

JÚLIO CÉSAR AYRES FERREIRA FILHO

**Repercussão funcional da disfunção endotelial
venosa na hipertensão arterial sistêmica -
correlação entre função endotelial e
complacência venosas e débito cardíaco**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Fernanda Marciano
Consolim-Colombo

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ferreira Filho, Júlio César Ayres

Repercussão funcional da disfunção endotelial venosa na hipertensão arterial sistêmica : correlação entre função endotelial e complacência venosas e débito cardíaco / Júlio César Ayres Ferreira Filho. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientadora: Fernanda Marciano Consolim-Colombo.

Descritores: 1.Hipertensão 2.Endotélio vascular 3.Complacência (Medida de distensibilidade)

USP/FM/DBD-052/11

“A vida é combate,
Que os fracos abate,
Que os fortes, os bravos,
Só pode exaltar.”

Canção dos Tamoios
Gonçalves Dias

DEDICATÓRIA

À minha mulher, Maria Susane Filgueira Barreto Ferreira, que sempre esteve ao meu lado, acreditando, apoiando, colaborando e me incentivando, incansavelmente e de forma incondicional, durante todo o meu percurso.

À minha mãe, Virgínia Maria de Carvalho Mendes Ferreira, por ter me ensinado desde o início o verdadeiro significado da Vida, fazendo-me entender o valor das palavras e ações.

A meu pai, Júlio César Ayres Ferreira, por ter me feito entender desde criança que Caráter é fundamental para um homem e que uma boa recompensa só vem após um árduo trabalho. Nada vem por acaso.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Fernanda Marciano Consolim-Colombo, por sempre me incentivar e colaborar para o meu crescimento no mundo da Ciência.

A todos os amigos do Laboratório de Hipertensão e da “Experimental” que, das mais diferentes formas, contribuíram com a minha pesquisa.

Aos amigos do Sul (Antônio Marcos e Luis Signori) que tanto contribuíram com seus conhecimentos para a realização desse projeto.

Aos meus avós: José Luiz (*in memoriam*), Enedina Carvalho (*in memoriam*), João Ferreira (*in memoriam*) e Haydee Ferreira. Sou um pouco de cada um deles.

Às minhas irmãs Mayra e Maysa pelo apoio e dedicação irrestrita.

Aos meus pacientes, pois, sem eles, não haveria sentido algum qualquer avanço tecnológico e científico em prol da saúde e do bem-estar da humanidade.

A Deus, por guiar o meu caminho.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento dessa publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha. Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

SUMMARY

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	6
2.1	Conceitos	7
2.2	Epidemiologia	9
2.3	Fisiopatologia da HAS	10
2.3.1	Sistema simpático	10
2.3.2	HAS e endotélio vascular	11
2.3.3	HAS e sistema venoso	14
3	JUSTIFICATIVA.....	17
4	OBJETIVOS.....	19
4.1	Objetivo geral	20
4.2	Objetivos específicos.....	20
5	CASUÍSTICA E MÉTODOS	22
5.1	Casuística.....	23
5.2	Métodos.....	25
	Fase 1 - Avaliação hemodinâmica e da VFC e VPA no basal e em resposta ao <i>Tilt test</i>	26
	Fase 2 - Avaliação da capacitância e complacência venosas do antebraço pela técnica da pletismografia	31
	Fase 3 - Avaliação da função endotelial venosa pela técnica de DHV	35
6	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	39
7	RESULTADOS.....	42
7.1	Avaliação do padrão hemodinâmico.....	46
7.2	Avaliação da VCF e da VPA.....	49

7.3	Capacitância e complacência venosas.....	52
7.4	Avaliação da função endotelial venosa	54
8	CORRELAÇÕES	59
8.1	Correlação entre a complacência venosa e a função endotelial venosa.....	60
8.2	Correlações entre a função endotelial venosa com o CI e o PRI....	62
8.3	Correlações entre a complacência venosa com o CI e o PRI.....	64
8.4	Correlações entre a complacência venosa e componente LF da PAS (modulação simpática da pressão arterial – atividade simpática)	66
9	DISCUSSÃO.....	68
10	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	79
11	CONCLUSÃO	82
12	ANEXOS.....	84
13	REFERÊNCIAS	95

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS

Ach dose	Dose de acetilcolina
Ach% Emax	Dilatação máxima com acetilcolina
bpm	batimentos por minuto
CI	índice cardíaco
componente LF da PAS	Componente de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial sistólica
DC	débito cardíaco
DCV	doenças cardiovasculares
DHV	<i>dorsal hand vein technique</i>
ED70	Dose de fenilefrina para venoconstrição de 70% da veia em relação ao valor basal
EDRF	Fator Relaxante derivado do endotélio
FC	frequência cardíaca
Fenil dose	Dose de fenilefrina
FR	fatores de risco
GC	Grupo Controle
GH	Grupo Hipertenso
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HF	Componente de alta frequência
HF%	Porcentagem de alta frequência
Hz	Hertz
IMC	Índice de massa corpórea
IP	intervalo de pulso
l/min	litros/minuto
l/min/m²	litros por minuto por metro quadrado

LF	Componente de baixa frequência
LF %	Porcentagem de baixa frequência
M²	Metros por quadrado
Minuto	Min
ml	Mililitro
ml/min	Mililitro por minuto
mmHg	milímetros de mercúrio
Nitro dose	Dose de nitroprussiato de sódio
Nitro Emax	Dilatação máxima com nitroprussiato de sódio
NO	óxido nítrico
NOS	Sintase do óxido nítrico
PA	pressão arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
PRI	índice de resistência vascular periférica
RVP	Resistência vascular periférica
SF	Soro fisiológico
SVI	índice de volume sistólico
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
Tilt test	manobra de modulação de volume
V₁	volume represado quando a veia era submetida a uma pressão de 10mmHg
V₄	volume represado quando a veia era submetida a uma pressão de 40mmHg
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VPA	Variabilidade da pressão arterial

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação da PA de acordo com a medida casual no consultório	8
Tabela 2 - Variáveis antropométricos gerais dos Grupos Controle e Hipertenso	43
Tabela 3 - Análises bioquímicas e metabólicas dos Grupos Controle e Hipertenso	44
Tabela 4 - Padrão hemodinâmico do GC e do GH no momento basal e durante o <i>Tilt test</i>	47
Tabela 5 - Avaliação da VFC no domínio da frequência dos grupos Controle e Hipertenso, no momento basal e durante a manobra de <i>Tilt test</i>	51
Tabela 6 - Avaliação da Capacitância e Complacência Venosas pela Pletismografia.....	52
Tabela 7 - Avaliação dos parâmetros da reatividade vascular e da dilatação dependente e independente do endotélio do GC e do GH.....	54
Tabela 8 - Dados antropométricos e resultados dos indivíduos que fizeram todo o protocolo	56
Tabela 9 - Resultados dos indivíduos que fizeram todo o protocolo	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Momento basal da manobra do <i>tilt test</i>	26
Figura 2 -	Momento do <i>tilt test</i> (inclinação da maca)	27
Figura 3 -	Tela do aparelho Finometer mostrando as curvas de pressão.....	28
Figura 4 -	Pletismografia.....	32
Figura 5 -	Exemplo de curva de pressão na Pletismografia.....	34
Figura 6 -	Dorsal Hand Vein Technique.....	36
Figura 7 -	Posição do sensor na DHV	36
Figura 8 -	Esquematização das alterações no volume do vaso durante o DHV	38
Figura 9 -	Capacitância venosa avaliada pela Pletismografia.....	58
Figura 10 -	Dilatação venosa avaliada pela DHV	58

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Correlação entre a complacência venosa e a função endotelial venosa (Ach% Emax) nos Grupos Normotenso e Hipertenso 61
- Gráfico 2** - Correlação entre a função endotelial venosa (Ach Max) e o CI nos Grupos Normotenso e Hipertenso..... 62
- Gráfico 3** - Correlação entre a função endotelial venosa (Ach Max) e o PRI nos Grupos Normotenso e Hipertenso 63
- Gráfico 4** - Correlação entre complacência venosa e CI nos Grupos Normotenso e Hipertenso..... 64
- Gráfico 5** - Correlação entre complacência venosa e PRI nos Grupos Normotenso e Hipertenso..... 65
- Gráfico 6** - Correlação entre complacência venosa e modulação simpática da PA nos grupos Normotenso e Hipertenso 66

RESUMO

Ferreira Filho JCA. *Repercussão funcional da disfunção endotelial venosa na hipertensão arterial sistêmica: correlação entre função endotelial e complacência venosas e débito cardíaco* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2011. 111p.

Enquanto há inúmeros trabalhos evidenciando a participação do território arterial na fisiopatologia da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), pouco ainda se conhece da real participação do território venoso nessa doença. Estudos prévios demonstraram menor complacência venosa até mesmo em pacientes hipertensos limítrofe, e esta alteração não pode ser explicada como sendo apenas conseqüente a alteração do sistema simpático. Acrescidos a estas alterações, foi demonstrada disfunção endotelial no território venoso em pacientes com fatores de risco cardiovascular, incluindo HAS. Entretanto, ainda existem poucas informações sobre a correlação da disfunção endotelial venosa e/ou da capacitância e complacência venosas e seu impacto funcional na HAS. Neste protocolo foram avaliados 27 indivíduos do Grupo Controle (GC) (idade de $36,8 \pm 9,2$ anos, 13 homens, IMC de $24,6 \pm 4,6$ Kg/m²) e 31 pacientes do Grupo Hipertenso (GH) (idade de $38,2 \pm 10,5$ anos, 15 homens e IMC de $26,1 \pm 3,1$ Kg/m²). Curvas de pressão arterial (PA) foram obtidas de forma não invasiva com o *Finometer*®, durante 10 minutos de repouso na posição supina (basal) e durante 10 minutos em manobra de modulação de volume (*Tilt test*). Por meio da análise das curvas, foram calculadas variáveis hemodinâmicas [PA sistólica e diastólica (PAS e PAD), frequência cardíaca (FC), débito cardíaco (DC), índice cardíaco (CI), índice de volume sistólico (SVI) e índice de resistência vascular periférica (PRI)], além de ser realizada a análise espectral da FC (VFC) e da PAS (VPA). A capacitância e complacência venosas do antebraço foram aferidas por meio da pletismografia e a função endotelial venosa pela técnica da veia dorsal da mão (DHV), ambas avaliadas somente no momento basal. Resultados: O *padrão hemodinâmico*: o GH comparado com o GC apresentou maior PAS e PAD no momento basal ($p < 0,05$). Em resposta ao *Tilt test*, houve: aumento de FC ($p < 0,05$), diminuição da PAS ($p < 0,05$), do DC ($p < 0,05$), do CI ($p < 0,05$) e do SVI ($p < 0,05$) em ambos os grupos, de semelhante intensidade. Na avaliação da VFC no basal, não se detectou diferença entre os grupos com relação à FC, aos componentes normalizados da VFC (%LF, %HF) e na relação LF/HF (modulação autonômica). Em resposta ao *Tilt test*, em ambos os Grupos, houve aumento da FC ($p < 0,05$) e da %LF ($p < 0,05$), e queda da %HF ($p < 0,05$), porém o GC apresentou respostas mais exacerbadas comparadas as do GH. Na avaliação da *variabilidade da pressão arterial (VPA)*, observamos que todos os parâmetros foram semelhantes entre os grupos, tanto no basal quanto em resposta ao *Tilt test*, o mesmo ocorrendo na avaliação da sensibilidade do barorreflexo (*ALFA LF*). Com relação à *capacitância venosa*, o GH apresentou uma redução significativa ($p < 0,05$) comparada ao GC nas pressões de oclusão de 30 e 40mmHg [$4,8$ (3,8-5,7) - $3,6$ (2,8-4,6) vs $5,5$ (4,8-7,3) - $4,7$ (3,8-6,4), respectivamente]. A *complacência venosa* foi menor no GH. Considerando a *função endotelial venosa*, detectou-se uma menor venodilatação máxima em resposta a acetilcolina no GH [$62,9$ (38,3 -79,9)

vs 81,7 (65,3 – 99,1)], e similar venodilatação em resposta ao nitroprussiato de sódio, indicando a presença de disfunção endotelial venosa neste Grupo. Não foi possível evidenciar correlações entre diferentes parâmetros: complacência venosa e função endotelial venosa, DC, RVP e componente LF da PAS e nem entre função endotelial venosa com DC e RVP. Pode-se concluir que, na população de hipertensos estudada, há uma coexistência entre disfunção endotelial venosa e menor complacência venosa, porém não se evidenciaram correlações significativas entre estas variáveis, com os métodos utilizados no presente estudo.

Descritores: 1.Hipertensão 2.Endotélio vascular 3.Complacência (Medida de distensibilidade)

SUMMARY

Ferreira Filho JCA. *Functional repercussion of venous endothelial dysfunction in systemic arterial hypertension: correlation between venous endothelial function and venous compliance and cardiac output* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2011. 111 p.

While there are numerous studies showing the involvement of the arteries in the pathophysiology of systemic arterial hypertension (AH), less is known about the role of the venous system in this disease. Previous studies have demonstrated lower venous compliance in established and borderline hypertensive patients, and this change can not be explained only by an increase in sympathetic activity. It is hypothesized that a lower venous compliance may have an impact on cardiac filling pressures and consequently on blood pressure levels. Furthermore, venous endothelial dysfunction, characterized by a decrease in venous dilation, was detected in patients with AH and with other cardiovascular risk factors. Therefore, we aimed to establish a correlation between venous endothelial dysfunction with venous compliance, and with venous compliance with different hemodynamic parameters. **Casuistic and Methods:** a total of 31 patients with stage 1 and 2 of AH (HG) (age of 38.2 ± 10.5 years, 15 men and BMI of 26.1 ± 3.1 kg/m²) and 27 normotensive subjects the control group (CG) (age 36.8 ± 9.2 years, 13 men, BMI 24.6 ± 4.6 kg/m²) were evaluated. Curves of blood pressure (BP) were obtained non-invasively with Finometer ® device, and were recorded for 10-minute in both supine (baseline) position and during tilt test maneuver. By analyzing the curves, hemodynamic variables [systolic and diastolic BP (SBP and DBP), heart rate (HR), cardiac output (CO), cardiac index (CI), stroke volume index (SVI) and index vascular resistance (IVS)], and spectral analysis of HR (HRV) and SBP (BPV) were performed. The venous capacitance and compliance of the forearm were measured by plethysmography and venous endothelial function by the technique of dorsal hand vein (DHV), both assessed only at baseline. **Results:** At baseline, the HG showed a different hemodynamic pattern compared to the CG, with higher SBP and DBP. In response to the tilt test, both groups presented a similar response: an increase in HR ($p < 0.05$) and a decrease in SBP, CO, IC, and of SVI ($p < 0.05$). In the assessment of HRV at baseline, there was no difference between groups for HR, %LF, %HF and LF/HF ratio. In response to Tilt test in both groups both groups showed an increase in HR ($p < 0.05$) and LF% ($p < 0.05$), and a decrease in HF% ($p < 0.05$), but the CG had higher changes compared to HG. All parameters of blood pressure variability and baroreflex sensitivity (ALFA LF) were similar between groups. HG showed a significant reduction ($p < 0.05$) in venous capacitance compared to GC at occlusion pressures of 30 and 40 mmHg [4.8 (3.8 to 5.7) - 3.6 (2.8 to 4.6) vs 5.5 (4.8 to 7.3) - 4.7 (3.8 to 6.4), respectively]. Venous compliance was lower in HG, and also the venous endothelial function. It was possible to detect a smaller venodilation response to acetylcholine in the HC [62.9 (38.3 to 79.9) vs 81.7 (65.3 to 99.1)], and similar venodilation in response to sodium nitroprusside, indicating the presence of venous endothelial dysfunction in this group. There were no significant correlations between venous endothelial dysfunction with venous compliance, and with venous compliance with

different hemodynamic parameters and autonomic parameters. In conclusion, in the hypertensive population studied it was demonstrated the coexistence of venous endothelial dysfunction and reduced venous compliance, but it was not possible to detect significant correlations between those variables with the methods used in the present study.

Descriptors: 1. Hypertension 2. Vascular endothelium 3. Compliance (measure of distensibility)

1 INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) representa uma entidade clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados da pressão arterial (PA)¹.

São aceitos, como linha demarcatória que define HAS, os valores de PA sistólica (PAS) e PA diastólica (PAD) ≥ 140 e 90 mmHg respectivamente em medidas de consultório¹.

Quanto à etiologia da HAS, pode-se classificá-la em primária (antigamente denominada essencial) e secundária, quando decorrente de alguma patologia prévia como: hiperaldosteronismo primário, feocromocitoma, hiperparatiroidismo, acromegalia, entre outras. A HAS de etiologia secundária é responsável por apenas 3 a 5% dos casos¹.

A origem da HAS primária ainda não está completamente elucidada e, provavelmente, não é devida a uma única causa. Dentre os possíveis fatores ambientais relacionados à HAS primária, podem ser citados: obesidade, consumo excessivo de sal (pelo menos em indivíduos sensíveis ao sal), estresse, idade, sedentarismo, baixo consumo de potássio entre outros.²

Postula-se também que exista uma contribuição genética para a gênese da HAS, tanto primária, como secundária^{3,4}.

Do ponto de vista hemodinâmico, nas fases iniciais da HAS, o achado do débito cardíaco (DC) elevado corresponde ao fator determinante do aumento dos valores da PA, em pelo menos, um terço dos pacientes. Todavia, quando a HAS já se encontra estabelecida, o aumento da resistência vascular periférica (RVP) passa a ser o fator hemodinâmico preponderante³.

Inicialmente, o aumento da RVP é ocasionado pela diminuição do calibre das arteríolas, conseqüente às alterações funcionais que promovem uma vasoconstrição ativa (aumento do tônus simpático, ativação do sistema renina angiotensina e menor biodisponibilidade de óxido nítrico - NO). Entretanto, os mesmos fatores envolvidos na vasoconstrição funcional são indutores de alterações na estrutura do vaso. Dessa forma, todo o sistema vascular desenvolve, em maior ou menor grau, remodelamento vascular, que nas grandes artérias é caracterizado pela hipertrofia do vaso (a relação espessura da parede/diâmetro do vaso é diminuída); e nas pequenas artérias, pelo remodelamento eutrófico (a relação espessura da parede/diâmetro do vaso é mantida). As alterações estruturais mantêm a resistência vascular elevada, de forma mais sustentada, gerando um ciclo vicioso negativo que sustenta os níveis elevados da PA⁵.

Enquanto se reconhece a importância do território arterial na HAS, pouco se sabe sobre o impacto do território venoso sobre a mesma.

É possível demonstrar que existem alterações vasculares, tanto no território arterial, como no território venoso em animais hipertensos⁶. Na década de 1980, já se chamou a atenção para a presença de uma elevada

pressão venosa central (PVC) e um menor volume sanguíneo venoso total em pacientes hipertensos, sendo estes dados correlacionados com a presença de menor complacência no território venoso⁷. Também foi demonstrada uma menor complacência venosa em indivíduos com HAS inicial e limítrofe e, até mesmo, em filhos de hipertensos. Mas, sem especificação dos mecanismos^{8, 9}, sendo sugerido que um maior tônus do sistema nervoso simpático poderia contribuir, de forma parcial, para tal alteração¹⁰.

Após a década de 1980, utilizaram-se várias técnicas para avaliar a função endotelial em humanos em diferentes situações de risco para a ocorrência de doenças cardiovasculares (DCV)¹¹. Atualmente, sabe-se que o endotélio tem a função de modulação do tônus vascular pelo controle das respostas vasoconstrictoras ou vasodilatadoras locais em resposta às alterações no fluxo sanguíneo e à ação de agentes vasoativos¹². O termo disfunção endotelial traduz um desequilíbrio na produção endotelial de substâncias que regulam sobretudo o tônus vascular. A disfunção endotelial tem sido associada com a presença de doença coronariana¹³ e também com diferentes fatores de risco cardiovasculares, tais como: HAS¹⁴, envelhecimento^{15,16}, menopausa^{17,18}, tabagismo^{19,20,21}, diabetes mellitus^{22,23}, hiperhomocisteinemia²⁴, dislipidemia^{25, 26,27}, dentre outros²⁸.

Estudos evidenciaram que tanto o endotélio arterial como o endotélio venoso podem ter, de forma muito semelhante, suas funções deterioradas frente aos mesmos fatores que predisõem a lesão vascular^{14, 20}. De forma importante, o controle dos fatores de risco cardiovasculares, quer por meio

da mudança do estilo de vida, com a realização periódica de atividade física regular, ou por meio de fármacos, pode melhorar a função endotelial dos territórios arterial e venoso^{20, 29}.

Desta forma, os conceitos de “função” e “disfunção endotelial” podem ser usados para o território arterial e também ao território venoso, e as manifestações clínicas decorrentes das alterações da função endotelial dependerão do território onde são avaliadas.

Ainda que se reconheça a presença da disfunção venosa em várias condições clínicas, incluindo a HAS, são escassas as informações sobre o impacto funcional desta disfunção³⁰. Estudos experimentais sugeriram que células endoteliais de veias de pequeno calibre podem atuar sobre as arteríolas adjacentes, pela liberação de substâncias vasoativas de efeito local, que agem modulando o tônus das arteríolas^{31, 32}.

Baseado nos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da HAS, pode-se formular a hipótese de que há associação entre disfunção endotelial venosa e complacência venosa, acarretando em um aumento do DC em repouso e durante a manobra de estresse postural em pacientes com HAS.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Conceitos

- Pressão Arterial normal: valores de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) respectivamente <130 e 85mmHg¹.
- Pressão arterial limítrofe (também denominada de pré-hipertensão): valores PAS e PAD respectivamente entre 130 a 139 mmHg e/ou 85 a 89 mmHg¹. O conceito de pré-hipertensão foi necessário porque, conforme os dados dos estudos Framingham³³, os pacientes com PA nesses valores já possuem uma incidência cinco vezes maior de desenvolver HAS em relação à população com níveis pressóricos, abaixo dos mencionados. Além disso, vários estudos, como por exemplo, HOPE³⁴, PROGRESS³⁵ e o estudo EUROPA³⁶, evidenciaram que reduzir a PA nos indivíduos com pré-hipertensão diminuiu a incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.
- Hipertensão arterial: aceita-se como linha demarcatória que define HAS valores ≥ 140 e 90mmHg de PAS e PAD respectivamente, em medidas de consultório. O diagnóstico de HAS deve ser sempre confirmado com medidas repetidas em, pelo menos, três ocasiões e em situações ideais.

- Capacitância venosa: relação entre o volume represado na veia para uma pressão estabelecida sobre a mesma¹⁰.
- Complacência venosa: relação entre a variação de volume na veia (ΔV) e a variação de pressão exercida na mesma (ΔP)¹⁰.

A HAS pode se classificada conforme demonstrado nos dados da Tabela 1, sendo alvo deste estudo os indivíduos que se encontravam nos estágios 1 ou 2.

Tabela 1 – Classificação da PA de acordo com a medida casual no consultório¹

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Ótima	<120	<80
Normal	<130	<85
Limítrofe ^x	130-139	85-89
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão estágio 3	≥180	≥110
Hipertensão sistólica isolada	≥140	<90

Quando as pressões sistólica e diastólica situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da PA.

^x Pressão normal-alta ou pré-hipertensão são termos que se equivalem na literatura.

Fonte: VI Diretriz Brasileira de HAS

¹ Conceito de HAS em indivíduos com mais de 18 anos de idade

2.2 Epidemiologia

A HAS tem alta taxa de prevalência em todo o mundo, sendo considerada um dos principais fatores de risco (FR) modificáveis para o aparecimento das DCV¹.

A interação de diversas raças, etnias e fatores ambientais tem limitado o conhecimento da real causa da HAS, porém já se sabe que a suscetibilidade intrínseca do indivíduo em desenvolver a HAS é altamente influenciada pelas condições sociais e do meio onde vive³⁹

É sabido que a mortalidade por DCV é diretamente proporcional à elevação dos níveis pressóricos, a partir dos valores de 115 e 75mmHg para a PAS e PAD, respectivamente¹. Aproximadamente, sete milhões de mortes em todo o mundo foram atribuídas ao aumento da PA, sendo a maioria das pessoas com mais de 45 anos de idade. Dois terços destes óbitos ocorreram em países subdesenvolvidos, como o Brasil, afetando sobretudo a população de baixo poder aquisitivo⁴⁰.

Em nosso País, as DCV têm sido a principal causa de morte, ocasionando, em 2007, por exemplo, quase 300.000 óbitos¹.

A seguir, serão discutidos alguns dos fatores envolvidos na fisiopatologia da HAS, dentre estes, podemos destacar: o sistema simpático, o endotélio vascular e o sistema venoso.

2.3 Fisiopatologia da HAS

2.3.1 Sistema Simpático

Os mecanismos fisiopatológicos da HAS são complexos e ainda não são totalmente esclarecidos, pois, a cada década, novos elementos são acrescentados a esse cenário^{2,3}.

Um considerável número de evidências dá suporte ao aumento da atividade simpática precocemente na HAS^{3,41,42}. A atividade simpática modulada por diferentes mecanismos reflexos e substâncias parece exercer um papel importante, não só na gênese como também na manutenção da HAS^{43,44}. O simpático também contribui para o crescimento da parede vascular, influenciando, conseqüentemente, os fatores estruturais⁴¹. Em jovens normotensos, filhos de hipertensos, encontram-se níveis mais elevados de PA, catecolaminas séricas mais elevadas, maior atividade simpática periférica e maiores aumentos de PA em testes fisiológicos e farmacológicos, quando comparados a filhos de normotensos.^{45,46} Estes dados sugerem que o simpático está associado à gênese da HAS, que o aumento do tônus simpático pode ter um determinante genético.

Outro fato importante é que, antes mesmo de se estabelecer o diagnóstico de HAS, alguns filhos de indivíduos hipertensos já apresentam alterações no mecanismo de controle da PA, particularmente, do barorreflexo⁴⁷.

Apesar de vários trabalhos terem demonstrado importante associação entre atividade simpática e HAS, até o momento, nenhum estudo

experimental conseguiu obter um modelo que pudesse determinar que a hiperatividade simpática isolada fosse capaz de desencadear o aparecimento da HAS.

Apesar da grande maioria das vezes ocorrer o aumento do simpático em portadores de HAS, isso nem sempre acontece⁴⁸.

2.3.2 HAS e endotélio vascular

O endotélio vascular é uma camada existente em todos os vasos sanguíneos do corpo e serve como interface entre o sangue e a camada de músculo liso. Em termos de números, pode-se dizer que uma pessoa com um peso aproximado de 70 Kg possui em seu corpo cerca de 700 m² de endotélio, pesando algo em torno de 1,5 Kg¹².

Na modulação do tônus vascular, o estudo do papel do endotélio foi iniciado no início da década de 1980, quando Furchgott e Zawadski, observaram que o relaxamento induzido pela acetilcolina, em anéis de aorta de coelho, era totalmente dependente da presença e integridade da célula endotelial. Neste estudo, observou-se a existência de uma substância que ocasionava relaxamento vascular; que recebeu o nome sugestivo de Fator Relaxante derivado do endotélio (EDRF – Endothelium Derived Relaxing Factor)⁴⁹.

Atualmente, são conhecidos, dentre estes, diversos fatores relaxantes liberados pelo endotélio, dentre estes o NO, a prostaciclina e os fatores hiperpolarizantes. Em oposição, existem os protanoides e as endotelinas,

dentre outras substâncias, que compõem o grupo de fatores constrictores derivados do endotélio¹².

A disfunção endotelial caracteriza-se pela sobreposição dos fatores constrictores em detrimento dos dilatadores derivados do endotélio. A disfunção endotelial é outro mecanismo associado à HAS. Além do seu aspecto fisiopatológico quanto a ser uma alteração primária ou secundária da doença, a disfunção endotelial é um fator importante para acelerar a instalação das complicações cardiovasculares (acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, falência cardíaca e insuficiência vascular periférica)⁵⁰. Os mecanismos que levam à disfunção endotelial diferem entre os modelos de HAS, mas existe uma linha de pensamento que coloca os fatores vasodilatadores, especialmente, o NO, como mecanismos tônicos que se opõem ao tônus vasoconstritor mediado pela atividade simpática. De fato, considerando que o papel do endotélio como vasodilatador é basicamente mediado pelo NO. Vários estudos foram direcionados, tentando definir a participação desta substância na HAS^{51, 52}.

Estudos iniciais em animais hipertensos demonstraram que a vasodilatação dependente do endotélio estava reduzida, utilizando-se artérias isoladas⁵¹, e a diminuição dos níveis pressóricos melhorava a disfunção observada⁵². Trabalhos usando diferentes modelos de HAS em animais trouxeram informações em uma primeira leitura poderiam ser consideradas discordantes. Ratos espontaneamente hipertensos (SHR) apresentavam maior produção de NO e maior expressão da sintase de óxido nítrico (NOS), quando comparados a animais normotensos. Por outro lado,

no modelo Dahl sal-sensível, foi demonstrada menor produção de NO e menor atividade da NOS, comparada ao Grupo Controle (GC)¹². A partir desses dados, considerou-se a possibilidade de que o balanço entre fatores vasodilatadores e vasoconstritores estivesse inclinado para um dos lados e a biodisponibilidade de NO seria comprometida. Por exemplo, verificou-se que ratos com alta produção de renina apresentavam níveis mais elevados de prostaglandina H₂ bloqueando o efeito de NO sobre o vaso⁵⁰. Por outro lado, modelos animais, tanto experimentais como genéticos (camundongos "knockout"), evidenciam a importância da produção de NO para a manutenção da PA em níveis adequados. Nestes trabalhos, o bloqueio da enzima⁵³ ou da expressão gênica produziu HAS⁵⁴, enquanto a expressão gênica aumentada gerou hipotensão⁵⁵.

O primeiro estudo em humanos que demonstrou que o endotélio de hipertensos não respondia à infusão de acetilcolina com o mesmo grau de dilatação dos indivíduos normais foi o de Panza e cols., em 1990⁵⁶. Posteriormente, confirmaram que a vasodilatação em resposta à infusão de acetilcolina (e outras substâncias análogas como a metacolina, bradicinina e substância P) encontrava-se alterada⁵⁷. Pode-se concluir com a análise desses estudos^{56, 57} que, com níveis de colesterol até 200 mg/dl, a presença de HAS primária está associada à alteração na vasodilatação dependente do endotélio⁵¹.

Estudos que avaliaram indivíduos com predisposição genética para desenvolver HAS (filhos de hipertensos) evidenciaram a presença de

disfunção endotelial, sendo sugerido que a menor biodisponibilidade de NO pode ser importante fator da gênese do processo hipertensivo^{52, 53}.

Desta forma, acredita-se que a menor biodisponibilidade de NO é encontrada em várias formas de lesão vascular e é um achado comum na disfunção endotelial decorrente de HAS⁵².

Na literatura, ainda não está definido se o aumento dos níveis de PA é causa ou conseqüência da disfunção endotelial, amplamente detectada em portadores de HAS⁵⁴.

2.3.3 HAS e Sistema Venoso

Enquanto a circulação arterial tem sido exaustivamente estudada⁵⁸, pouco se conhece sobre o papel do território venoso na fisiopatologia da HAS.

A circulação venosa contém cerca de 70% do volume sanguíneo, sendo as veias aproximadamente, 30 vezes mais complacentes comparadas às artérias. Em razão da grande complacência do território venoso, as alterações do volume sanguíneo acarretam mudanças na pressão venosa transmural. Entretanto, esta alta complacência não está igualmente distribuída em toda a circulação venosa⁵⁹.

As veias esplâncnicas são de maiores complacências e, conseqüentemente, representam o maior reservatório de volume sanguíneo do corpo humano. Já as veias periféricas são bem menos complacentes; as

esplâncnicas possuem um número bem superior de receptores alfa-1 e alfa-2 adrenérgicos, quando comparadas às veias periféricas.

Considerando-se que dois terços do volume sanguíneo encontram-se no território venoso, pequenas alterações no tônus do leito venoso podem ser de grande repercussão na hemodinâmica global, incluindo o DC e a PA⁶⁰. Existe a hipótese de que ocorra uma diminuição da complacência venosa em pacientes hipertensos quando comparados com controles normotensos, levando a elevações da PA, contribuindo, portanto, com a gênese da HAS^{9, 61, 62,63}

Em portadores de HAS estabelecida, observa-se um aumento da RVP. Por outro lado, a capacitância sistêmica total e sobretudo a venosa encontram-se reduzidas⁶⁴.

Fink e cols. já evidenciaram uma diminuição da complacência venosa em modelos de animais hipertensos⁶⁵. Também há evidências de uma menor capacitância venosa em outros modelos animais de HAS⁶⁶, mostrando-se, de fato, um aumento do tônus venoso^{62,67,68}. Animais hipertensos demonstraram maior reatividade à norepinefrina, quando comparados a animais normotensos⁶².

O achado de menor complacência venosa foi evidenciado em pacientes hipertensos limítrofes e em jovens filhos de hipertensos, também por meio da técnica de oclusão venosa pela pletismografia, no antebraço ou na perna dos pacientes⁸.

A influência do sistema nervoso simpático sobre a complacência venosa em pacientes hipertensos ainda não está completamente elucidada. Após infusão de fentolamina, a complacência venosa apresentou um aumento discreto nos hipertensos limítrofes e jovens filhos de hipertensos. Entretanto, permaneceu significativamente menor comparada à dos normotensos, indicando que a complacência venosa reduzida destes indivíduos deve-se apenas, em parte, ao aumento da venoconstrição mediada por receptores alfa-adrenérgicos⁷⁰. O aumento do tônus simpático nas veias não foi observado, utilizando infusão de agonista ou antagonista do receptor alfa-adrenérgico e outros vasodilatadores em pacientes com HAS⁷¹.

O principal mecanismo responsável pela diminuição da complacência venosa relacionada à HAS, ainda não está esclarecido. A complacência reduzida nas veias periféricas pode acarretar em uma centralização do volume sanguíneo, aumentando, assim, a pressão diastólica cardíaca e o DC⁷².

Formulamos a hipótese de que a disfunção do endotélio venoso pode contribuir para a diminuição da complacência venosa e o aumento do DC, previamente demonstrado em indivíduos hipertensos.

3 JUSTIFICATIVA

Vários aspectos funcionais do território venoso de pacientes hipertensos ainda necessitam ser avaliados. Dados prévios de nosso laboratório demonstraram que pacientes com HAS apresentam menor resposta de vasodilatação no território venoso, de forma semelhante à disfunção detectada no território arterial¹⁴, mas a repercussão funcional desse achado ainda não foi avaliada.

Existe a hipótese de que a menor capacidade de vasodilatação (menor complacência) no território venoso, já salientado na literatura, seja, pelo menos em parte, dependente de uma disfunção endotelial venosa. Além disso, a menor complacência venosa pode repercutir na resposta hemodinâmica e se expressar como aumento, tanto da RVP como do DC, detectados durante situações de estresse fisiológico (como mudanças posturais), e ter importantes aplicações fisiopatológicas e terapêuticas.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a associação entre disfunção endotelial venosa com a complacência venosa e com uma possível repercussão no DC e RVP, em repouso e durante manobra de modulação de volume (*Tilt test*) de pacientes com HAS nos estágios 1 e 2.

4.2 Objetivos específicos

Analisar em pacientes hipertensos nos estágios 1 ou 2 e voluntários saudáveis:

- O padrão hemodinâmico [PAS, PAD, frequência cardíaca (FC), DC, índice cardíaco (CI), RVP e índice de RVP (PRI)], na situação de repouso e durante o *Tilt test*;
- A VFC e PA, no domínio da frequência (análise espectral da variabilidade do R-R e da PAS, respectivamente) na situação de repouso e durante *Tilt test*;
- A capacitância e complacência venosas do antebraço, por meio da técnica de pletismografia com oclusão venosa;

-
- A função endotelial venosa por meio da técnica da “veia dorsal da mão” (*dorsal hand vein technique - DHV*);
 - A correlação entre a complacência venosa e a função endotelial venosa;
 - A correlação entre a função endotelial venosa com o CI e com o PRI;
 - A correlação entre a complacência venosa do antebraço com o CI e com o PRI;
 - A correlação entre capacitância venosa e componente LF da PAS (modulação simpática da PA - atividade simpática).

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 Casuística

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Investigação Clínica da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os pacientes, homens e mulheres, selecionados para o grupo HAS respeitaram os seguintes critérios de inclusão:

- faixa etária de 20 a 55 anos;
- portadores de HAS estágio 1 ou 2, classificados de acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão

Pacientes que apresentavam sintomas ou sinais de HAS de origem secundária e de outras DCV além de portadores de doenças renais e hepáticas, diabetes mellitus e hipercolesterolemia, etilistas e tabagistas, foram excluídos do protocolo.

Para o GC, foram selecionados voluntários saudáveis, que foram pareados para gênero, idade e índice de massa corpórea (IMC) com o Grupo Hipertenso (GH).

Todos os indivíduos do estudo foram avaliados clinicamente pelo pesquisador responsável pelo projeto.

O presente estudo foi submetido e teve aprovação do Comitê de Ética do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (2594/05/014)

Todos os pacientes potencialmente elegíveis foram convidados a participar do estudo e informados sobre os procedimentos a serem realizados. Sendo assim, assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), de acordo com as normas da Instituição.

5.2 Métodos

O protocolo constou de três fases, que foram realizadas no período matutino, em diferentes dias de avaliação, com intervalo máximo entre as avaliações de 3 semanas:

Fase 1: Avaliação hemodinâmica e da variabilidade da FC (VFC) e da variabilidade da PA (VPA), registradas no repouso (basal), e em resposta ao *Tilt test*;

Fase 2: Avaliação da capacitância e complacência venosa do antebraço pela técnica da pletismografia;

Fase 3: Avaliação da função endotelial venosa pela técnica de DHV.

Fase 1: Avaliação hemodinâmica e da VFC e VPA no basal e em resposta ao Tilt test

Os voluntários realizaram o registro das variáveis hemodinâmicas na posição supina por um período de 20 minutos, sendo esta etapa considerada basal e, na sequência, a maca foi inclinada a 70° para avaliar a resposta ao *Tilt test* (Figuras 1 e 2) por um período de 10 minutos.



Figura 1 - Momento basal da manobra do *tilt test*



Figura 2 - Momento do *tilt test* (inclinação da maca)

No dia anterior ao exame, o paciente era orientado a se abster de ingerir álcool, não realizar exercícios extenuantes, além de evitar alimentos que contivessem cafeína. No dia do exame, era checado se o paciente não se encontrava em jejum, se não tinha ingerido alimentos proibidos e era solicitado ao mesmo a ir ao banheiro para esvaziar a bexiga. Além disso, a PA do paciente era aferida nas posições sentada e deitada. Durante todo o exame, o paciente permanecia de olhos abertos e em silêncio. Não houve intervalo de tempo entre as fases basal e *tilt*.

A monitorização da PA foi realizada de maneira contínua e não invasiva com monitor de pressão *Finometer*® (Figura 3) por meio da técnica de fotopletismografia digital^{72, 73,74}.

Conforme esta técnica, um manguito de pressão foi colocado circundando a falange média do terceiro quirodáctilo da mão esquerda.

Em cada exame, os dados antropométricos do paciente (gênero, idade, peso e altura) utilizados nos cálculos das variáveis hemodinâmicas foram registrados.

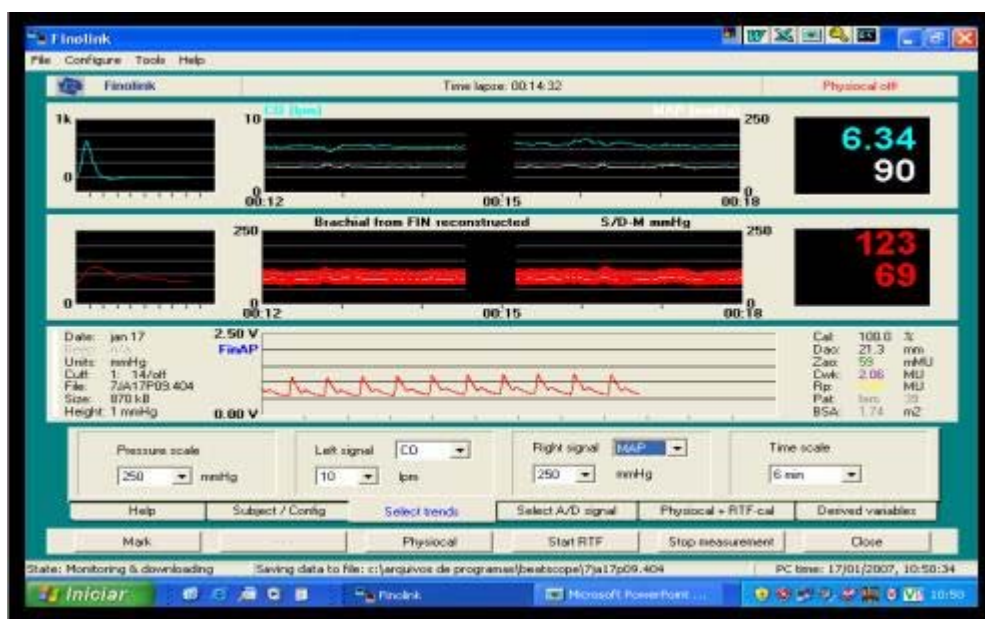


Figura 3 - Tela do aparelho Finometer mostrando as curvas de pressão

O sinal das curvas de PA foi arquivado no próprio equipamento e, simultaneamente, em dois outros computadores. No primeiro computador, as curvas de PA eram adquiridas pelo programa *Finometer* e tiveram suas análises feitas com o programa *BeatScope*, que calculou as variáveis a seguir discriminadas: PAS em milímetros de mercúrio (mmHg), PAD em mmHg, pressão arterial média (PAM) em mmHg, FC em batimentos por

minuto (bpm), DC em litros/minuto (l/min), CI em l/min/m², RVP em unidade arbitrária (U) e PRI em U/m²

O segundo arquivo foi usado para realizar a posterior análise da VFC e da VPA. Neste sentido, a aquisição das curvas foi feita por meio de um sistema de aquisição de sinais biológicos denominado AT/CODAS, em uma frequência de amostragem de 1.000 Hertz (Hz).

Para avaliação da VCF e da VPA, cada batimento cardíaco foi identificado por meio da utilização de algoritmo no programa CODAS/DATAQ que, automaticamente, realizou a detecção dos intervalos de pulso do evento sistólico da onda do sinal de PA.

Após esta leitura, foi realizada uma verificação por inspeção visual, com o intuito de identificar e/ou corrigir alguma marcação não correta. Em seguida, foi gerada a série temporal de cada sinal a ser estudado, isto é, o intervalo de pulso cardíaco (tacograma) e da PAS (diferença dos valores sistólicos momento a momento - sistograma).

Quando necessário, era utilizada a interpolação linear da série tacograma e sistograma, para retirar as distorções indesejáveis. Os dados foram armazenados em arquivos em formato de texto e utilizados, posteriormente, em um programa de análise espectral, que detectou a frequência central, número e potência de cada.

A faixa de frequência de interesse para análise espectral em humanos encontra-se no intervalo que vai de 0 até 0,4 Hz, tanto para a FC como para a PA. Os componentes de alta frequência (HF) encontram-se na faixa de

0,15 a 0,4 Hz (modulação vagal), os de baixa frequência (LF) na faixa de 0,04 a 0,15 Hz (modulação simpática) e os de muito baixa frequência (VLF) com valores menores que 0,04 Hz; foi ainda realizada a razão entre duas delas (LF/HF) para se avaliar o balanço autonômico.

Os componentes da VFC no domínio da frequência foram analisados e apresentados em sua relação percentual (%); ou seja:

- $LF \% = \text{potência de LF} / (\text{potência LF+HF}) \times 100$
- $HF \% = \text{potência de HF} / (\text{potência LF+HF}) \times 100$
- $LF/HF = \text{relação LF} / \text{HF}$

A análise dos sinais foi realizada respeitando cada momento do protocolo (basal e *Tilt*), como descrito anteriormente. Para a análise, foram excluídos os 10 primeiros minutos de registro do período basal, a fim de se aguardar a estabilização do sinal, sendo analisado o período a seguir, correspondendo a 10 minutos de registro contínuo. Após a inclinação da maca, foi desprezado o tempo da inclinação (1 minuto) e analisados os 10 minutos seguintes de maneira contínua.

Fase 2: Avaliação da capacitância e complacência venosa do antebraço pela técnica da pletismografia

O uso da pletismografia com oclusão venosa foi descrito pela primeira vez em humanos há, aproximadamente, 100 anos por Hewlett & van Zwaluwenburg⁷⁵.

O princípio da técnica consiste na súbita oclusão venosa do braço, permanecendo o fluxo arterial inalterado, acarretando, pelo aumento linear do fluxo arterial sem escoamento do fluxo venoso, o aumento de volume no segmento. Para a avaliação da capacitância e complacência venosas, utilizou-s o método descrito na revisão de Wilkinson e cols. (2001), conforme é apresentado abaixo ⁷⁶.

No protocolo, foi utilizado o sistema de pletismografia (Hokansson, Inc., Bellevue, WA, EUA) com sensor de estiramento (*Mercury strain gauges*) constituído por um tubo de silicone preenchido por mercúrio, que mantém contato com eletrodos de cobre nas extremidades (Figura 4).

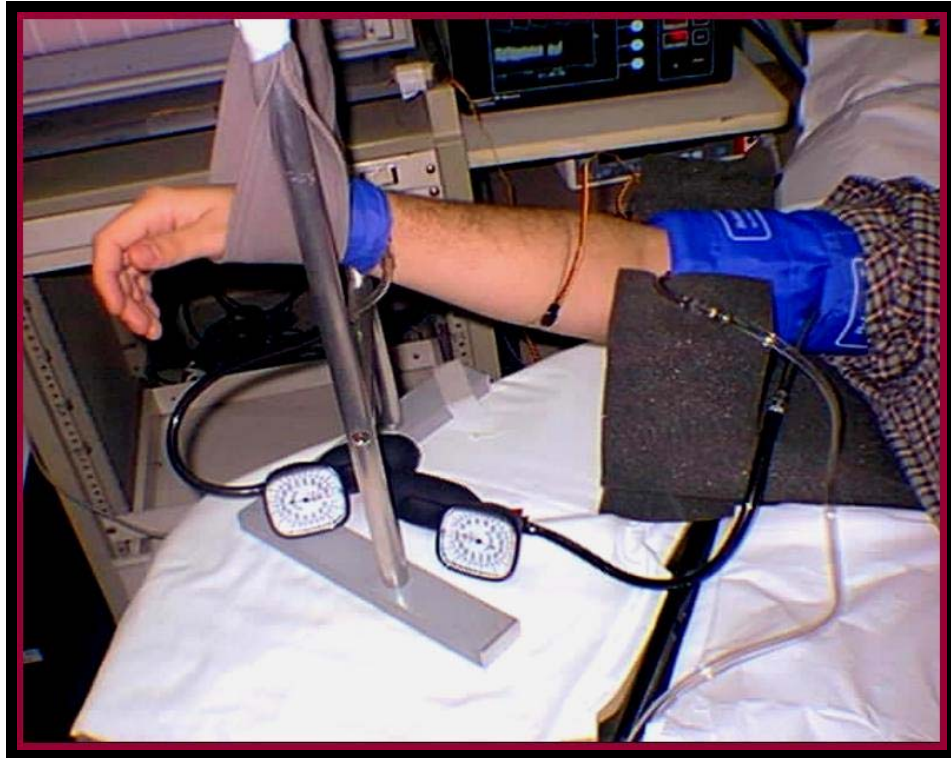


Figura 4 - Pletismografia

A colocação do sensor no antebraço do indivíduo refletia as variações de volume que ocorriam na circunferência do membro por meio de mudanças de resistência elétrica registradas em seus circuitos de ponte, sendo as variações de volume de um segmento transformadas rapidamente em uma variação percentual do fluxo de sangue para a região (ml de sangue para o antebraço/100ml de tecido/min).

Na avaliação da capacitância e complacência venosas do membro superior, a circulação da mão foi ocluída com a insuflação de um manguito colocado no punho com pressão de 200 mmHg, portanto, superior à PAS, 1 minuto, antes da determinação do volume de fluxo e, posteriormente, era realizada a oclusão do retorno venoso (manguito de pressão do braço) com

uma pressão de 10mmHg durante 3 minutos. A seguir, os dois manguitos eram desinsuflados. Após um intervalo de 10 minutos, o mesmo processo era repetido por três vezes, com pressões de 20, 30 e 40 mmHg.

Na situação de fluxo normal (sem oclusão), foi registrada uma linha contínua considerada como o padrão do volume basal do membro. Com a oclusão e conseqüente represamento de sangue, notou-se um incremento do volume do antebraço que atingiu um platô quando a pressão do território venoso igualava-se à pressão de oclusão. No estado de “equilíbrio”, obviamente, o volume de entrada de sangue era o mesmo volume de saída. (Figura 5).

Para a análise, calculou-se o incremento do volume para cada uma das pressões de oclusão, tomando por base a diferença de amplitude entre a linha basal e o platô obtido no tempo de observação, utilizando-se uma calibração inicial do sistema. O valor final de incremento foi assumido, como o volume máximo represado no compartimento para cada pressão: capacitância do sistema. A complacência foi definida pela diferença do volume estocado quando a veia era submetida a uma pressão de 40 mmHg (V_4) pelo volume estocado quando a veia era submetida a uma pressão de 10 mmHg (V_1) dividido pela variação de pressão de 30 mmHg. (complacência = $V_4 - V_1 / 30$)

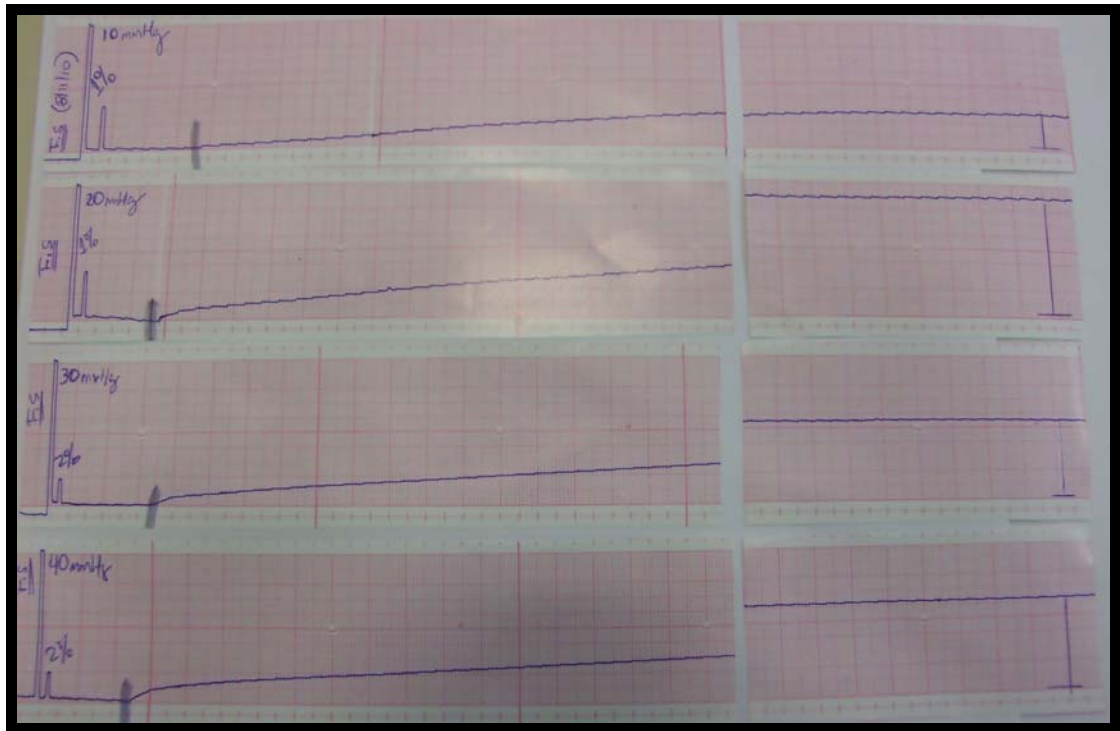


Figura 5 - Exemplo de curva de pressão na Pletismografia

Fase 3: Avaliação da função endotelial venosa pela técnica de DHV

O método escolhido para a avaliação funcional endovenosa foi à técnica da complacência da veia do dorso da mão (DHV), na condição basal e durante a infusão de drogas vasoativas em uma veia do dorso da mão. Durante o exame, foram também monitorizadas a PAS e a FC de forma não invasiva.

Durante todo o procedimento, os participantes permaneceram na posição supina com o antebraço esquerdo em um suporte cômodo, com um ângulo de 30° em relação à horizontal. Uma agulha 23G (*butterfly*) foi inserida em uma veia do dorso da mão esquerda por uma enfermeira experiente e, em seguida, uma solução fisiológica (SF) a 0.9% era infundida por meio de uma bomba de infusão Harvard (*Harvard Apparatus Inc. South Natick, Mass*) durante 30 minutos a 0,3 ml/min para possibilitar a recuperação do tônus venoso local ao estado basal, após a vasoconstrição causada pela inserção da agulha. Um transdutor (LVDT, Shaevitz Engineering, Pennsauken, NJ) capaz de detectar pequenos deslocamentos lineares era colocado sobre a superfície dorsal da mão esquerda e afixado firmemente à pele (Figuras 6 e 7).



Figura 6 - Dorsal Hand Vein Technique



Figura 7 - Posição do sensor na DHV

Após esse intervalo de tempo, foram feitos dois ou três registros de curvas basais de dilatação venosa durante infusão de SF a 0,9%, obtidas por meio da oclusão do retorno venoso pela aplicação de 40 mmHg de pressão em manguito do braço. Uma diferença menor ou igual a 10% entre as curvas era necessária para se considerar os registros basais adequados.

Após infusão do SF a 0,9%, foram realizadas infusões de doses crescentes de fenilefrina, a cada 7 minutos, até obter-se uma dose de fenilefrina que se acarreta em uma constrição de 70% da veia em relação ao valor basal, estabelecendo uma linha de base para a avaliação da resposta vascular venosa. A esta dose de fenilefrina, deu-se a denominação de ED70. Após obtenção do ED70, foram preparadas seringas com uma solução composta de ED70, nas quais foram adicionadas a seis doses crescentes de acetilcolina, sendo estas infundidas por 3 minutos, da menor para a maior concentração de acetilcolina, com o intuito de avaliar a venodilatação dependente do endotélio e se construir uma curva dose-resposta completa.

Respeitando um intervalo de 30 minutos do término da infusão da última acetilcolina, período este necessário para o desaparecimento de quaisquer efeitos daquela droga, foram infundidas soluções composta ED70 com duas ou três doses crescentes de nitroprussiato de sódio a cada 4 minutos, objetivando avaliar a resposta vasodilatadora independente do endotélio (figura 8).

As seguintes doses foram utilizadas:

Fenilefrina = 12-7917 ng/mL Cloridrato de fenilefrina (Winthrop lab, New York,USA)

Acetilcolina = 1-12000 ng/mL (Sigma); ampolado na Divisão de Farmácia do Hospital das Clínicas da USP, São Paulo

Nitroprussiato de Sódio: 1562.5 a 6250 ng/mL (Biolab Sanus Farmacêutica Ltda, Brasil).

A comparação entre os Grupos (GC vs GH) foi feita baseada na resposta vasodilatadora máxima à ação da acetilcolina, também chamada de efeito máximo (Emax).

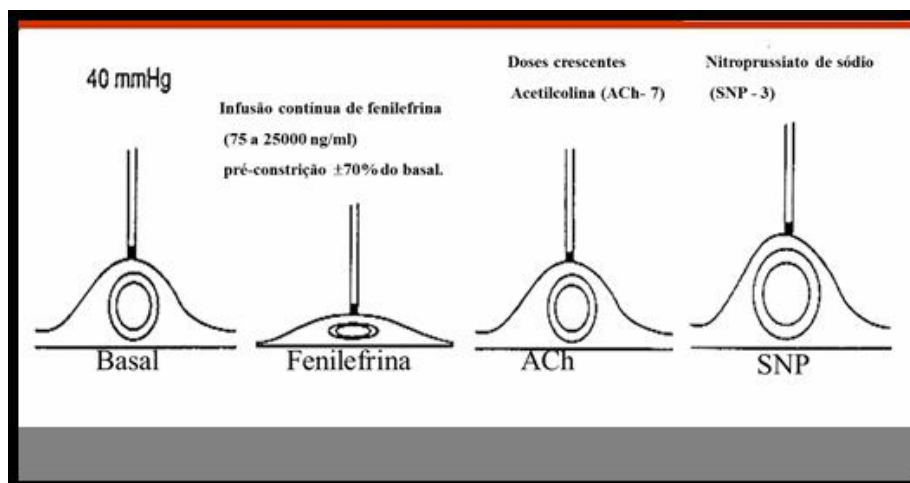


Figura 8 - Esquemática das alterações no volume do vaso durante o DHV

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis classificatórias foram apresentadas em tabelas contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre estas variáveis foi avaliada com o teste Qui-quadrado⁷⁷

O teste para normalidade utilizado foi o de Kolmogorov-Smirnov⁷⁷.

As variáveis quantitativas, com distribuição normal, foram apresentadas descritivamente em tabelas, contendo média, desvio-padrão. As médias foram comparadas com o teste t-Student. O correspondente teste não paramétrico utilizado foi Mann-Whitney.

As médias das variáveis, mensuradas em mais de uma condição, foram avaliadas com análise de variância para medidas repetidas, nas quais as três hipóteses básicas foram testadas:

H₀₁: Os perfis de médias são paralelos, ou seja, o comportamento dos grupos é igual ao longo das condições de avaliação (posição);

H₀₂: Os perfis de médias são coincidentes, ou seja, não existe diferença de médias entre os grupos;

H₀₃: Não há efeito de condição de avaliação, ou seja, os perfis são paralelos ao eixo das abscissas.

As variáveis que não apresentaram distribuição normal foram comparadas com testes não paramétricos: Mann-Whitney e sinais de Wilcoxon.

Os coeficientes de correlação de Spearman foram calculados, e os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

7 RESULTADOS

Inicialmente, foram avaliados e incluídos no projeto 58 indivíduos, divididos em dois grupos denominados: GC e GH. O GC foi formado por 27 indivíduos e o GH, por 31 pacientes. Conforme pareamento entre os grupos demonstrado nos dados da Tabela 2, não houve diferenças estatísticas entre os Grupos, em relação à idade e às variáveis antropométricas. Como era esperado, tanto a PAS como a PAD aferidas no consultório, foram diferentes ($p < 0,05$) entre os Grupos. (Tabela 2).

Tabela 2 - Variáveis antropométricas gerais dos Grupos Controle e Hipertenso

Grupos	GC (n=27)	GH (n=31)
Idade (anos)	36,8±9,2	38,2±10,5
IMC (kg/m ²)	24,6±4,6	26,1±3,1
Gênero	14 ♀ 13♂	16♀ 15♂
PAS (mmHg)	111,5±1,5	142,3±1,1*
PAD (mmHg)	73,0±1,0	88,0±3,0*

Índice de massa corporal (IMC); ♂= sexo masculino, ♀ = sexo feminino; pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD).

média ± desvio-padrão

* $p < 0.05$ (GC vs GH)

O resultado dos exames bioquímicos dos participantes do protocolo está apresentado nos dados da Tabela 3.

Tabela 3 - Análises bioquímicas e metabólicas dos Grupos Controle e Hipertenso

Grupos	GC (n=27)	GH (n=31)
Col (ml/dL)	164,2±3,8	160,8±2,4
HDL-Col (ml/dL)	47,6±1,4	49,5±2,1
LDL-Col (ml/dL)	92,2±5,1	88,3±2,7
Glicose (ml/dL)	88,2±0,9	90,7±1,7
TGL (ml/dL)	120,1±3,9	120,4±5,4
Uréia (ml/dL)	33,6±1,2	35,8±1,9
Creatinina (ml/dL) [▪]	0,8 (0,4-1,1)	0,9 (0,6-1,2)
T ₄ Livre (ng/dL) [▪]	1,9 (0,8-1,5)	1,0 (0,8-1,6)
TSH (µg/ml) [▪]	2,8 (0,6-5,1)	2,6 (0,7-4,8)

Colesterol total (Col); lipoproteína de alta densidade (HDL Col); lipoproteína de baixa densidade (LDL Col); triglicérides (TGL); tiroxina livre (T₄ Livre); Hormônio Tireoestimulante (TSH). média ± desvio padrão

[▪] mediana (1º e 3º quartis)

Não houve diferença entre os Grupos (GC e GH) em nenhuma das variáveis (colesterol total, LDL-Col, HDL-Col, triglicerídeos, uréia, creatinina, T₄ livre, TSH e glicose).

Deve-se ressaltar que, dos 58 participantes iniciais do estudo, 37 (17 do GC e 20 do GH) realizaram todas as fases. Isto ocorreu pelos seguintes motivos:

- 4 indivíduos do GC e 4 do GH mudaram de endereço
- 2 indivíduos do GC desistiram de continuar no protocolo
- 4 indivíduos do GC e 2 do GH não conseguiram ser localizados, (o número do telefone que constava no prontuário era errado e não responderam à solicitação de comparecimento para os exames mandada via correio).
- 5 indivíduos do GH optaram por seguir o acompanhamento no Posto de Saúde e iniciaram medicações anti-hipertensivas.

7.1 Avaliação do padrão hemodinâmico

A avaliação hemodinâmica realizada pela técnica da fotopletagemografia digital compreendeu 25 indivíduos do GC e 27 do GH. Apesar da diminuição do número de voluntários em ambos os Grupos em relação ao total de participantes, observou-se que tanto o GC como o GH mantiveram-se homogêneos em relação aos parâmetros e semelhantes aos valores do Grupo inicial.

No momento basal (Tabela 4), o padrão hemodinâmico do GC diferiu do GH ($p < 0,05$) nas variáveis: PAS e PAD. Em relação ao DC, CI, PRI e FC, não houve diferença significativa. Em conjunto, esses dados não sugerem um estado circulatório hiperdinâmico, apontando para um quadro compatível com o de HAS estabelecida.

Tabela 4 - Padrão hemodinâmico do GC e do GH no momento basal e durante o *Tilt test*

Grupos	GC (n=25)		GH (n=27)	
	Basal	<i>Tilt</i>	Basal	<i>Tilt</i>
PAS (mmHg)	112,0 ±9,0	108,2 ±11,8 [#]	137,8 ±14,4 [*]	134,0 ±14,4 ^{#§}
PAD (mmHg)	66,5 ±9,4	67,3 ±9,1	82,7 ±10,6 [*]	84,5 ±12,8 [§]
FC (bpm)	68,0 ±8,0	80,9 ±9,6 [#]	71,4 ±11,4	82,1±13,7 [#]
DC (l/min)	5,8 ±1,2	5,2 ±1,1 [#]	6,0 ±1,4	5,5 ±1,5 [#]
CI (l/min/m ²)	3,3 ±0,6	3,0±0,5 [#]	3,1±1,0	3,0±0,7 [#]
PRI (U / m ²)	0,5 ±0,2	0,6 ±0,2	0,8 ±0,8	0,7 ±0,3

Pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD); frequência cardíaca (FC); índice de resistência periférica (PRI); Índice cardíaco (CI); débito cardíaco (DC).

média ± desvio-padrão

** p<0,05 (GC vs GH, condição basal)*

p<0,05 (basal vs Tilt para cada grupo)

§p<0,05 (GC vs GH, condição Tilt)

Em resposta à manobra de *Tilt test* (Tabela 4), houve um aumento de 17% e 14% da FC para o GC e para o GH, respectivamente, ($p < 0,05$). O PRI praticamente teve alteração significativa. Observou-se também uma diminuição de 10% de CI para o GC e de 7% para o GH ($p < 0,05$), além de 1% do DC para o GC e de 2% para o GH ($p < 0,05$) e de diminuição de 5% e 2% da PAS, respectivamente, para os GC e GH ($p < 0,05$). A PAD não se modificou.

7.2 Avaliação da VFC e da VPA

Foram avaliados 25 indivíduos do GC e 27 do GH, cujos dados demográficos (idade, IMC e gênero) não apresentaram diferenças entre eles. Nesta fase, os grupos avaliados nesta fase mantiveram a representatividade dos Grupos inicialmente incluídos (dados não apresentados).

A análise demonstrou que o padrão de distribuição de algumas variáveis não preencheu os critérios de distribuição normal, sendo, portanto, uma distribuição não paramétrica, sendo apresentados como mediana e 1º e 3º quartis.

Nos dados da Tabela 5, encontram-se os valores de VFC dos GC e GH nos momentos de avaliação basal e durante o *Tilt test*.

No basal, pode-se observar que não houve diferença entre os Grupos com relação à FC (representada pelo IP - intervalo de pulso). Os componentes normalizados da VFC, que indicam a atividade simpática (%LF) e atividade vagal (%HF), foram semelhantes. A relação LF/HF, que expressa à modulação autonômica, também foi semelhante entre o GC [1,3 (0,8-1,6)] e o GH [1,4 (0,8-2,1)].

Em resposta ao *Tilt test*, houve aumento da FC para ambos os Grupos ($p < 0,05$), aumento da atividade simpática caracterizada pelo aumento do %LF no GC ($52,5 \pm 14,6$ vs $72,6 \pm 14,4$) ($p < 0,05$), o mesmo se observando em relação ao GH ($55,6 \pm 17,1$ vs $63,2 \pm 19,9$) ($p < 0,05$). Mas, os Grupos foram diferentes em resposta a esta manobra, e o GC apresentou

uma resposta de maior intensidade de aumento da %LF comparado com o GH ($72,6 \pm 14,4$ vs $63,2 \pm 19,9$) ($p < 0,05$). A atividade vagal, representada pelo componente %HF, foi reduzida no GC ($47,0 \pm 14,6$ vs $26,5 \pm 13,8$) ($p < 0,05$) e, de forma semelhante, também no GH ($43,2 \pm 17,2$ vs $35,6 \pm 19,5$) ($p < 0,05$). Do mesmo modo, os Grupos foram diferentes em resposta a esta manobra, no qual o GC apresentou uma resposta de maior intensidade de diminuição da %HF comparado ao GH ($26,5 \pm 13,8$ vs $35,6 \pm 19,5$) ($p < 0,05$).

A relação LF/HF aumentou tanto no GC [1,3 (0,9-1,6) - 3,2 (1,8-4,8)] como no GH [1,4 (0,8-2,1)-1,6(0,6-2,1)] ($p < 0,05$), entretanto, sem diferenças entre os Grupos.

Com relação à VPA, observou-se que, no basal, não há diferença entre os grupos nem quanto à variância total da pressão (VAR PAS) ($31,9 \pm 18,8$ - $52,5 \pm 40,9$), nem com relação à atividade simpática da PAS (expressa como componente LF da PAS) [5,1 (2,7-6,3) - 4,8 (2,4-7,7)].

A análise da sensibilidade do barorreflexo, representada pelo índice alfa (ALFA LF), também foi semelhante ($10,1 \pm 5,3$ vs $9,1 \pm 4,3$).

Em resposta à manobra de *Tilt test*, houve aumento do componente LF da PAS tanto no GC [5,1 (2,7-6,3) – 9,4 (4,5-17,1)] ($p < 0,05$) como no GH [4,8 (2,4-7,7) – 9,8(5,2-15,6)] ($p < 0,05$). Observou-se também um aumento da variância da PAS (VAR PAS) de forma semelhante entre o GC ($31,9 \pm 18,8$ - $60,1 \pm 46,3$) ($p < 0,05$) e o GH ($52,5 \pm 40,9$ - $70,1 \pm 47,8$) ($p < 0,05$). A sensibilidade do barorreflexo (ALFA LF) teve uma diminuição no GC

(10,1±5,3 vs 6,6±2,9) ($p<0,05$) e no GH (9,1±4,3 vs 5,7±3,0) ($p<0,05$). Todas estas alterações foram semelhantes entre os grupos.

Tabela 5 - Avaliação da VFC no domínio da frequência dos grupos Controle e Hipertenso, no momento basal e durante a manobra de *Tilt test*

Parâmetros	GC (n=25)		GH (n=27)	
	Basal	Tilt	Basal	Tilt
IP	913,7±120,9	770,3±136,4 [#]	862,5±162,0	730,4±117,1 [#]
%LF	52,5±14,6	72,6±14,4 [#]	55,6±17,1	63,2±19,9 ^{#§}
%HF	47,0±14,6	26,5±13,8 [#]	43,2±17,7	35,6±19,5 ^{#§}
LF/HF [▫]	1,3 (0,8–1,6)	3,2 (1,8–4,8) [#]	1,4 (0,8–2,1)	1,6 (0,6 – 2,1) [#]
VAR PAS	31,9±18,8	60,1±46,3 [#]	52,5±40,9	70,1±47,8 [#]
LF da PAS [▫]	5,1 (2,7–6,3)	9,4 (4,5–17,1) [#]	4,8 (2,4–7,7)	9,8 (5,2–15,6) [#]
ALFA LF	10,1±5,3	6,6±2,9 [#]	9,1±4,3	5,7±3,0 [#]

Intervalo de pulso (IP); baixa frequência (LF); alta frequência (HF); muito baixa frequência (VLF); variabilidade da pressão arterial sistólica (VAR PAS). Atividade simpática da PAS (LF da PAS)

[▫] mediana (1º quartil – 3º quartil)

média ± desvio-padrão.

[#] $p<0,05$ (basal vs Tilt para cada Grupo)

[§] $p<0,05$ (GC vs GH, condição Tilt)

7.3 Capacitância e Complacência venosas

Participaram desta fase de avaliação 21 indivíduos do GC e 24 pacientes do GH. Quanto aos dados antropométricos (idade, IMC e sexo), não houve diferença ($p > 0,05$) em nenhum dos parâmetros, o que demonstra semelhança entre a população avaliada e o Grupo inicial.

Os valores obtidos não tiveram distribuição normal, portanto, foi apresentada a mediana (1º quartil – 3º quartil) nos dados da Tabela 6.

Tabela 6 - Avaliação da Capacitância e Complacência Venosas pela Pletismografia

Pressão de oclusão do membro superior	Mudança de volume do antebraço	
	GC (n=21) ml/100ml/min ^x	GH (n=24) ml/100ml/min ^x
10 mmHg ^ª	0,6 (0,3–0,8)	0,5 (0,4–0,9)
20 mmHg ^ª	2,1 (1,6–3,2)	1,4 (1,0–2,2)
30 mmHg ^ª	4,8 (3,8–5,7)	3,6 (2,8–4,6) *
40 mmHg ^ª	5,5 (4,8–7,3)	4,7 (3,8–6,4) *
Complacência venosa ^ª (Delta V / Delta P)	0,16 (0,14–0,21)	0,14 (0,11–0,18)

^ªMediana (1º quartil – 3º quartil)

* $p < 0.05$ (GC vs GH)

^x ml de sangue para o antebraço / ml de tecido/min

Delta V / Delta P = diferença de Volume (40 – 10mmHg) / diferença de Pressão (40 – 10mmHg)

Conforme mostrado nos dados da Tabela 6, quando se comparou a mediana da capacitância venosa entre o GC e o GH, não se observou diferença no volume de sangue represado com a pressão de oclusão do membro superior nas pressões de 10 mmHg e 20 mmHg. Ou seja, nestas pressões, o sistema venoso em ambos os grupos acomodou volumes semelhantes. Todavia, ao comparar o volume represado com pressões de oclusão maiores, como 30 e 40mmHg, foi possível detectar uma maior capacidade de acomodação de volume (capacitância) no GC em relação ao GH, respectivamente [4,8 (3,8-5,7) - 3,6 (2,8-4,6)] e [5,6 (4,8-7,3) - 4,7 (3,8-6,4)] ($p < 0,05$). A complacência venosa com variação de pressão de 30 mmHg foi menor no GH quando comparado ao GH ($p < 0,05$).

7.4 Avaliação da função endotelial venosa

Dezoito participantes GC e 22 pacientes do GH realizaram o exame. Quanto aos dados antropométricos (idade, IMC e gênero), não houve diferença significativa em nenhum dos parâmetros.

Os valores obtidos neste método de avaliação também não tiveram distribuição normal (paramétrica), portanto, foram apresentados à mediana (1º e 3º quartis) (Tabela 7)

Tabela 7 - Avaliação dos parâmetros da reatividade vascular e da dilatação dependente e independente do endotélio do GC e do GH

Grupos	GC (n=18)	GH (n=22)
ED70%	74,2 (70,3–76,6)	74,8 (72,5–78,5)
Fenil dose (ng/mL)	600 (300–1250)	300 (75–977)
Ach dose (ng/mL)	6000 (1200–12000)	6000 (2100–12000)
Nitro dose (ng/mL)	1562 (1367–2091)	1562 (1562–1582)
Nitro Emax	122,8 (103,9–155,9)	122,0 (108,4–154,6)
Ach% Emax	81,7 (65,3–99,1)	62,9 (38,3–79,9) *

Dose de fenilefrina para a vasoconstrição de 70% (ED70%); dose de fenilefrina (Fenil dose); dose de acetilcolina (Ach dose); dose de nitroprussiato de sódio (Nitro dose); dilatação máxima com nitroprussiato de sódio (Nitro Emax); dilatação máxima com acetilcolina (Ach% Emax).

Mediana (1º quartil – 3º quartil)

** $p < 0.05$ (GC vs GH)*

Nos dados da Tabela 7, pode-se observar que não houve diferença na dose de fenilefrina para a venoconstrição de 70% (ED70%), tanto no GC como no GH. O mesmo ocorreu no que se refere à dose de acetilcolina necessária para a venodilatação máxima. Os dados indicam semelhante reatividade vascular, ou sensibilidade, em resposta às substâncias vasoativas administradas.

A infusão de acetilcolina causou dilatação progressiva nas veias em resposta a cada dose utilizada. Comparando-se a resposta de ambos os Grupos, pode-se evidenciar que o GH apresentou significativa redução na venodilatação quando comparado ao GC [62,9 (38,3–79,9) - 81,7 (65,3–99,1)] ($p < 0,05$). Estes dados sugerem a presença de disfunção endotelial venosa no GH.

Em ambos os grupos, também foi avaliada a venodilatação independente do endotélio, por meio da quantificação da dilatação em resposta ao nitroprussiato de sódio (Nitro Emax). Nesta avaliação, não houve diferença entre a venodilatação máxima de ambos os Grupos. Esses dados sugerem que a capacidade de dilatação da camada muscular da veia está preservada.

Em síntese, o resultado aponta para a presença de disfunção endotelial venosa nos pacientes hipertensos estudados.

Em razão dos motivos já supracitados, nem todos os participantes conseguiram realizar todos os métodos presentes no protocolo.

Ao todo, 17 do GC e 20 do GH fizeram o protocolo completo, sendo essa amostra semelhante à população total estudada, conforme se pode ver nos dados das Tabelas 8 e 9. De forma importante, apesar da redução do número de pacientes nos Grupos, pode-se detectar ainda menor dilatação venosa dependente do endotélio e menor complacência venosa, como ilustrado nos dados das Figuras 9 e 10.

Tabela 8 - Dados antropométricos e resultados dos indivíduos que fizeram todo o protocolo

Dados e métodos	Variáveis	GC (n=17)	GH (n=20)
Dados demográficos	Idade (anos)	38,7±8,8	37,4±9,7
	IMC (Kg/m ²)	25,6±4,6	26,5±3,2
	Sexo	14 ♀ 13♂	16♀ 15♂
	PAS (mmHg)	111,5±1,5	142,3±1,1*
	PAD (mmHg)	73±1,0	88±3,0*
Reatividade vascular e dilatação dependente e independente do endotélio	10 mmHg	0,5 (0,3–0,8)	0,5 (0,4–0,9)
	20 mmHg	2,1 (1,2–2,5)	1,6 (1,1–2,4)
	30 mmHg	4,7 (3,6–5,7)	4,1 (2,8–5,0) *
	40 mmHg	5,9 (4,8–7,3)	4,9 (3,8–6,4) *
	delta	4,9 (4,1–6,5)	4,3 (3,2–5,5)
	ED70%	74,5 (70,0–76,9)	74,8 (72,8–81,7)
	Fenil dose (ng/min)	600 (300–1250)	300 (94–1159)
	Ach dose (ng/min)	6000 (1200–12000)	5975 (1500–12000)
	Nitro dose (ng/min)	1562 (1171–2435)	1562 (1562–1620)
	Nitro Emax	117,7 (103,8–159,3)	122,0 (109,1–149,8)
Ach% Emax	80,2 (64,8–94,1)	62,9 (41,6–78,1) *	

Índice de massa corporal (IMC); ♀ = sexo feminino, ♂ = sexo masculino; pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD).

média ± desvio padrão. Dose de fenilefrina para a venoconstrição de 70% (ED70%); dose de fenilefrina (Fenil dose); dose de acetilcolina (Ach dose); dose de nitroprussiato de sódio (Nitro dose); dilatação máxima com nitroprussiato de sódio (Nitro Emax); dilatação máxima com acetilcolina (Ach% Emax).

$p < 0.05$ (basal vs Tilt para cada grupo)

§ $p < 0.05$ (GC vs GH, condição Tilt)

Tabela 9 - Resultados dos indivíduos que fizeram todo o protocolo

Dados e métodos	Variáveis	GC (n=17)		GH (n=20)	
		Basal	Tilt	Basal	Tilt
Valores hemodinâmicos	PAS (mmHg)	113,9±8,4	108,4±9,9 [#]	137,4±11,5 [*]	131,03±13,5 ^{#§}
	PAD (mmHg)	68,3±9,1	67,6±8,5	79,8±8,7 [*]	81,37±11,0 [§]
	FC (bpm)	69,9±6,7	81,6±7,9 [#]	71,5±12,9	81,43±15,3 [#]
	DC (l/min)	6,2±1,0	5,6±1,1 [#]	6,5±1,2	6,0±1,3 [#]
	CI (l/min/m ²)	3,4±0,5	3,1±0,5 [#]	3,5±0,6	3,2±0,6 [#]
	PRI (MU/ m ²)	0,5±0,1	0,5±0,2	0,6±0,2	0,61±0,3
Avaliação da VFC no domínio da frequência no momento basal de durante manobra de Tilt test	IP	888,5±86,1	754,0±95,4 [#]	859,7±171,0	743,5±126,8 [#]
	%LF	54,0±14,8	75,2±11,3 [#]	59,7±15,4	63,2±21,0 ^{#§}
	%HF	45,4±14,8	23,4±9,7 [#]	38,7±15,8	35,2±20,4 ^{#§}
	LF/HF [▫]	1,3 (0,9–2,1)	3,4 (2,1–5,0) [#]	1,6 (1,0–2,9)	2,2 (0,8–4,8) [#]
	VAR PAS	28,8±12,3	64,6±53,9 [#]	54,5±45,6	69,1±52,7 [#]
	LF da PAS [▫]	4,7 (3,2–6,3)	9,4(7,4–15,1) [#]	4,9 (2,4–8,2)	9,9 (5,3–17,3) [#]
	ALFA LF	8,5±3,6	6,1±1,6 [#]	9,6±4,6	6,0±3,1 [#]

pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD). média ± desvio padrão; [▫] mediana (1º quartil – 3º quartil) frequência cardíaca (FC); índice de resistência periférica (PRI); Índice cardíaco (CI); débito cardíaco (DC). média ± desvio-padrão. ntervalo de pulso (IP); baixa frequência (LF); alta frequência (HF); muito baixa frequência (VLF); variabilidade da pressão arterial sistólica (VAR PAS). Atividade simpática da PAS (LF da PAS)

* p<0,05 (GC vs GH, condição basal)[#] p<0,05 (basal vs Tilt para cada grupo) [§]p<0,05 (GC vs GH, condição Tilt)

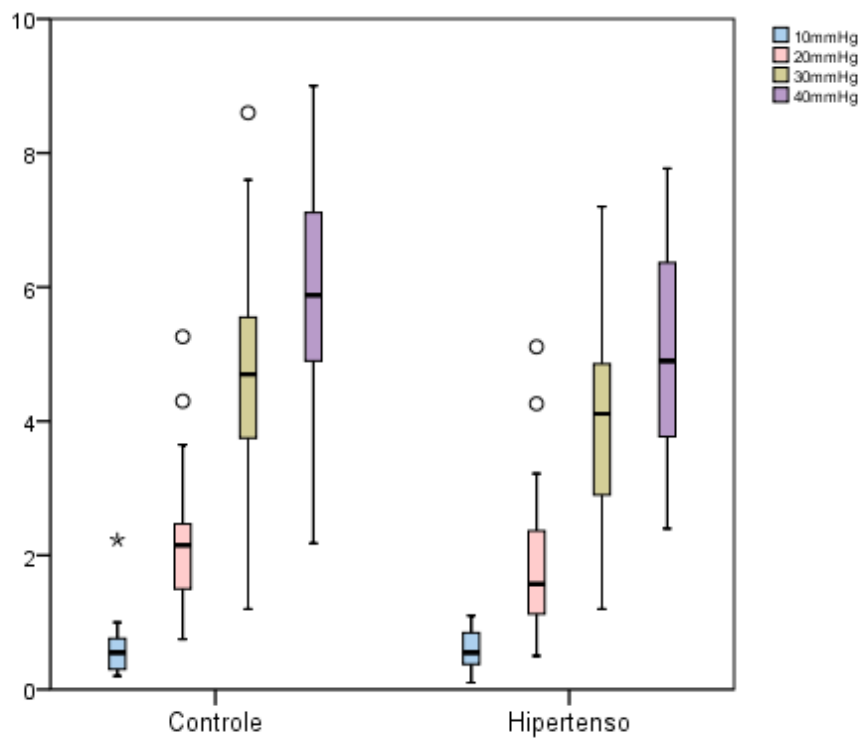


Figura 9 - Capacitância venosa avaliada pela Pletismografia

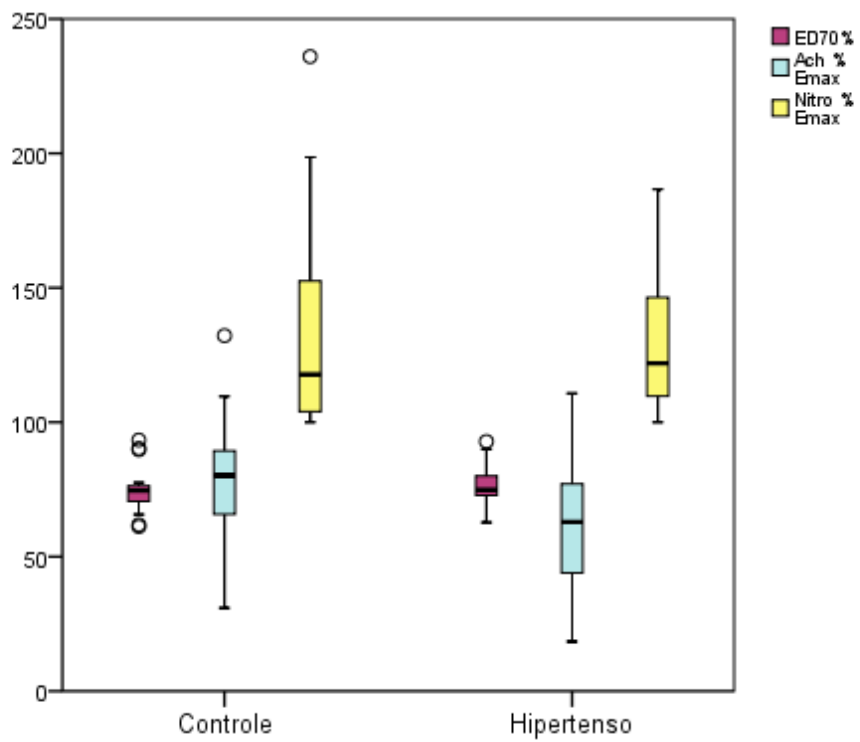


Figura 10 - Dilatação venosa avaliada pela DHV

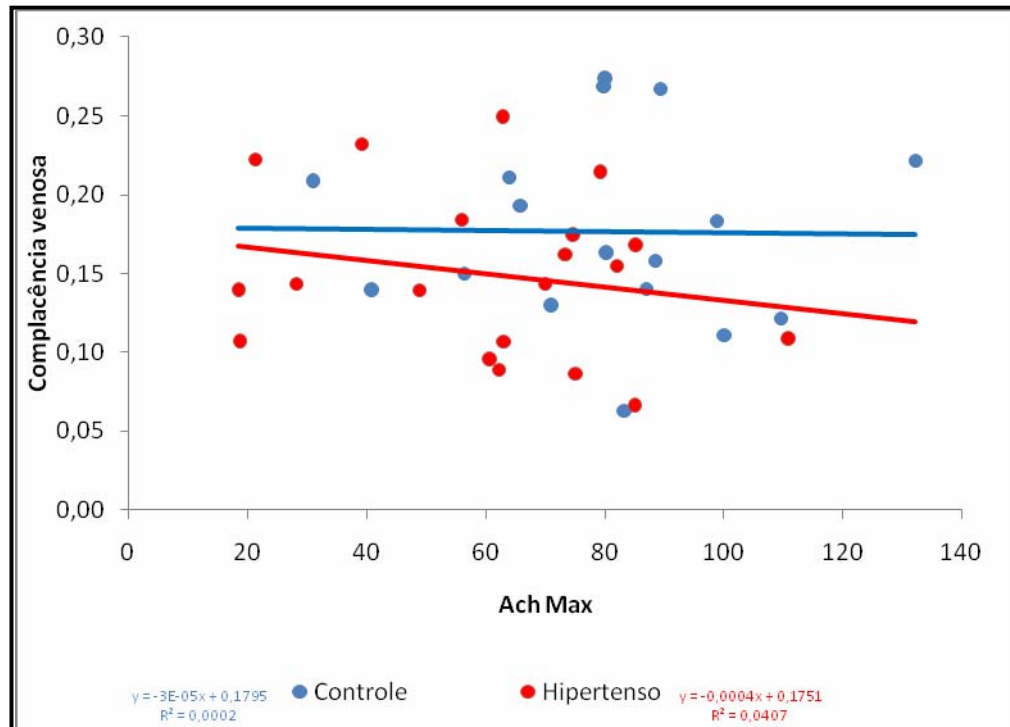
8 CORRELAÇÕES

As correlações foram realizadas somente com os indivíduos que foram submetidos a todas as fases do protocolo.

8.1 *Correlação entre a complacência venosa e a função endotelial venosa*

Não foi observada correlação que atingisse significância estatística entre a complacência venosa e a função endotelial venosa representada pela máxima dilatação da veia após administração de acetilcolina (Ach% Emax) em nenhum dos Grupos (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Correlação entre a complacência venosa e a função endotelial venosa (Ach% Emax) nos Grupos Normotenso e Hipertenso



Dose de acetilcolina responsável pela dilatação máxima (Ach% Emax).

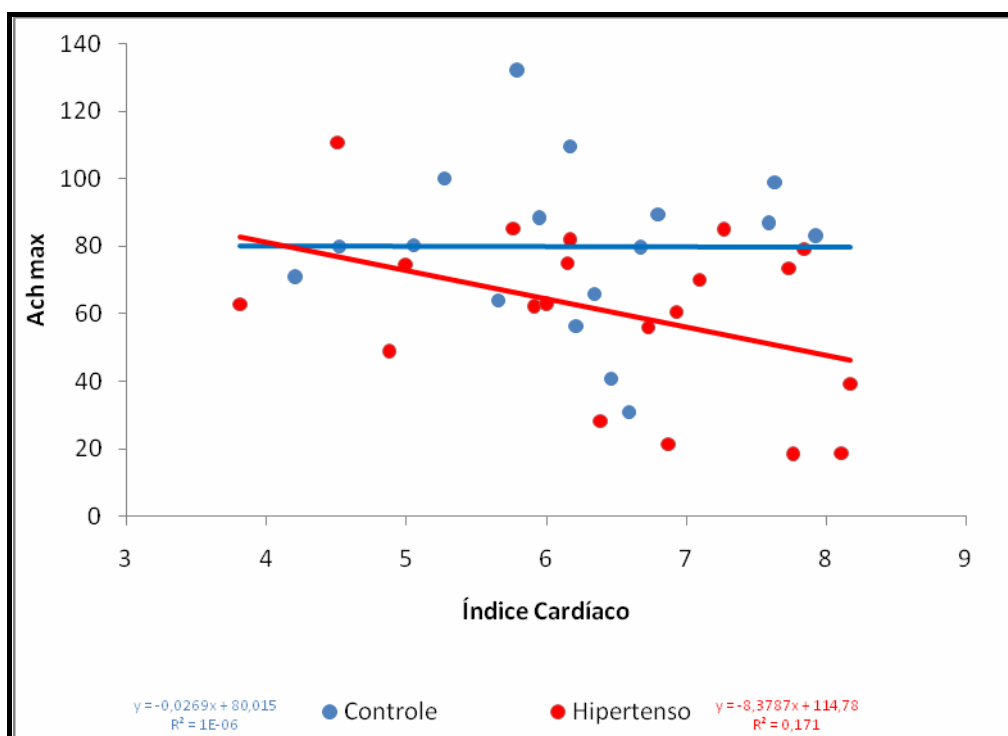
p grupo controle = 0,63

p grupo hipertenso = 0,56

8.2 Correlações entre a função endotelial venosa com o CI e o PRI

Não foi observada correlação estatisticamente significativa entre a função endotelial venosa representada pela máxima dilatação da veia, após administração de acetilcolina (Ach% Emax) e o CI em nenhum dos grupos. (Gráfico 2). O mesmo se observou quando a função endotelial venosa (Ach% Emax) foi comparada com o PRI (Gráfico 3).

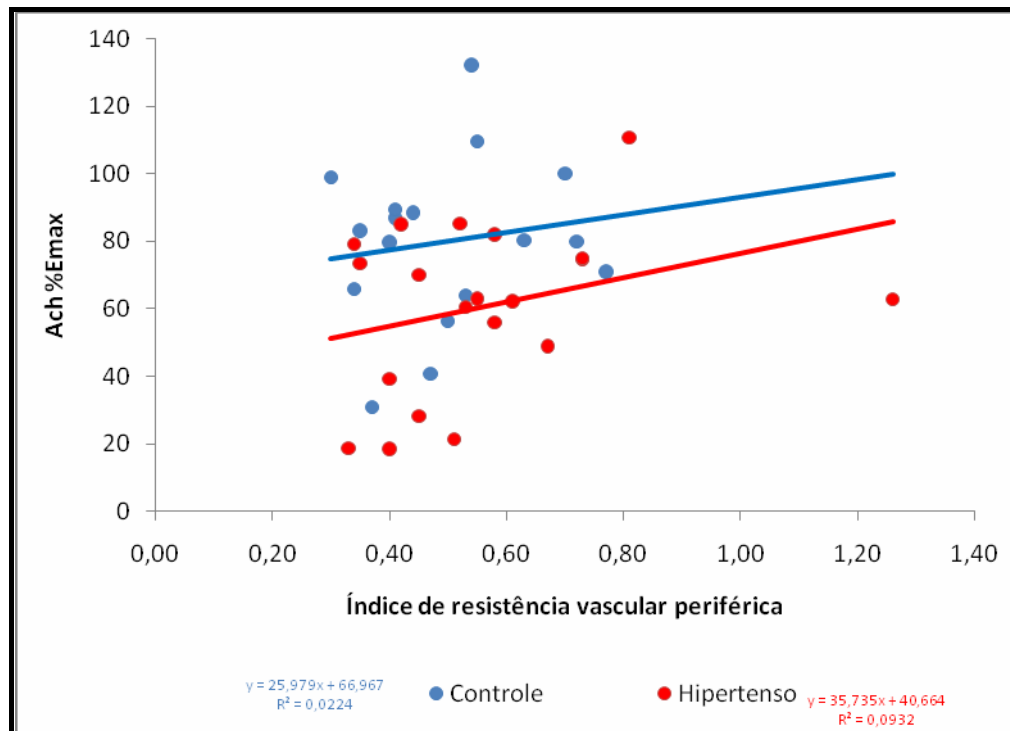
Gráfico 2 - Correlação entre a função endotelial venosa (Ach Max) e o CI nos Grupos Normotenso e Hipertenso



p grupo controle = 0,93

p grupo hipertenso = 0,12

Gráfico 3 - Correlação entre a função endotelial venosa (Ach Max) e o PRI nos Grupos Normotenso e Hipertenso



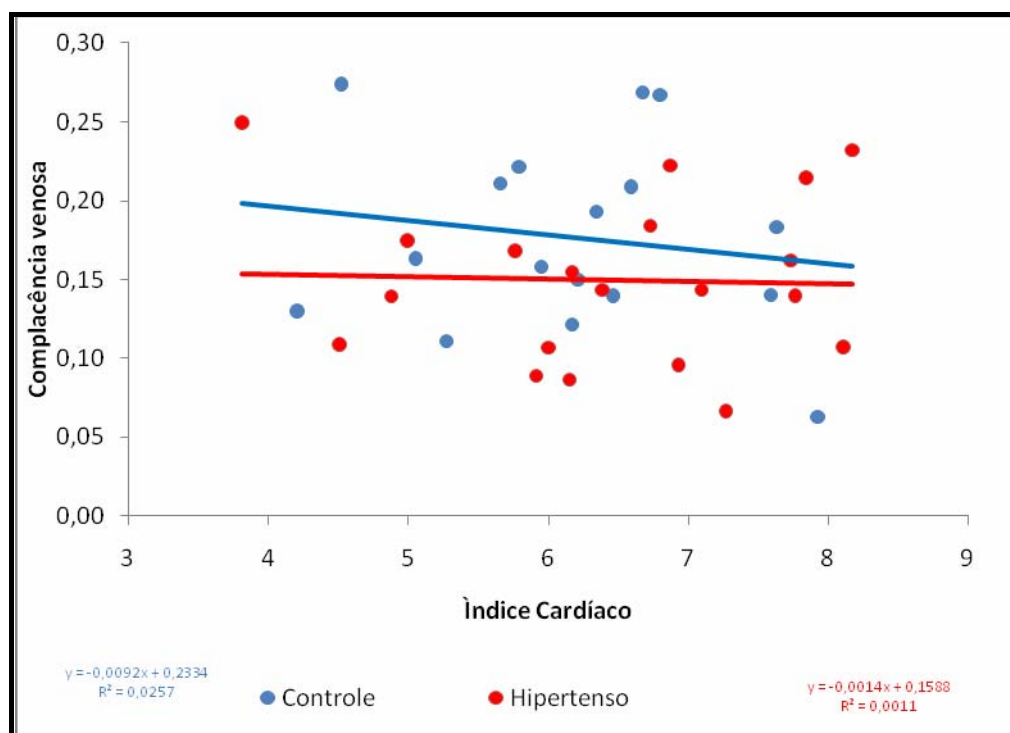
p grupo controle = 0,12

p grupo hipertenso = 0,19

8.3 Correlações entre a complacência venosa com o CI e o PRI

Não foi detectada correlação com significância estatística entre a complacência venosa e o CI em nenhum dos dois grupos (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Correlação entre complacência venosa e CI nos Grupos Normotenso e Hipertenso

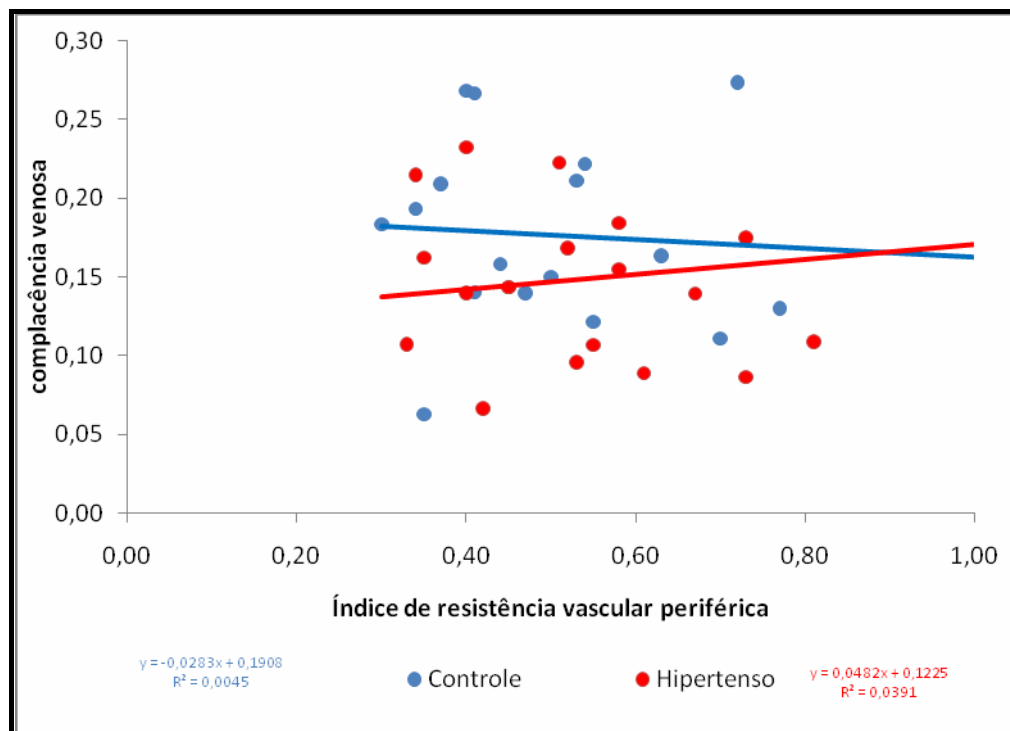


p grupo controle = 0,98

p grupo hipertenso = 0,89

Também não foi detectada correlação de significância estatística entre a complacência venosa e o PRI em nenhum dos grupos (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Correlação entre complacência venosa e PRI nos Grupos Normotenso e Hipertenso



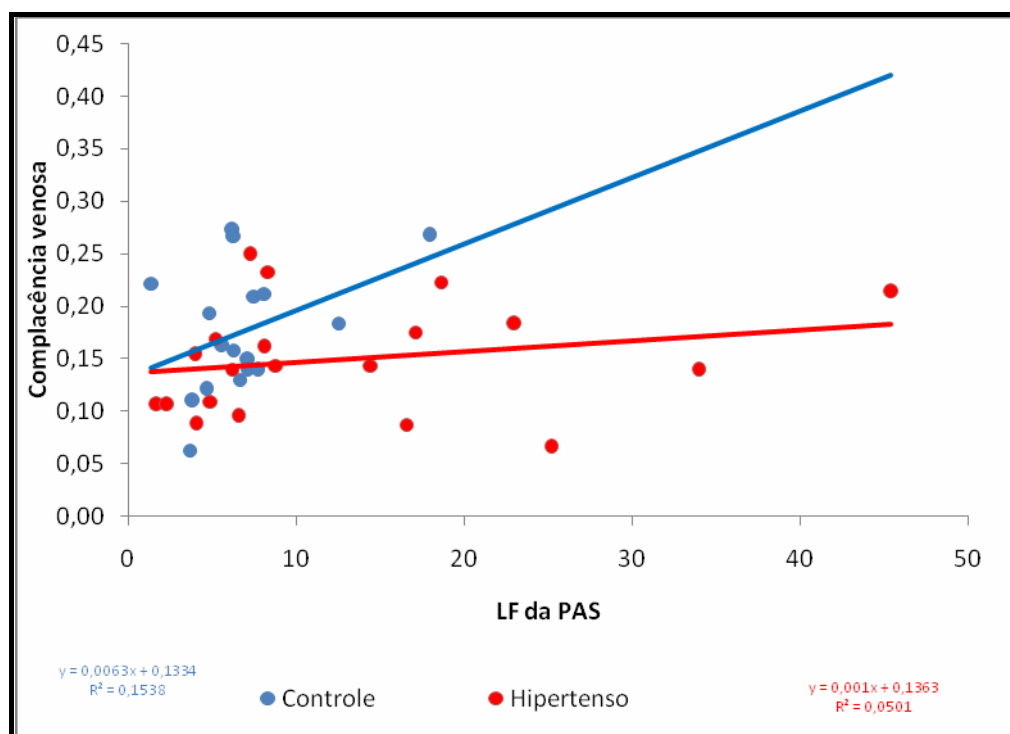
p grupo controle = 0,52

p grupo hipertenso = 0,81

8.4 Correlações entre a complacência venosa e componente LF da PAS (modulação simpática da pressão arterial – atividade simpática)

Não foi observada correlação que atingisse significância estatística em nenhum dos grupos (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Correlação entre complacência venosa e modulação simpática da PA nos grupos Normotenso e Hipertenso



LF PA – modulação simpática da PA

p grupo controle = 0,24

p grupo hipertenso = 0,23

As correlações com DC e com RVP no lugar do CI e do PRI respectivamente, foram feitas com resultados semelhantes aos supracitados.

A análise das correlações foi completada, com a realização delas com o número total de indivíduos estudados, ou seja, agrupando os indivíduos controles e os hipertensos, em cada uma das avaliações. Os resultados foram todos semelhantes aos já apresentados.

9 DISCUSSÃO

O principal achado de nosso estudo foi demonstrar que há coexistência de disfunção do endotélio venoso e a menor complacência venosa em portadores de HAS nos estágios 1 e 2.

Nossa amostra consistiu de indivíduos adultos (média de 37 anos de idade) com diagnóstico recente de HAS, que não faziam uso de drogas anti-hipertensivas, não tabagistas, não etilistas, sem dislipidemia e diabetes, portanto, sem outros fatores que potencialmente pudessem interferir nas respostas observadas. Com relação às mulheres do estudo, a maioria usava contraceptivo oral, sendo todas estudadas na primeira fase do ciclo menstrual. Deve ser ressaltado que dados prévios da literatura indicam que os contraceptivos orais utilizados não alteram de forma significativa a reatividade vascular⁷⁸.

A disfunção endotelial venosa já tinha sido demonstrada em estudo prévio realizado em nosso laboratório, em uma população de hipertensos semelhante do ponto de vista antropométrico à atual. Naquele estudo, foi demonstrada a presença de disfunção endotelial tanto no território arterial como no venoso dos pacientes hipertensos¹⁴. Entretanto, o impacto funcional da disfunção venosa ainda não tinha sido demonstrado na literatura.

Sabe-se que tanto o endotélio arterial como o endotélio venoso podem ter, de forma muito semelhante, suas funções deterioradas frente aos mesmos fatores que predisõem à lesão vascular^{14, 20}. De Sousa e cols. ao compararem um grupo de jovens saudáveis fumantes com outro grupo de jovens saudáveis, porém não fumantes, utilizando a técnica DHV com infusão de bradicina e nitroprussiato de sódio antes e após a infusão aguda de ácido ascórbico, observaram que o grupo de fumantes possuía uma menor vasodilatação dependente do endotélio tanto arterial como venoso e que, após infusão aguda de vitamina C, havia uma melhora da vasodilatação dependente do endotélio arterial e venoso, demonstrando que fatores externos que deterioram a função vascular como o tabagismo acarreta em disfunção tanto a nível arterial quanto venoso²⁰.

Na HAS, ocorre a coexistência de menor biodisponibilidade de NO e disfunção endotelial⁹⁰. Entretanto, ainda não está definido se a presença de disfunção endotelial no território arterial é causa ou consequência do aumento de PA. Mas, já está comprovado que a presença desta disfunção endotelial está relacionada ao surgimento de lesões em órgãos-alvo, em especial, a doença aterosclerótica⁹¹, que leva, a um pior prognóstico dos pacientes hipertensos⁹². O endotélio venoso, mesmo estando em situações fisiológicas diferentes do endotélio arterial (menor *shear stress* e menores concentrações de O₂), tem sua dilatação dependente, pelo menos em parte, da produção de NO⁹¹, e deve sofrer as mesmas influências genéticas e de fatores ambientais adversos^{20,21}. De forma importante, o controle dos fatores de risco cardiovasculares, quer por meio da mudança do estilo de vida, com

a realização periódica da atividade física regular ou por meio de fármacos, podem melhorar a função endotelial dos territórios arterial e venoso^{20, 29}.

O comprometimento funcional da disfunção venosa na HAS é pouco conhecido. Estudos do final da década de 1960, conduzidos por Walsh e cols. utilizando a técnica de pletismografia, demonstraram que a distensibilidade venosa em antebraço encontrava-se reduzida em pacientes hipertensos comparada com controles normotensos, sugerindo um aumento do tônus venomotor em pacientes com HAS⁶¹.

Trabalhos posteriores confirmaram o achado de menor complacência venosa em pacientes hipertensos limítrofes e em jovens filhos de hipertensos, também por meio da técnica de oclusão venosa pela pletismografia, no antebraço ou na perna dos pacientes^{8, 71, 79}. Após infusão de fentolamina, a complacência venosa apresentou um aumento discreto nos hipertensos limítrofes e jovens filhos de hipertensos, permanecendo, menor em relação aos normotensos, indicando que a complacência venosa reduzida desses indivíduos deve-se apenas em parte ao aumento da venoconstrição mediada por receptores alfa-adrenérgicos^{8, 80, 81}.

Nossos resultados concordam com a literatura evidenciando que, em pacientes com HAS nos estágios 1 e 2, existe uma diminuição da capacitância venosa quando o segmento venoso é submetido a pressões de 30 mmHg ou superior, evidenciando uma menor distensibilidade venosa nesses indivíduos. Também observamos uma menor complacência venosa nestes mesmos indivíduos com variação de pressão de 30 mmHg, o que corrobora com a literatura.

Eichler e cols., estudando veias superficiais da mão, não encontraram evidências do aumento da responsividade à ação vasoconstritora por infusão local de um agonista do receptor alfa-adrenérgico (fenilefrina) e também não demonstraram maior relaxamento com o uso de um antagonista (prazosin), em pacientes com hipertensão essencial quando comparados a normotensos⁶⁹. As respostas à infusão de 5-hydroxitriptamina associadas ou não à noradrenalina não foram diferentes entre pacientes hipertensos e indivíduos normais^{70, 93}.

Em nosso estudo, ficou evidenciado que, quando comparamos o GC com o GH no basal, não houve diferença da FC (representada pelo IP), da atividade simpática e da atividade vagal, além de mostrar que a modulação autonômica expressada pela relação LF/HF foi também semelhante em ambos os Grupos. Isto demonstra que nosso trabalho concorda com a literatura vigente quanto a não obrigatoriedade de uma exacerbação do tônus simpático na fisiopatologia da HAS.

Desta forma, podemos inferir que outros elementos devem estar envolvidos na menor capacitância venosa com pressões ≥ 30 mmHg, menor complacência venosa de pacientes com HAS, além da atividade do sistema nervoso simpático. Assim, a chamada disfunção endotelial, que se caracteriza funcionalmente pela menor dilatação dependente do endotélio, e que está associada ao aumento de outros fatores vasoconstrictores (como exemplo, angiotensina II, endotelina), e/ou redução de fatores vasodilatadores (como o NO e a bradicina), poderia estar contribuindo nesta resposta.

Nossa hipótese de que havia uma correlação entre disfunção endotelial venosa e uma menor capacitância e complacência venosa não foi evidenciada.

A importância do impacto funcional da disfunção do endotélio venoso vem sendo ampliada recentemente. Robert e cols. demonstraram que a resposta de vasodilatação arterial que se segue à isquemia é significativamente reduzida quando se lesa o endotélio da vênula, sugerindo que substâncias produzidas pelo endotélio venoso, de forma direta ou indireta, atuam na camada muscular das arteríolas modulando o seu tônus^{31, 82}. Na literatura, há a hipótese, de que as vênulas, “sentindo” a produção de metabólitos locais e liberando fatores endoteliais vasoativos, podem afetar arteríolas adjacentes, afetando o tônus vascular e alterando o fluxo de sangue local²⁹.

Foi demonstrado também que a menor relação entre volume sanguíneo e a capacitância observada na HAS⁸³, pode ser decorrente da rarefação da microcirculação (arteríolas, capilares e vênulas). Amaral e cols., estudando ratos SHR, comparando-os com ratos Wistar-Kyoto, observaram que a densidade venosa não está afetada pela HAS no grupo hipertenso, mas, houve um aumento significativo do número de vênulas, após 13 semanas de treinamento somente no grupo hipertenso (SHR)²⁹, não ocorrendo o mesmo no grupo WKY. O crescimento venular consequente ao exercício ocorreu sobretudo em veias menores (com diâmetro ≤ 36 micrômetros). Também, pode-se demonstrar uma correlação direta e positiva entre a densidade venular e a redução da PA média, bem como aumento do

fluxo sanguíneo para a musculatura durante o exercício, sendo este benefício mantido, mesmo após o término das semanas de treinamento²⁹. Os mecanismos pelos quais se obteve esta melhora ainda não estão definidos, mas reforçam as interações entre os territórios venoso e arterial.

Em humanos, foi descrito que a infusão de citosinas na veia dorsal da mão leva à disfunção endotelial venosa, mediada por ativação em vias inflamatórias⁶⁵. Considerando-se uma semelhança entre os territórios vasculares, os autores extrapolam a observação de indução de inflamação levando à disfunção endotelial, para uma facilitação de um estado protrombótico associado à infecção e a eventos agudos cardiovasculares⁸⁵. Com relação à HAS, a inflamação ocorre em fases muito iniciais dos aumentos pressóricos e é parte central no desenvolvimento das alterações vasculares⁸⁴. Este binômio HAS/inflamação vem sendo discutido e aceito na literatura^{84,85}, como importante mecanismo na gênese e manutenção dos níveis elevados da PA e na lesão de órgãos alvo.

Cerca de 70% do volume total de sangue está contido nas veias sistêmicas. A capacidade de acomodação do volume depende da estrutura e da função das veias, e pequenas alterações nos diâmetros desses vasos podem afetar de forma importante o volume de sangue estocado³⁰. Em modelos animais, é possível demonstrar que a menor capacidade de acomodação periférica (associada ou não ao aumento do sistema nervoso simpático) aumenta o retorno venoso e o volume no compartimento central de sangue; a pressão de enchimento aumenta e os mecanismos de Frank-

Starling são ativados, como consequência, pode-se detectar aumento de sangue no território arterial, com aumento da pressão desse território¹⁰.

Em nosso trabalho, não conseguimos encontrar uma correlação entre a complacência venosa nem com o CI nem com o DC, tanto em repouso como no *Tilt test*. Nosso estudo evidenciou alteração da capacitância venosa, quando o vaso foi submetido a cargas maiores de pressões (pressões ≥ 30 mmHg), além de demonstrar que a complacência venosa nessa população está também comprometida.

A complacência reduzida nas veias periféricas poderia acarretar em uma centralização do volume sanguíneo e, em última instância, aumentar o DC^{86, 87}. Nesse racional, a complacência venosa reduzida estaria associada ao padrão hiperdinâmico detectado em fases iniciais do incremento da PA (hipertensos limítrofes ou *borderlines*, HAS recente).

No presente estudo, não detectamos correlação entre capacitância e complacência venosas quando avaliamos a população como um todo. Quando foram avaliados os GC e GH em separado, também não conseguimos demonstrar correlação entre esses parâmetros funcionais. Este achado vai de encontro com os resultados do estudo prévio com outras formas de avaliação hemodinâmica, que não demonstrou correlação entre menor complacência e padrão hemodinâmico de hipertensos em repouso⁸⁸. Como dissemos, os indivíduos do presente estudo eram adultos sem comorbidade, que não apresentavam características do estado hiperdinâmico (aumento da FC, do DC, do CI, com PRI normal). É possível que os mecanismos de homeostase (controles redundantes da PA)

mantenham o perfil funcional dentro de padrões comparáveis ao GC nesses pacientes, durante o repouso. Como a relação “fluxo–pressão–volume” é uma equação dinâmica, é possível que as diferenças da complacência venosa e seu impacto no retorno venoso sejam evidenciados somente durante a anestesia, quando os reflexos simpáticos e outros mecanismos de compensação encontram-se desativados⁹⁴ e mesmo em situações de exercício²⁹.

Quando utilizamos a manobra de *Tilt test*, constatamos que, do ponto de vista hemodinâmico, a resposta aos mecanismos de adaptação foram semelhantes nos grupos. Nossos dados diferiram de estudos anteriores, que, em resposta ao estresse postural, hipertensos limítrofes apresentaram maior incremento da RVP que o GC, sugerindo a importância da redistribuição de volume e maior ativação simpática nessa situação⁸⁹.

Ao longo dos anos, evidências foram se acumulando, apoiadas em estudos experimentais e humanos, que o sistema nervoso simpático está cronicamente elevado em subgrupos de pacientes hipertensos^{35, 65}.

De fato, estudos prévios do nosso laboratório demonstraram que é possível detectar, com uso de diferentes metodologias como microneurografia, o aumento do simpático associado a formas graves de HAS, em hipertensos estabelecidos⁹⁵ e mesmo em filhos de hipertensos⁴⁶. Contudo, não foi evidenciado esse aumento por meio da análise da VFC e da PA no presente estudo.

O método de avaliação da variabilidade da VFC, ainda que seja considerado uma medida indireta, é amplamente utilizado para inferir a modulação autonômica do coração (balanço simpático e parassimpático)⁹⁶. Na população de hipertensos do presente estudo, os componentes LF% e HF% da VFC, que representam as atividades simpática e parassimpática, respectivamente, para o coração, e a relação LF/HF (modulação simpática), foram semelhantes entre os grupos, no momento basal. É possível que à avaliação do simpático por meio da dosagem de catecolaminas⁹⁷ ou do registro da atividade simpática por meio de microneurografia pudesse ter evidenciado o aumento da atividade simpática no GH⁴⁶.

Também não houve diferença entre a sensibilidade do barorreflexo (inferida pelo índice alfa) do GH quando comparada a do GC. De forma semelhante, o uso desse método pode não ter tido sensibilidade suficiente para detectar diferenças entre os grupos em nosso estudo. Na verdade, a sensibilidade do barorreflexo é melhor avaliada por meio alterações na FC que se segue à infusão de drogas vasoativas ou espontaneamente em um período de tempo (análise de sequências)^{45,46}.

As respostas que se seguiram ao *Tilt test* indicaram que, com exceção do componente LF da VPA, que mostrou um aumento mais intenso no GC comparado ao hipertenso, as demais variáveis relacionadas à VFC e da PA foram semelhantes. Assim, na população de hipertensos incluída no estudo, o aumento do simpático não foi maior que o observado no GC.

A análise da VPA vem sendo mais difundida recentemente, à medida que se compreende a participação dos diferentes mecanismos de controle

da PA, como componentes do espectro de variabilidade⁹⁸. A atividade simpática para os vasos encontra-se na faixa de oscilação do componente LF da PAS; o tônus miogênico pode ter um impacto no componente VLF, e o componente HF parece conter a influência do sistema renina angiotensina e da função endotelial⁹⁸. A variabilidade total da PAS, bem como do componente simpático para os vasos foram semelhantes entre os Grupos, o que está em coerência com a sensibilidade do barorreflexo estar igual entre os grupos.

Em conjunto, podemos inferir que, na população de hipertensos incluída no estudo, o aumento da atividade simpática não era o fator predominante ou mantenedor do aumento da RVP e da PA observada. A atividade simpática do coração e dos vasos arteriais não foram evidenciadas.

10 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O número de pacientes incluídos foi relativamente pequeno, ainda que tivesse sido restrito a uma faixa etária limitada. Assim, com um número maior, e/ou avaliando participantes numa faixa etária mais avançada, poderíamos ter detectado correlação entre os parâmetros analisados.

Em relação à atividade simpática, uma limitação foi não termos utilizado uma técnica para sua análise de forma direta, como a microneurografia por exemplo. Talvez o fato de termos analisado a atividade simpática de maneira indireta, não tenha tido a sensibilidade necessária para visualização das alterações que, porventura, estivessem ocorrendo na população em estudo.

Outra limitação do estudo seria não ter bloqueado, em um subestudo, o sistema simpático por meio de infusão de drogas endovenosas para subsequente avaliação da complacência venosa. Ainda, o uso de substâncias que pudessem atuar de forma aguda na restauração da função endotelial venosa (vitamina C), podendo ser usada antes e após a avaliação da complacência, para detectar possível recuperação do padrão de acomodação venosa. Idealmente falando, os testes farmacológicos deveriam ter sido realizados no mesmo período, o que, neste projeto, se tornou inviável.

Há necessidade de outros estudos que abordem os tópicos assinalados.

11 CONCLUSÃO

O trabalho demonstrou que pacientes com HAS nos estágios 1 e 2, quando comparados com indivíduos normotensos apresentam, concomitantemente, disfunção endotelial venosa, menor capacitância venosa para pressões ≥ 30 mmHg e menor complacência venosa, além de não observarmos diferenças na atividade simpática em ambos os Grupos (GC e GH).

No presente estudo, não ficou evidenciada a correlação entre a disfunção endotelial venosa, a capacitância venosa, a complacência venosa e as variáveis de padrão hemodinâmico (DC, CI, RVP e PRI) em nenhum dos grupos.

12 ANEXOS

Tabela dos pacientes que participaram do protocolo

grupo controle	sexo	Idade	Peso	Altura	IMC	IP basal	PNN50 basal	VAR RR basal	PWT basal	VLF basal	LF basal	HF basal	%LF basal	%HF basal	LF/HF basal	VAR PAS basal	PWT pa basal	VLF basal	LF basal	HF basal	ALFA LF basal	
AG	0	37	90	1,85	26,30																	
AAB	0	39	95	1,72	32,11	919,21	8,02	2.507,73	1.452,33	366,65	525,89	258,32	67,06	32,94	2,04	33,65	17,29	7,24	4,82	1,48	10,45	
AG	1	24	48	1,64	17,85	1.056,47	50,71	6.357,04	5.319,24	663,14	1.861,69	2.268,14	45,08	54,92	0,82	14,47	11,83	2,46	5,51	1,58	18,39	
AAM	0	42	82	1,79	25,59	981,35	5,59	1.312,87	1.000,55	275,52	381,86	147,78	72,10	27,90	2,58	20,41	13,81	3,60	6,26	0,39	7,81	
DGS	1	50	63	1,57	25,56	849,68	23,01	2.123,69	1.578,60	291,85	430,80	596,98	41,92	58,08	0,72	38,08	28,58	8,47	9,22	4,33	6,84	
DS	1	39	67	1,53	28,62	847,39	7,65	1.522,28	995,82	231,22	240,51	340,10	41,42	58,58	0,71	8,08	5,62	1,79	1,33	0,81	13,45	
FVS	0	47	75	1,68	26,57	913,68	16,74	2525,98	1908,07	283,91	684,16	692,22	52,54	47,04	1,35	31,92	18,36	5,41	7,06	2,30	10,06	
FIN	1	33	50	1,57	20,28	1.132,62	58,67	4.811,75	3.800,37	372,61	587,14	2.563,22	18,64	81,36	0,23	9,46	4,67	1,31	0,98	1,86	24,47	
FS	0	35	69	1,70	23,88	971,06	11,40	1.629,86	1.253,78	248,55	497,07	309,01	61,67	38,33	1,61	41,30	19,78	7,41	7,44	1,50	8,18	
IVS	1	42	53	1,60	20,70	836,16	25,77	2.149,15	1.632,62	309,19	353,74	801,14	30,63	69,37	0,44	31,55	14,32	3,90	4,65	2,75	8,72	
JCS	0	47	58	1,73	19,38	997,63	6,02	866,91	717,68	109,04	275,22	254,87	51,92	48,08	1,08	17,73	13,23	3,48	5,53	1,62	7,06	
KC	1	32	60	1,67	21,51	935,48	38,68	5.937,21	5.046,72	196,11	2.525,63	1.688,80	59,93	40,07	1,50	90,36	19,78	6,57	6,32	2,28	19,99	
LMKV	1	32	57	1,58	22,83	931,39	3,12	1.338,70	641,25	226,84	137,76	186,91	42,43	57,57	0,74	40,73	25,12	12,56	6,14	1,49	4,73	
LT	0	28	80	1,78	25,25	665,58	4,01	2.151,94	1.286,85	354,50	383,94	298,81	56,23	43,77	1,28	51,09	37,05	7,06	17,93	6,09	4,63	
MPL	1	53	72	1,60	28,13	918,49	18,04	2651,84	1980,70	291,18	641,77	790,33	51,57	48,43	1,33	32,81	18,85	5,50	7,07	2,60	10,08	
MG	1	20	45	1,62	17,15																	
MT	0	30	58	1,80	17,90	821,46	1,38	1.147,31	666,81	213,49	170,00	173,07	49,53	50,47	0,98	13,69	10,00	1,99	3,75	1,93	6,72	
MSSC	1	43	75	1,65	27,55	820,46	1,37	1.047,31	656,81	203,49	160,00	163,07	49,53	50,47	0,98	12,68	9,00	1,89	3,65	1,83	6,62	
MLBZ	1	37	47	1,51	20,61	786,98	8,16	2.277,18	1.722,34	212,46	760,70	506,40	60,03	39,97	1,50	65,75	30,30	9,67	12,86	3,69	7,69	
MRR	1	29	86	1,58	34,45	871,25	5,83	912,21	732,83	88,97	133,19	413,76	24,35	75,65	0,32	18,52	15,39	2,00	7,70	3,02	4,16	
NLM	1	23	50	1,65	18,37	826,76	43,58	5.966,60	5.965,91	382,60	2.690,43	2.332,78	48,19	41,78	1,15	20,73	18,30	4,13	8,04	2,53	18,30	
NZN	0	47	82	1,69	28,71	881,83	1,18	1124,44	739,70	146,73	376,24	101,13	78,82	21,18	3,72	36,67	18,37	6,96	6,65	1,68	7,52	
RT	0	47	71	1,72	24,00	764,97	6,58	2.402,35	1.571,68	409,30	539,67	374,29	59,05	40,95	1,44	36,04	28,63	5,42	11,95	5,96	6,72	
RSD	0	51	89	1,79	27,78	873,05	1,46	873,77	577,26	139,56	258,42	95,48	73,02	26,98	2,71	38,49	31,31	9,53	12,52	0,59	4,54	
RMS	0	28	91	1,70	31,49	971,06	11,40	1.629,86	1.253,78	248,55	497,07	309,01	61,67	38,33	1,61	41,30	19,78	7,41	7,44	1,50	8,18	
VASS	1	28	63	1,60	24,61	1.240,48	45,19	4.647,61	3.472,47	512,15	1.198,89	1.256,46	48,83	51,17	0,95	12,49	10,87	1,23	5,46	2,14	14,81	
WXS	0	32	77	1,70	26,64	1027,49	14,83	3233,89	1727,62	320,00	792,19	383,35	67,39	32,61	2,07	39,88	18,67	8,18	6,20	1,44	11,31	

continua

Tabela dos pacientes que participaram do protocolo (continuação)

grupo hipertenso	sexo	IDADE	PESO	ALTURA	IMC	IP basal	PNN50 basal	VAR RR basal	PWT basal	VLF basal	LF basal	HF basal	%LF basal	%HF basal	LF/HF basal	VAR PAS basal	PWT basal	VLF basal	LF basal	HF basal	ALFA LF basal
AJS	0	26	77	1,80	23,77	903,76	12,54	2.530,48	2.084,03	514,82	814,23	515,71	61,22	38,78	1,58	39,58	29,24	11,27	7,65	3,06	10,31
AAR	1	44	60	1,54	25,30	983,97	17,16	3.452,77	3.054,32	315,73	2.053,19	330,59	86,13	13,87	6,21	32,81	27,75	3,07	17,09	3,00	10,96
AR	1	51	67	1,70	23,18	832,71	5,29	1.339,80	1.023,59	361,41	261,46	165,27	61,27	38,73	1,58	27,98	20,33	6,98	8,03	1,58	5,71
ADY	0	23	91	1,90	25,21																
AS	0	27	70	1,7	24,22																
AC	1	50	68	1,64	25,28	739,54	3,96	1.529,76	948,27	140,23	369,60	314,07	54,06	45,94	1,18	88,56	73,00	30,00	20,26	3,40	4,27
CFF	0	19	75	1,73	25,06	963,02	64,36	12.401,80	10.213,34	388,92	2.498,91	6.589,30	27,50	72,50	0,38	23,07	20,68	3,97	8,72	3,50	16,93
CFS	0	21	93	1,78	29,35	1.249,83	69,33	19.606,02	11.555,32	1.766,99	4.496,20	4.100,15	45,93	41,89	1,10	131,67	70,89	28,17	22,92	3,98	14,01
CJC	1	45	50	1,52	21,64	920,00	55,42	4.187,63	2.524,27	123,09	342,85	1.785,78	16,11	83,89	0,19	17,52	14,03	1,86	4,80	6,21	8,46
DLJ	0	28	72	1,70	24,91	716,63	0,31	636,01	272,90	45,73	81,28	103,86	43,90	56,10	0,78	61,36	21,54	8,21	5,38	2,76	3,89
EIA	0	45	84	1,7	29,07	671,84	1,82	521,03	370,17	57,11	133,41	95,68	58,24	41,76	1,39	27,86	21,47	4,61	8,28	4,51	4,01
EUA	1	25	60	1,52	25,97	615,87	0,00	595,92	451,18	102,63	189,26	111,95	62,83	37,17	1,69	12,31	9,73	1,52	3,97	2,77	6,91
FGS	0	49	72	1,70	24,91	973,30	3,26	2.023,51	1.312,22	291,98	684,09	128,98	84,14	15,86	5,30	13,16	9,86	1,22	6,18	0,92	10,52
IVV	1	60	68	1,60	26,56	830,81	19,95	1.394,06	1.081,31	148,53	183,19	526,39	25,82	74,18	0,35	61,48	11,88	4,58	2,40	2,70	8,73
JMM	0	23	59	1,6	23,05	621,26	0,42	1.266,97	751,24	154,69	327,08	124,81	72,38	27,62	2,62	50,25	39,52	9,46	18,64	0,77	4,19
JSJ	0	37	70	1,80	21,60	934,96	17,24	2.303,64	2.123,49	173,71	1.267,07	429,91	74,67	25,33	2,95	73,81	62,49	17,56	25,19	2,60	7,09
LCC	0	52	89	1,75	29,06	998,81	19,19	3.366,04	2.431,42	591,41	1.124,90	378,95	74,80	25,20	2,97	29,00	23,02	4,19	14,39	1,47	8,84
MSS	1	40	64	1,69	22,41	840,60	15,49	1.972,22	1.565,54	172,08	457,75	742,35	38,14	61,86	0,62	138,04	43,44	30,71	4,05	1,86	10,63
MAS	1	46	85	1,62	32,39																
MSK	1	49	71	1,67	25,46	1.090,15	43,07	4.419,68	2.823,38	532,05	758,96	1.241,38	37,94	62,06	0,61	31,85	20,10	7,04	4,83	5,48	12,54
NSA	0	33	82	1,78	25,88	780,34	6,30	2.246,61	1.516,83	230,96	700,47	349,19	66,73	33,27	2,01	16,24	8,68	4,49	1,62	0,89	20,77
NNS	0	44	103	1,78	32,51	841,63	19,72	2.836,51	2.287,56	395,90	892,10	610,53	59,37	40,63	1,46	164,57	155,25	44,55	45,38	1,82	4,43
PAA	1	32	78	1,57	31,64	912,11	25,08	3.806,33	2.447,94	474,30	845,53	849,27	49,89	50,11	1,00	59,39	28,94	15,56	5,16	1,42	12,80
RJS	0	37	110	1,89	30,79	936,13	17,30	8.688,09	3.318,36	754,06	1.601,72	443,58	62,46	17,30	3,61	34,73	24,01	8,63	8,10	2,33	14,06
RMP	1	43	62	1,61	23,92	724,38	16,26	1.525,01	1.067,90	186,23	300,92	332,55	47,50	52,50	0,90	49,34	34,00	8,54	16,55	2,23	4,26
RLO	1	37	69	1,68	24,45	1.150,88	37,81	3.763,32	1.959,45	255,52	640,78	814,79	44,02	55,98	0,79	32,46	16,70	7,19	4,46	0,77	11,98
SSS	1	32	62	1,54	26,14	778,95	0,27	1.011,07	498,38	111,79	165,22	131,09	55,76	44,24	1,26	21,18	10,97	4,49	2,24	1,87	8,58
SAB	1	42	58	1,63	21,83	856,62	10,89	1.782,36	1.255,15	181,67	549,42	317,06	63,41	36,59	1,73	19,29	14,13	1,86	6,55	3,51	9,16
TLN	1	38	58	1,47	26,84	553,29	3,35	3.992,35	1.220,29	525,11	243,99	175,99	58,10	41,90	1,39	51,69	42,67	9,81	7,24	15,35	5,81
WRO	0	44	87	1,74	28,74	867,17	22,97	3.122,96	2.773,05	330,26	1.379,31	649,73	67,98	32,02	2,12	109,69	92,10	31,89	33,97	4,80	6,37
WWO	1	43	80	1,68	28,34																

continua

Tabela dos pacientes que participaram do protocolo (continuação)

grupo controle	IP-tilt	PNN50-tilt	VAR RR-tilt	PWT-tilt	VLF-tilt	LF-tilt	HF-tilt	%LF u-tilt	%HF u-tilt	LF/HF-tilt	VAR PAS-tilt	PWT-tilt	VLF-tilt	LF-tilt	HF-tilt	ALFA LF-tilt
AG																
AAB	792,79	5,39	2.999,67	1.787,91	411,48	937,40	132,32	87,63	12,37	7,08	61,75	33,08	7,12	17,64	3,95	7,29
AG	710,39	4,75	3.092,20	1.727,45	389,26	817,45	328,52	71,33	28,67	2,49	40,74	25,52	3,99	13,89	3,00	7,67
AAM	773,89	2,85	1.166,51	631,49	174,85	191,31	136,25	58,40	41,60	1,40	40,71	25,04	5,30	15,07	1,89	3,56
DGS	751,09	3,77	1.182,41	674,66	171,75	209,22	137,44	60,35	39,65	1,52	79,47	56,30	7,81	28,64	9,19	2,70
DS	706,21	0,00	758,58	447,06	112,24	162,24	79,94	66,99	33,01	2,03	11,29	6,85	1,80	2,55	1,42	7,98
FVS	770,32	7,66	2365,65	1579,13	317,90	686,18	298,47	72,58	26,46	4,11	60,09	34,96	6,73	17,58	5,16	6,64
FIN	1.141,81	27,35	4.211,93	3.121,53	776,08	1.082,86	616,80	63,71	36,29	1,76	20,38	10,70	3,39	3,81	1,61	16,85
FS	725,50	3,20	2.842,96	2.049,79	391,69	1.151,63	139,05	89,23	10,77	8,28	73,79	63,54	17,93	31,09	5,20	6,09
IVS	720,00	18,55	3.908,57	3.360,10	131,49	2.387,46	466,81	83,65	16,35	5,11	87,18	73,68	7,85	50,22	6,92	6,89
JCS	991,06	8,64	2.950,44	1.685,06	346,69	809,97	214,23	79,08	20,92	3,78	30,54	28,05	5,55	11,16	4,63	8,52
KC	714,44	18,18	4.753,10	3.834,42	743,52	1.348,81	778,22	63,41	36,59	1,73	61,52	54,04	2,65	24,53	15,29	7,42
LMKV	813,12	18,26	3.408,29	2.212,99	756,32	588,62	358,71	62,13	37,87	1,64	52,84	37,30	8,59	19,66	2,37	5,47
LT	606,04	3,95	3.716,95	1.977,84	489,36	747,71	397,22	65,31	34,69	1,88	122,87	67,98	18,67	21,00	16,38	5,97
MPL	773,38	8,65	2773,90	1767,26	376,11	742,78	349,14	72,46	27,54	4,09	65,77	38,45	7,67	18,82	5,69	6,65
MG																
MT	802,56	4,39	1.872,72	1.241,63	283,71	548,44	159,79	78,55	22,46	3,46	26,28	16,79	2,44	9,44	3,24	7,68
MSSC	801,55	4,29	1.772,72	1.141,63	282,71	548,44	158,79	77,55	22,45	3,45	25,28	16,59	2,34	9,34	3,23	7,66
MLBZ	632,57	1,28	1.302,23	1.166,45	153,56	652,60	174,36	78,92	21,08	3,74	54,79	51,85	5,21	27,80	9,69	4,85
MRR	632,15	0,00	754,29	464,61	158,57	151,22	47,05	76,27	23,73	3,21	221,60	31,57	8,17	13,38	3,90	3,36
NLM	585,40	2,35	1.197,09	707,75	120,34	310,51	135,65	52,86	23,09	2,29	24,41	21,33	3,87	8,76	5,63	5,95
NZN	737,44	0,00	2426,96	653,14	271,04	218,88	60,79	78,26	21,74	3,60	138,98	39,73	15,28	14,61	2,35	3,87
RT	652,27	0,63	1.031,45	550,07	89,31	326,75	68,58	82,65	17,35	4,76	56,28	26,14	2,18	18,82	3,71	4,17
RSD	738,97	0,00	540,44	406,82	45,27	299,17	16,84	94,67	5,33	17,77	39,76	23,52	2,12	17,11	2,62	4,18
RMS	725,50	3,20	2.842,96	2.049,79	391,69	1.151,63	139,05	89,23	10,77	8,28	73,79	63,54	17,93	31,09	5,20	6,09
VASS	1.111,35	43,28	4.239,15	3.577,32	419,61	722,75	1.992,70	26,62	73,38	0,36	16,35	13,41	1,70	4,96	4,38	12,07
WXS	848,31	0,85	1030,16	662,27	142,97	360,53	75,09	82,76	17,24	4,80	15,82	14,00	2,02	8,63	2,36	6,46

continua

Tabela dos pacientes que participaram do protocolo (continuação)

grupo hipertenso	IP-tilt	PNN50-tilt	VAR RR-tilt	PWT-tilt	VLF-tilt	LF-tilt	HF-tilt	%LF u-tilt	%HF u-tilt	LF/HF-tilt	VAR PAS-tilt	PWT-tilt	VLF-tilt	LF-tilt	HF-tilt	ALFA LF-tilt
AJS	697,18	2,17	2.899,42	1.581,94	355,40	859,28	166,48	83,77	16,23	5,16	111,64	65,87	11,55	37,36	8,98	4,80
AAR	834,87	3,07	2.220,15	1.501,99	221,51	980,22	97,85	90,92	9,08	10,02	122,73	66,52	15,70	37,32	4,44	5,12
AR	803,04	9,68	938,61	699,79	140,82	125,53	261,06	32,47	67,53	0,48	39,81	32,01	6,93	16,72	2,76	2,74
ADY																
AS																
AC	602,31	0,40	818,62	298,82	54,47	139,00	44,65	75,69	24,31	3,11	113,09	54,69	29,60	9,38	6,84	3,85
CFF	701,24	25,77	6.008,81	5.573,67	1.138,65	1.554,50	1.973,38	44,06	55,94	0,79	33,41	23,86	3,99	7,65	9,31	14,26
CFS	976,61	63,82	9.836,79	7.572,01	1.155,71	2.122,93	3.455,54	33,09	53,86	0,61	76,01	64,82	10,20	21,06	21,92	10,04
CJC	657,89	8,39	5.536,94	1.483,40	889,67	202,01	157,51	56,19	43,81	1,28	94,39	41,15	16,30	16,99	2,79	3,45
DLJ	594,40	0,00	459,46	214,09	61,38	70,49	46,25	60,39	39,61	1,52	67,58	30,78	9,21	10,04	5,98	2,65
EIA	585,76	1,00	194,76	160,17	21,27	43,54	54,24	44,52	55,48	0,80	15,35	13,44	1,97	6,12	3,36	2,67
EUA	581,95	0,19	488,66	432,66	59,99	164,82	137,90	54,45	45,55	1,20	12,13	10,69	1,20	5,07	3,12	5,70
FGS	887,75	2,38	1.606,70	1.396,14	159,21	963,26	126,87	88,36	11,64	7,59	38,86	26,49	5,79	12,92	4,47	8,64
IVV	729,30	0,45	1.135,30	576,90	128,02	189,44	157,68	54,57	45,43	1,20	41,96	16,03	6,37	4,85	2,02	6,25
JMM	479,60	0,32	860,53	686,80	115,88	405,19	56,55	87,75	12,25	7,17	117,73	102,94	11,09	75,73	3,65	2,31
JSJ	839,27	17,13	2.906,98	2.080,28	307,07	1.097,73	342,92	76,20	23,80	3,20	59,33	48,58	9,27	29,89	3,22	6,06
LCC	893,41	2,70	2.091,08	1.686,38	341,14	846,55	94,69	89,94	10,06	8,94	115,45	68,37	9,11	39,55	4,45	4,63
MSS	840,21	38,86	2.617,83	1.964,14	155,00	252,67	1.230,38	17,04	82,96	0,21	52,08	30,33	9,26	9,81	5,83	5,07
MAS																
MSK	893,47	14,07	1.614,41	1.071,38	128,77	300,67	472,65	38,88	61,12	0,64	22,25	14,95	2,59	5,21	4,24	7,60
NSA	665,98	0,45	777,81	463,64	89,40	196,89	79,24	71,30	28,70	2,48	33,32	25,61	3,99	15,56	2,89	3,56
NNS	670,37	1,79	1.119,68	911,74	162,57	374,76	175,28	68,13	31,87	2,14	62,66	57,22	17,29	21,14	4,43	4,21
PAA	729,83	17,80	4.820,18	3.727,34	740,57	1.556,09	755,58	67,31	32,69	2,06	54,58	31,46	10,80	11,56	4,03	11,60
RJS	781,04	16,75	3.746,04	3.181,60	365,97	1.659,56	622,85	58,94	22,12	2,66	103,14	78,14	13,44	33,89	14,98	7,00
RMP	684,66	3,66	591,90	524,20	74,31	163,44	169,13	49,14	50,86	0,97	38,71	34,85	4,66	19,00	7,73	2,93
RLO	766,27	3,39	3.157,41	1.777,65	348,23	918,52	227,90	80,12	19,88	4,03	41,48	21,82	4,32	11,28	2,39	9,02
SSS	663,24	14,19	5.450,90	4.966,89	346,10	3.577,92	683,14	83,97	16,03	5,24	121,18	102,75	11,43	73,24	9,72	6,99
SAB	702,25	1,64	709,74	593,92	150,95	205,29	90,71	69,36	30,64	2,26	43,61	28,32	5,22	12,61	5,55	4,04
TLN	655,43	5,70	1.282,31	842,53	182,51	245,49	212,07	53,65	46,35	1,16	30,07	23,77	1,81	10,00	10,29	4,96
WRO	804,02	3,23	1.370,30	1.150,73	317,69	415,62	121,91	77,32	22,68	3,41	229,87	158,01	68,64	50,75	4,94	2,86
WVO																

continua

Tabela dos pacientes que participaram do protocolo (continuação)

grupo controle	10mmHg	20mmHg	30mmHg	40mmHg	DELTA	ED70%	Ach %E _{max}	Nitro %E _{max}	Fenil Dose mg/mL	Ach dose mg/mL	Nitro Dose mg/mL
AG						71,96	140,26	136,36	600,00	2400,00	1562,00
AAB	0,20	2,15	4,40	6,00	5,80	61,86	65,75	106,85	2500,00	12,00	1562,00
AG											
AAM	0,26	0,86	2,94	5,00	4,74	90,26	88,49	103,60	300,00	1200,00	3125,00
DGS	1,25	7,80	5,00	7,80	6,55						
DS	0,75	2,30	4,80	7,40	6,65	69,41	132,20	152,54	2500,00	6000,00	1562,00
FVS	0,50	1,50	3,75	5,00	4,50	70,63	56,44	103,96	300,00	12000,00	3125,00
FIN											
FS	0,83	2,56	6,22	7,11	6,28	76,33	30,95	100,00	2500,00	2400	3125
IVS	2,23	5,26	5,55	5,88	3,65	61,18	109,62	236,00	150,00	6000,00	1562,00
JCS	0,63	3,65	4,82	5,53	4,90	65,65	80,23	103,05	600,00	6000,00	1562,00
KC	0,57	3,33	6,25	5,55	4,98						
LMKV	0,20	2,15	5,80	8,40	8,20	73,17	80,00	102,44	1250,00	12000,00	1562,00
LT	0,55	1,75	7,60	8,60	8,05	74,53	79,75	117,72	300,00	12000,00	780,00
MPL	0,60	0,75	3,40	4,80	4,20	73,33	40,81	104,55	300,00	1200,00	780,00
MG											
MT	0,76	1,72	3,90	4,09	3,33	75,00	100,00	166,00	1250,00	6000,00	1562,00
MSSC	0,30	0,85	1,20	2,18	1,88	74,85	83,21	134,58	925,00	6079,06	1745,76
MLBZ	0,68	2,77	5,33	5,44	4,76						
MRR	0,23	0,76	3,00	4,44	4,21	93,37	86,98	127,81	1250,00	12000,00	1562,00
NLM	0,33	2,47	5,33	6,67	6,34	77,50	63,87	110,32	1250,00	12000,00	1562,00
NZN	1,00	4,30	4,70	4,90	3,90	89,81	70,92	198,58	75,00	12,00	3125,00
RT											
RSD	0,50	2,15	4,40	6,00	5,50	73,91	98,86	148,00	300,00	12000,00	780,00
RMS	0,25	3,00	3,80	4,50	4,25						
VASS											
WXS	1,00	1,75	8,60	9,00	8,00	74,60	89,36	170,00	300,00	120,00	780,00

continua

Tabela dos pacientes que participaram do protocolo (continuação)

grupo hipertenso	10mmHg	20mmHg	30mmHg	40mmHg	DELTA	ED70%	Ach %E _{max}	Nitro %E _{max}	Fenil Dose mg/mL	Ach dose mg/mL	Nitro Dose mg/mL
AJS											
AAR	0,95	1,95	5,40	6,20	5,25	74,68	74,58	108,47	600,00	1200,00	780,00
AR	0,35	1,00	2,80	3,60	3,25						
ADY	0,60	1,85	2,40	6,60	6,00						
AS						68,42	35,90	102,56	75,00	12000,00	1562,00
AC											
CFF	0,30	0,95	3,20	4,60	4,30	72,97	70,00	111,00	1250,00	12000,00	1562,00
CFS	1,00	4,26	4,44	6,53	5,53	74,40	55,91	163,44	300,00	2400,00	3125,00
CJC											
DLJ											
EIA	0,80	5,11	5,55	7,77	6,97	90,00	39,13	123,91	300	2400	1562
EUA	0,55	1,80	4,60	5,20	4,65	76,47	82,05	133,33	75,00	12,00	780,00
FGS	0,35	3,22	4,33	4,53	4,18	71,67	48,84	139,53	75,00	6000,00	1562,00
IVV											
JMM	0,44	1,39	6,22	7,11	6,67	74,19	21,24	123,91	300	6000	1562
JSJ	0,40	0,50	1,20	2,40	2,00	83,33	85,00	120,00	150,00	1200,00	780,00
LCC	0,70	1,45	3,20	5,00	4,30	92,86	28,21	100	5000	12000	1562
MSS	1,10	1,70	4,00	3,77	2,67	76,23	62,25	153,39	833,75	6012,60	1640,05
MAS	1,10	1,30	3,80	4,40	3,30						
MSK	0,18	1,20	2,22	3,44	3,27	88,32	110,74	127,27	5000,00	2400,00	1562,00
NSA	0,55	1,05	3,33	3,77	3,22	62,75	18,75	103,86	75,00	2400,00	3125,00
NNS	0,89	1,83	5,11	7,33	6,45	72,73	79,17	108,33	1250	12000	1562
PAA	0,50	2,28	4,44	5,56	5,06	75,00	85,19	118,52	75	12000	1562
RJS	0,58	3,00	4,22	5,44	4,87	83,33	73,33	186,67	300,00	12000,00	3125,00
RMP	0,40	0,95	2,80	3,00	2,60	66,67	75,00	116,67	1250,00	12000,00	1562,00
RLO											
SSS	0,13	0,83	1,38	3,33	3,21	76,72	62,98	158,43	885,99	5950,77	1689,42
SAB	1,00	1,22	2,55	3,88	2,88	75,00	60,61	163,64	75,00	120,00	1562,00
TLN	0,10	2,45	7,20	7,60	7,50	74,14	62,79	115,12	300,00	6000,00	1562,00
WRO	0,60	1,25	3,00	4,80	4,20	70,65	18,46	101,54	150,00	120,00	780,00
WWO	0,50	0,83	3,11	4,22	3,72	76,92	120	700	75	6000	1562

continua

Tabela dos pacientes que participaram do protocolo (continuação)

grupo controle	PAS-basal hemodinâmica	PAD-basal hemodinâmica	PAM-basal hemodinâmica	FC-basal hemodinâmica	CO-basal hemodinâmica	CWK-basal hemodinâmica	SVI-basal hemodinâmica
AG							
AAB	98,06	59,75	75,12	64,12	6,35	3,16	47,67
AG	91,30	47,10	62,85	57,31	3,43	1,92	39,88
AAM	116,11	71,70	88,52	62,44	5,95	2,55	47,46
DGS	123,77	71,89	95,28	71,83	6,07	1,59	51,77
DS	111,35	66,68	85,95	71,83	5,79	1,94	49,04
FVS	122,42	75,49	94,01	69,58	6,21	2,01	48,59
FIN	110,00	78,03	104,39	60,92	4,16	1,53	46,23
FS	102,58	55,16	73,37	61,52	6,59	2,86	59,66
IVS	118,35	64,45	87,50	70,84	6,17	1,79	56,58
JCS	119,51	70,59	89,28	60,73	5,05	1,97	49,18
KC	101,89	55,45	73,85	65,88	5,81	2,31	52,85
LMKV	105,76	66,51	84,21	68,09	4,52	1,89	42,22
LT	120,44	69,94	87,09	71,01	6,67	2,87	47,50
MPL	116,07	68,85	88,94	81,40	6,46	1,78	45,30
MG	113,23	65,03	84,60	69,12	4,54	1,77	45,46
MT	104,00	85,08	106,97	64,41	5,27	2,00	47,05
MSSC	114,95	62,12	83,38	74,35	7,92	2,37	58,47
MLBZ	112,82	60,10	83,20	78,15	6,21	1,71	56,79
MRR	126,15	76,11	96,44	86,81	7,59	2,18	46,76
NLM	109,42	54,43	75,09	72,03	5,66	1,96	52,30
NZN	126,99	86,64	103,63	70,31	4,20	1,75	31,06
RT							
RSD	107,42	60,18	77,85	69,39	7,63	2,92	52,90
RMS	107,24	61,88	79,47	57,44	6,07	3,04	52,45
VASS	104,39	61,31	81,29	49,43	4,22	2,11	51,64
WXS	116,20	67,57	86,00	70,12	6,80	2,68	51,44

continua

Tabela dos pacientes que participaram do protocolo (continuação)

grupo hipertenso	PAS-basal hemodinâmica	PAD-basal hemodinâmica	PAM-basal hemodinâmica	FC-basal hemodinâmica	CO-basal hemodinâmica	CWK-basal hemodinâmica	SVI-basal hemodinâmica
AJS	145,08	91,47	111,48	67,75	3,22	2,17	24,26
AAR	128,68	72,04	94,82	60,14	4,99	1,62	52,61
AR	141,44	84,86	109,22	72,67	4,69	1,31	36,31
ADY							
AS							
AC							
CFF	135,23	79,19	100,49	66,06	7,10	2,45	56,87
CFS	147,70	102,26	113,79	51,32	6,73	2,16	62,38
CJC	161,27	102,78	128,23	70,78	5,12	0,82	14,78
DLJ	151,74	95,80	118,02	82,77	4,36	2,08	25,03
EIA	137,78	82,45	105,85	91,98	8,17	1,95	45,40
EUA	118,89	73,23	92,83	96,52	6,17	1,76	40,93
FGS	131,11	78,57	99,00	62,76	4,88	1,81	42,49
IVV	135,69	80,10	101,23	69,16	3,27	1,21	15,80
JMM	127,11	73,51	94,51	98,46	6,87	2,16	43,40
JSJ	127,56	73,37	95,96	64,88	7,27	2,43	59,49
LCC	131,45	75,85	99,58	60,21	6,38	2,16	50,74
MSS	134,85	79,87	104,03	69,81	5,91	1,70	48,89
MAS	132,32	75,07	98,56	71,08	7,00	1,99	51,98
MSK	142,91	85,76	109,22	55,33	4,51	1,39	45,36
NSA	116,25	72,27	88,29	78,40	8,11	2,74	51,71
NNS	125,37	79,68	97,12	73,71	7,84	2,48	48,25
PAA	117,10	68,44	88,76	66,52	5,76	2,19	48,49
RJS	141,26	84,00	104,55	63,39	7,73	2,78	51,49
RMP	163,31	92,93	123,99	82,72	6,15	1,20	45,04
RLO	169,97	107,71	135,28	63,22	5,61	1,09	13,18
SSS	145,15	76,12	105,58	67,22	6	2,15	46,88
SAB	134,87	72,80	98,94	73,55	6,93	1,71	58,15
TLN	147,82	95,12	118,15	75,06	3,81	1,10	34,25
WRO	132,64	79,08	103,54	71,79	7,76	2,21	53,64
WVO							

continua

Tabela dos pacientes que participaram do protocolo (continuação)

grupo controle	CI-basal hemodinâmica	PRI-basal hemodinâmica	PAS-tilt hemodinâmica	PAD-tilt hemodinâmica	PAM-tilt hemodinâmica	FC-tilt hemodinâmica	CO-tilt hemodinâmica	CWK-tilt hemodinâmica	SVI-tilt hemodinâmica	CI-tilt hemodinâmica	PRI-tilt hemodinâmica
AG											
AAB	3,05	0,34	102,73	66,13	79,38	74,93	5,72	2,94	36,87	2,75	0,40
AG	2,28	0,74	79,80	45,43	57,74	84,61	3,17	1,90	25,07	2,11	0,73
AAM	2,96	0,44	112,83	75,31	89,85	77,24	5,29	2,40	34,15	2,63	0,51
DGS	3,71	0,58	118,88	75,65	95,39	77,80	4,57	1,48	36,00	2,80	0,78
DS	3,52	0,54	104,28	67,48	82,62	83,74	4,90	1,92	35,60	2,98	0,62
FVS	3,36	0,50	120,17	67,11	85,13	74,72	6,98	2,32	50,84	3,78	0,40
FIN	2,81	1,02	129,04	81,23	101,58	81,01	3,79	1,46	31,67	2,55	1,10
FS	3,66	0,37	89,81	52,91	65,35	81,15	5,40	2,90	37,22	3,00	0,41
IVS	4,00	0,55	107,82	65,12	83,50	83,88	5,48	1,80	42,72	3,56	0,60
JCS	2,98	0,63	113,25	71,78	88,50	71,83	4,65	1,93	38,42	2,75	0,68
KC	3,47	0,46	110,72	69,30	85,62	84,04	5,22	2,05	37,31	3,12	0,59
LMKV	2,90	0,72	100,86	65,21	81,27	72,70	4,17	1,92	36,51	2,65	0,75
LT	3,37	0,40	101,89	61,65	74,25	80,21	5,35	3,07	34,16	2,70	0,42
MPL	3,69	0,47	113,77	72,92	89,44	93,82	5,20	1,64	31,64	2,97	0,59
MG	3,14	0,77	89,67	58,57	70,77	93,42	3,23	1,78	23,92	2,23	0,92
MT	3,03	0,70	108,96	71,10	86,11	76,92	5,21	2,47	39,20	2,99	0,57
MSSC	4,34	0,35	118,22	64,39	86,74	73,39	7,58	2,29	56,73	4,16	0,38
MLBZ	4,43	0,57	109,31	65,91	84,26	92,87	5,10	1,61	39,33	3,64	0,71
MRR	4,05	0,41	128,31	83,56	101,67	94,38	6,38	2,01	36,08	3,40	0,52
NLM	3,75	0,53	96,18	55,54	71,81	98,94	5,07	1,96	34,29	3,36	0,57
NZN	2,18	0,77	116,99	84,63	96,46	83,94	3,57	1,83	22,20	1,85	0,86
RT											
RSD	3,67	0,30	111,52	64,56	81,13	81,19	7,38	2,70	43,74	3,55	0,32
RMS	3,00	0,39	107,89	67,35	82,42	69,08	5,89	2,92	42,26	2,91	0,42
VASS	2,55	0,70	115,35	69,91	91,43	54,20	4,52	1,97	50,42	2,73	0,73
WXS	3,61	0,41	95,94	59,61	73,35	83,75	5,96	2,89	37,83	3,16	0,39

continua

13 REFERÊNCIAS

1. VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial Sistêmica. *VI Rev Bras Hipertens*. 2010;17(1):61-63.
2. Carretero OA, Oparil S. Essential Hypertension. Part I: Definition and etiology. *Circulation*. 2000;101:329-35.
3. Irigoyen MC, Lacchini S, De Angelis K, Michelini, LC. Fisiopatologia da hipertensão: o que avançamos? *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2003;13:20-36.
4. Giner V, Poch E, Bragulat E, Oriola J, González D, Coca A, De La Sierra A. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension*. 2000;35(1 Pt2):512-17.
5. Feihl F, Liaudet L, Levy BI, Waeber B. Hypertension and microvascular remodelling. *Cardiovasc Res*. 2008;78(2):274-85.
6. Simon G. Altered venous function in hypertensive rats. *Circ Res*. 1976;38:412-418.

7. Safar ME, London GM. Arterial and venous compliance in sustained essential hypertension. *Hypertension*. 1987;10:133-139.
8. Takeshita A, Mark AL. Decreased venous distensibility in borderline hypertension. *Hypertension*. 1979;1(3):202-6.
9. Safar ME, London GM. Venous system in essential hypertension. *Clin Sci*. 1985;69:497-504.
10. Fink GD. Sympathetic activity, vascular capacitance, and long-term regulation of arterial pressure. *Hypertension*. 2009; 53(2):307-12.
11. da Luz PL, Uint L. O endotélio na aterosclerose: interações celulares e vasomotricidade. In: Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP. *Endotélio & Doenças Cardiovasculares*. São Paulo: Ed. Atheneu; 2003. p.133-160.
12. Carvalho MHC, Fortes ZB, Tostes RC, et al. *Funções normais do endotélio – uma visão geral*. In: Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP. *Endotélio & Doenças Cardiovasculares*. São Paulo: Ed. Atheneu; 2003. p.17-32.
13. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, Melenacham JM, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz P. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation*. 1990;81:491-7.

-
14. Rubira MC, Consolim-Colombo FM, Rabelo ER, Yugar-Toledo JC, Casarini D, Coimbra SR, Martins LC, Moreno H Jr, Krieger EM, Irigoyen MC. Venous or arterial endothelium evaluation for early cardiovascular dysfunction in hypertensive patients? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(11):859-65.
 15. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Gennari A, BasileFasolo C, Sudano I, Salvetti A. Aging and endothelial dysfunction in normotensive subjects and essential hypertensive patients. *Circulation*. 1995;91:1981-7.
 16. Gerhard M, Roddy MA, Creager SJ, Creager MA. Aging progressively impairs endothelium dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension*. 1996;27:849-53.
 17. Taddei S, Ghiadoni L, Mattei P, Bernini GP, Pinto S, Salvetti A. Menopause is associated with endothelial dysfunction in normotensive and essential hypertensive humans. *Hypertension*. 1996;28:576-82.
 18. Lima SM, Aldrighi JM, Consolim-Colombo FM, Mansur Ade P, Rubira MC, Krieger EM, Ramires JA. Acute administration of 17 beta-estradiol improves endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Maturitas*. 2005;50:266-74.

-
19. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, Donald A, Deeanfiel JE. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med*. 1996;334:150-4.
20. De Sousa MG, Yugar-Toledo JC, Rubira M, Ferreira-Melo SE, Plentz R, Barbieri D, Consolim-Colombo F, Irigoyen MC, Moreno H Jr. Ascorbic acid improves impaired venous and arterial endothelium-dependent dilation in smokers. *Acta Pharmacol Sin*. 2005 Apr;26:447-52.
21. Yugar-Toledo JC, Ferreira-Melo SE, Sabha M, Nogueira EA, Coelho OR, Consolim-Colombo FM, Irigoyen MC, Moreno H Jr. Blood pressure circadian rhythm and endothelial function in heavy smokers: acute effects of transdermal nicotine. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005;7:721-8.
22. Williams SB, Cusco JA, Roddy M-A, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide mediated vasodilation in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:567-574.
23. Silva AM, Schaan BD, Signori LU, Plentz RDM, Moreno Jr H, Bertolucci MC, Irigoyen MC. Microalbuminuria is associated with impaired arterial and venous endothelium dependent vasodilation in patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2010;33(10):696-700.

-
24. Tawakol A, Torbjrn O, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation*. 1997;95:1119-27.
25. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Losealzo J, Dzau VJ. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest*. 1990;86:2287-34.
26. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. The role of nitric-oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation*. 1993;88:2541-7.
27. Sung BH; Ching M; Izzo J, Dandona P; Wilson MF. Insulin-mediated venodilation is impaired in patients with high cholesterol. *Hypertension*. 1998;3:1266-71.
28. Butt M, Dwivedi G, Khair O, Lip GYH. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Intern J Cardiol*. 2010;139:7-16.
29. Amaral SL, Silveira NP, Zorn TM, Michelini LC. Exercise training causes skeletal muscle venular growth and alters hemodynamic responses in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2001;19(5):931-940.
30. Pang CCY. Measurement of body venous tone. *J Pharmacol Toxicol Meth*. 2000;44:341-360.

-
31. Saito Y, Eraslan A, Lockard V, Hester RL. Significant role for venular endothelium in the control of arteriolar diameter during functional hyperemia. *Am J Physiol.* 1994;267:1227-1515.
32. Hester RL. Venular-arteriolar diffusion of adenosine in hamster cremaster microcirculation. *Am J Physiol.* 1990;258:1918-1924.
33. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *JAMA.* 2001;358(9294):1682-86.
34. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
35. Progress Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-41.
36. The 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 disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362:782-88.

37. Figueiredo D, Azevedo A, Pereira M, de Barros H. Definition of hypertension: the impact of number of visits for blood pressure measurement. *Rev Port Cardiol*. 2009 Jul-Aug;28:775-783.
38. NICE clinical guideline 34 - Management of hypertension in adults in primary care. Disponível em:
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG034NICEguideline.pdf>
39. Cooper RC, Tayo B. Geographic Patterns of Hypertension: A Global Perspective. In: Izzo JJ r, Sica DA, Black HR. *Hypertension Primer*. 4^a edição. Ed. Wolters Kluwer, 2008. p.239-240.
40. Keil U, Kuulasmaa K. WHO MONICA Project: risk factors. *It J Epidemiol*. 1989;18:S46-55.
41. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev*. 1982;62:347-504.
42. Cowley A, Franchini KG. Neurogenic control of blood vessels. In: Robertson D, Low PA, Polinsky RJ. *Primer on the autonomic nervous system*. 1^a ed. New York: Academic Press, 1996. p. 49-55.
43. Irigoyen M, Consolim-Colombo FM, et al. Controle Cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. *Rev Bras Hypertens*. 2001;85:55-62.

-
44. Dequattro V, Feng M. The sympathetic nervous system: the muse of primary hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002;16:S64-9.
45. Lopes HF, Silva HB, Consolim-Colombo FM, Barreto Filho JA, Riccio GM, Giorgi DM, Krieger FM. Autonomic abnormalities demonstrable in young normotensive subjects who are children of hypertensive parents. *Braz J Med Biol Res*. 2000;33:51-4.
46. Lopes HF; Consolim-Colombo FM; Barreto-Filho JA. S; Riccio GMG; Negrão CE; Krieger EM. Increased sympathetic activity in normotensive offspring of malignant hypertensive parents compared to offspring of normotensive parents. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41:849-853.
47. Lopes HF, Silva HB, Soares JA, Filho B, Consolim-Colombo FM, Giorgi DM, Krieger EM. Lipid metabolism alterations in normotensive subjects with positive family history of hypertension. *Hypertension*. 1997;30(3 Pt 2):629-31.
48. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension*. 1983;5:86-99.
49. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-376.

-
50. Lüscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol.* 1997 Nov;20: II-3-10.
51. Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. State of the Art lecture. *Hypertension.* 1989;13:658-67.
52. Vallance P, Collier J, Moncada S. Nitric oxide synthesized from L-arginine mediates endothelium dependent dilatation in human veins in vivo. *Cardiovasc Res.* 1989;23(12):1053-57.
53. Zatz R, Baylis C. Chronic nitric oxide inhibition model six years on. *Hypertension.* 1998;32:958-64.
54. Mashimo H, Goyal RK. Lessons from genetically engineered animal models. IV. Nitric oxide synthase gene knockout mice. *Am J Physiol.* 1999;277:745-50.
55. Ohashi Y, Kawashima S, Hirata K, Yamashita T, Ishida T, Inoue N, Sakoda T, Kurihara H, Yazaki Y, Yokoyama M. Hypotension and reduced nitric oxide-elicited vasorelaxation in transgenic mice overexpressing endothelial nitric oxide synthase. *J Clin Invest.* 1998;102:2061-71.
56. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med.* 1990 Jul 5;323:22-7.

57. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension: fact or fancy? *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32 Suppl 3:S41-7.
58. McEniery CM, Wilkinson IB, Avolio AP. Age, hypertension and arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34:665-671.
59. London GM, Safar ME, Simon AC, Alexandre JM, Levenson JA, Weiss YA. Total effective compliance, cardiac-output and fluid volumes in essential hypertension. *Circulation*. 1978;57:995-1000.
60. Rothe CF. Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Rev*. 1983;63:1281-1342.
61. Walsh JA, Hyman C. Venous distensibility in essential hypertension. *Cardiovasc Res*. 1969;3:338-49.
62. Xu H, Fink GD, Galligan JJ. Increased sympathetic venoconstriction and reactivity to norepinephrine in mesenteric veins in anesthetized DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol Heart CircPhysiol*. 2007;293:160-168.
63. Olsen H, Lanne T. Reduced venous compliance in lower limbs of aging humans and its importance for capacitance function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1998;275:878-886.

64. Safar ME, London GM. Arterial and venous compliance in sustained essential hypertension. *Hypertension*. 1987;10:133-139.
65. Fink GD, Johnson RJ, Galligan JJ. Mechanisms of increased venous smooth muscle tone in desoxycorticosterone acetate-salt hypertension. *Hypertension*. 2000;35:464-469.
66. Yamamoto J, Trippodo NC, MacPhee AA, Frohlich ED. Decreased total venous capacity in Goldblatt hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1981;240:487-492.
67. Young CN, Prasad RY, Fullenkamp AM, Stillabower ME, Farquhar WB, Edwards DG. Ultrasound assessment of popliteal vein compliance during a short deflation protocol. *J Appl Physiol*. 2008;104:1374-1380.
68. King AJ, Fink GD. Chronic low-dose angiotensin II infusion increases venomotor tone by neurogenic mechanisms. *Hypertension*. 2006;48:927-933.
69. Eichler HG, Ford GA, Blaschke TF, Swislocki A, Hoffman BB. Responsiveness of superficial hand veins to phenylephrine in essential hypertension. Alpha adrenergic blockade during prazosin therapy. *J Clin Invest*. 1989;83:108-12.

70. Cooke JP, Rossitch Jr E, Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest.* 1991;88(5):1663-71.
71. Urakami-Harasawa L, Shimokawa H, Nakashima M, Egashira K, Takeshita A. Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries. *J Clin Invest.* 1997;100: 2793-9.
72. Finometer. *FMS, Finapres Medical System BV.* Copyright 2003 FMS.
73. Arlington, VA: American National Standard ANSI/AAMI SP10-1992: *Electronic or automated sphygmomanometers.* Association for the Advancement of Medical Instrumentation. 1993.
74. Bos WJW, van Goudoever J, van Montfrans GA, van den Meiracker AH, Wesseling KH. Reconstruction of brachial artery pressure from noninvasive finger pressure measurement. *Circulation.* 1996; 94:1870-1875.
75. Hewlett AW, Van Zwaluwenburg JG. The rate of blood flow in the arm. *Heart.* 1909;1:87-97.
76. Wilkinson IB, Webb DJ. Venous occlusion pletismography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 Dec;52:631-46.

77. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. New York: Duxbury Press, 1994. p. 682.
78. Giribela CR, Rubira MC, Melo NR, Plentz RD, Angelis K, Moreno H, Consolim-Colombo FM. Effect of a low-dose oral contraceptive on venous endothelial function in healthy young women: preliminary results. *Clinics*. 2007 Apr;62:151-8.
79. Fung HL. Do nitrates differ? *Br J Clin Pharmacol*. 1992;34 Suppl 1:5-9.
80. Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med*. 1996;47:315-31.
81. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991;43:109-42.
82. Robert L, Hester RL, Hammer LW. Venular-arteriolar communication in the regulation of blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002 May;282(5):R1280-5.
83. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation*. 2001 Aug 7;104(6):735-40.

-
84. Kim KI, Lee JH, Chang HJ, Cho YS, Youn TJ, Chung MY, Chae IH, Choi DJ, Park KU, Kim CH. Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients. *Circ J*. 2008 Feb;72:293-8.
85. Montecucco F, Pende A, Quercioli A, Mach F. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension. *J Nephrol*. 2011;24:23-34.
86. Olson H, Lanne T. Reduced Venous compliance in lower limbs of aging humans and its importance for capacitance function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1998;275:878-886.
87. Delaney EP, Young CN, DiSabatino A, Stillabower ME, Farquhar WB. Limb venous tone and responsiveness in hypertensive humans. *J Appl Physiol*. 2008;105:894-901.
88. Simon G, Franciosa JA, Cohn JN. Decreased venous distensibility in essential hypertension: lack of systemic hemodynamic correlates. *Angiology*. 1979;30:147-59.
89. London GM, Pannier BP, Laurent SL, Weiss YA, Safar ME. Difference in response of vascular resistance to orthostasis in patients with borderline and sustained essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1988 Jul;1:110-112.
90. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart*. 2001 March;85:342-350.

91. Migliacci R, Becattini C, Pesavento R, Davi G, Vedovati MC. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous. *Haematologica*. 2007;92:812-818.
92. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, Ferraro A, Chello M, Mastroroberto P, Verdecchia P, Schillaci G. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 2001 Jul 10;104:191-6.
93. Wolzt M, Schmidt E, Wagner B, Schuller-Petrovic S, Kyrle PA, Eichler HG. Effects of serotonin and noradrenaline on superficial hand veins in patients with primary hypertension and in healthy volunteers. *Naunyn Schmiede bergs Arch Pharmacol*. 1992 Nov;346:490-5.
94. Gelman S. Venous fuction and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology*. 2008;108:735-748.
95. Sendeski MM, Consolim-Colombo FM, Leite CC, Rubira MC, Lessa P, Krieger EM. Increased sympathetic nerve activity correlates with neurovascular compression at the rostral ventrolateral medulla. *Hypertension*. 2006 May;47:988-95.

-
96. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996 Mar;17:354-81.
97. Yu SM, Tsai SY, Guh JH. Mechanism of catecholamine-induced proliferation of vascular smooth muscle cells. *Circulation*. 1996;94:547-54.
98. Stauss HM. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34:362-8.