi: 10.3346/jkms.2009.24.2.223.

55. Sueta D, Nakamura T, Dong YF, Kataoka K, Koibuchi N, Yamamoto E, et al. Amlodipine Enhances Amelioration of Vascular Insulin Resistance, Oxidative Stress, and Metabolic Disorders by Candesartan in Metabolic Syndrome Rats. Am J Hypertens. 2012;25(6):704-10. doi: 10.1038/ajh.2012.26.

56. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): A Randomised Trial Against Atenolol. Lancet. 2002;359(9311):995-1003. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3.

57. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, Godec T, Collier T, Pocock S, et al. Long-Term Mortality after Blood Pressure-Lowering and Lipid-Lowering Treatment in Patients with Hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy Study: 16-Year Follow-Up Results of a Randomised Factorial Trial. Lancet. 2018;392(10153):1127-37. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31776-8.

58. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. Circulation. 2006;113(9):1213-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496.

59. Nedogoda SV, Ledyaeva AA, Chumachok EV, Tsoma VV, Mazina G, Salasyuk AS, et al. Randomized Trial of Perindopril, Enalapril, Losartan and Telmisartan in Overweight or Obese Patients with Hypertension. Clin Drug Investig. 2013;33(8):553-61. doi: 10.1007/s40261-013-0094-9.

60. Chen X, Huang B, Liu M, Li X. Effects of Different Types of Antihypertensive Agents on Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Thorac Dis. 2015;7(12):2339-47. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.58.

61. Cavero-Redondo I, Saz-Lara A, Lugones-Sánchez C, Pozuelo-Carrascosa DP, Gómez-Sánchez L, López-Gil JF, et al. Comparative Effect of Antihypertensive Drugs in Improving Arterial Stiffness in Adults with Hypertension (RIGIPREV Study). A Network Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2023;14:1225795. doi: 10.3389/fphar.2023.1225795.

*Material suplementar

Para Tabela Suplementar , por favor, clique aqui.

Para Apêndice Suplementar, por favor, clique aqui.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons