

JOÃO DAVID DE SOUZA NETO

**Avaliação do índice de rigidez arterial em pacientes
transplantados de coração, hipertensos e não
hipertensos**

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Fernando Bacal

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Souza Neto, João David de

Avaliação do índice de rigidez arterial em pacientes transplantados de coração, hipertensos e não hipertensos / João David de Souza Neto. -- São Paulo, 2015.

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

Programa de Cardiologia.

Orientador: Fernando Bacal.

Descritores: 1.Rigidez arterial 2.Hipertensão 3.Transplante de coração 4.Cardiomopatias 5.Insuficiência cardíaca 6.Prognóstico

USP/FM/DBD-286/15

**Souza Neto, JD. Avaliação do índice de rigidez arterial em pacientes
transplantados de coração, hipertensos e não hipertensos**

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

Aprovado em: ____/____/____.

Banca examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____
Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____
Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____
Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Julgamento: _____
Assinatura: _____

Dedicatória

À minha esposa **Fátima Regina Costa David de Souza** pelo estímulo constante para novas conquistas na profissão e na vida. Amo você.

Aos meus filhos Thiago e Raphaella pela admiração e amor que tenho por eles e que sempre tiveram pelo pai, e pela minha luta pelo bem dos meus pacientes na profissão que desempenho com muita dedicação. Amo demais os dois.

Ao meu genro Paulo Roberto, dedicado e companheiro, que nas conversas sobre o futuro sempre me incentiva com otimismo.

À minha nora Inaêr Lacerda que no pouco tempo na família também se integra e compartilha os grandes desafios.

Aos meus netos Paulinho Neto, Maria Regina e João que na mais tenra idade me estimulam a aprender mais, para poder lhes ensinar no futuro. São uma das razões de vida do vô.

Ao meu pai Odon David (*in memoriam*) de tanta saudade e de quem guardo todas as recordações e ensinamentos de vida. Sonho muito com você papai.

À minha mãe Creuza David que na plenitude dos seus 91 anos de grande lucidez, ainda incentiva seus filhos para novos desafios e compartilha todas as alegrias que a vida lhe dá com sua família.

A meus irmãos Odon e Alexandre, pela amizade mesmo longe mas com união além do apoio incondicional em qualquer projeto de vida.

Ao meu primo Raimundo que, doutor, não se continha de alegria de me ver nessa batalha.

A todos os amigos e pacientes que sabedores da minha decisão sempre me incentivavam para ir sempre em frente, pois aprender não tem limite de idade.

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, a DEUS, pela saúde que me dá e pela determinação para alcançar um objetivo tão desafiador.

Agradecimento especial ao meu amigo e orientador Prof. Dr. Fernando Bacal, por ter me aceitado como orientando, pelo incentivo, paciência e compreensão do trabalho difícil. Sou desde há muito tempo seu admirador e seu amigo.

Agradeço ao meu amigo e ex-aluno dos primórdios do transplante cardíaco no Ceará, Dr. Ítalo Martins de Oliveira coordenador do DINTER e meu colaborador desta tese, pela ajuda incansável no desenvolvimento da mesma, pela competência em criar e conduzir um projeto tão ambicioso e difícil, mas que se concretizou.

Agradeço ao Prof. Dr. José Antonio F. Ramires que foi um grande incentivador e que acreditou na concretização desta pós-graduação desde os primeiros contatos e primeiras reuniões. Merece a admiração de todos nós.

Agradeço aos Drs. José Wellington e Hermano Alexandre a inestimável ajuda na análise estatística, com paciência e determinação mesmo com toda correria que a vida nos impõe.

Agradeço à Capes - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pesquisa de Ensino Superior) e à Funcap - Fundação Cearense de Apoio e Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pelo financiamento de um projeto único e ambicioso numa região tão carente de ciência e pesquisa como o Nordeste.

Agradeço à Dra. Socorro Martins ex-diretora do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes e hoje Secretária de Saúde de Fortaleza e ao

Dr. Ernani Ximenes Rodrigues pelo apoio incondicional ao projeto e a todos os alunos.

Agradeço a todos os colegas e profissionais da Unidade de Transplante e Insuficiência Cardíaca do Hospital de Messejana pelo convívio diário e parceria constante do trabalho árduo que é tratar de doentes graves.

Agradeço à fisioterapeuta Socorro Quintino pelo envolvimento nos projetos acadêmicos da unidade.

Agradeço à enfermeira Raquel Sampaio pela ajuda na elaboração do banco de dados.

Agradeço às secretárias Márcia Raquel, Tássia Mesquita e Adriana Camerino pela inestimável ajuda no recrutamento dos pacientes, competência, paciência e esmero na colocação dos monitores e inserção destes dados nas fichas e banco de dados.

Agradeço ao acadêmico e hoje médico Daniel Simão pela colaboração na confecção do banco de dados e fichas de acompanhamento dos pacientes.

Agradeço aos pacientes transplantados, que a todos conheço um por um, por terem aceitado participar deste estudo que poderá trazer benefícios futuros.

A todos os professores do DINTER que se deslocaram até todos nós com toda solicitude.

Às secretárias da pós-graduação no Incor: Neusa, Juliana e Tatiana pela amizade, dedicação e paciência em nos atender sempre que eram solicitadas.

Epígrafe

"A função do médico é curar. Quando ele não puder curar, precisa aliviar. E quando não puder curar nem aliviar, precisa confortar. O médico precisa ser especialista em gente".

Adib Jatene

Normatização adotada

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão 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. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	01
1.1 Hipertensão arterial sistêmica	02
1.1.1 Histórico	02
1.1.2 Conceito	04
1.1.3 Epidemiologia	05
1.1.4 Diagnóstico	05
1.2 Hipertensão arterial e transplante	08
1.3 Pressão aórtica central e rigidez arterial	11
1.4 Pressão de pulso e velocidade da onda de pulso	12
1.5 <i>Augmentation index</i>	13
1.6 Índice ambulatorial de rigidez arterial	13
2. JUSTIFICATIVA	16
3. OBJETIVOS	18
3.1 Objetivo geral	19
3.2 Objetivos específicos	19
4. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	20
4.1 Delineamento do estudo	21
4.2 Local do estudo	21
4.3 População e amostra	21
4.3.1 Cálculo da amostra	22
4.3.2 Critérios de inclusão	22
4.3.3 Critérios de exclusão	22
4.4 Casuística	23
4.4.1 Grupo controle	25
4.5 Protocolo do estudo	25
4.6 Análise estatística dos dados	29

4.7 Aspectos éticos	31
5. RESULTADOS	33
5.1 Comparação entre os grupos de transplantados e não transplantados	34
5.2 Verificação de interação entre transplante cardíaco e hipertensão arterial ..	38
5.3 Determinantes de rigidez arterial em pacientes transplantados	39
5.4 Descrição dos óbitos em pacientes transplantados	44
6. DISCUSSÃO	49
6.1 Aspectos demográficos e clínicos da amostra	50
6.2 Pressão arterial em pacientes transplantados e não-transplantados	51
6.3 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e IARA	51
6.4 Análise dos óbitos	55
7. CONCLUSÕES.....	56
8. LIMITAÇÕES	58
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
10. ANEXOS	62
11. REFERÊNCIAS	70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aix	<i>augmentation index</i>
AMPA	automedida da pressão arterial
AVE	acidente vascular encefálico
BRA	bloqueador do receptor da angiotensina
BPM	batimentos por minuto
cm	centímetro
°C	grau Celsius
DAC	doença arterial coronariana
dL	decilitro
DLP	dislipidemia
DM	<i>diabetes mellitus</i>
DVE	doença vascular do enxerto
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
g	grama
g/m²	grama por metro quadrado
g/m^{2,7}	grama por metro quadrado elevado à potência 2,7
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HM	Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes
IARA	Índice ambulatorial de rigidez arterial
IC	insuficiência cardíaca
IECA	inibidor do receptor de angiotensina

ISHLT	<i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>
kg	quilograma
kg/m²	quilograma por metro quadrado
ln	logaritmo natural
m	metro
MAPA	monitorização ambulatorial da pressão arterial
MHz	megaHertz
mg	miligrama
mL	mililitro
mm	milímetro
mmHg	milímetro de Mercúrio
MMF	micofenolato de mofetil
MMS	micofenolato sódico
MRPA	monitorização residencial da pressão arterial
PA	pressão arterial
PMP	por milhão de população
s	segundo
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
VOP	Velocidade de onda de pulso

LISTA DE SÍMBOLOS

$\%$	porcentagem
\pm	mais ou menos
$<$	menor que
$>$	maior que
\leq	menor ou igual a
\geq	maior ou igual a

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Stephen Hales (1677-1761) a esquerda. Afresco de Diego Rivera (1954) que se encontra no Instituto de Cardiologia do México, representando o experimento de Hales (direita).....	3
Figura 2 – Fluxograma de perda amostral	23
Figura 3 - Exemplo de análise da MAPA com valores de 24 Horas, vigília e sono	28
Figura 4 - Exemplo de gráfico para a interpretação das pressões sistólicas, diastólicas e médias além da frequência cardíaca de 24 horas	28
Figura 5 - Gráfico de análise do IARA mostrando limiar de normalidade	29
Figura 6 - Médias das PA e seus IC95% da MAPA dos grupos de pacientes transplantados e dos não transplantados	37
Figura 7 - Relação entre os dados da MAPA e o índice de rigidez arterial medido pelo IARA	42
Figura 8 – Gráfico da função de sobrevivência média em dias dos pacientes transplantados	45
Figura 9 – Função de sobrevivência média em dias dos pacientes transplantados, de acordo com a presença ou ausência de hipertensão	45
Figura 10- Função de sobrevivência média em dias dos pacientes transplantados, de acordo com a presença ou ausência de rigidez arterial	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Classificação da pressão arterial de acordo com medida casual em consultório	8
Tabela 2 -	Classificação internacional da rejeição celular em enxerto cardíaco, segundo a ISHLT	26
Tabela 3 -	Protocolo de anormalidade da MAPA	27
Tabela 4 -	Características sociodemográficas e de comorbidades dos grupos de pacientes transplantados e não transplantados (n=120).....	34
Tabela 5 -	Características de controle da hipertensão dos grupos de pacientes transplantados e não transplantados (n=120)	35
Tabela 6 -	Validação do IARA entre pacientes de diferentes status pressóricos e de transplante.....	36
Tabela 7 -	Características da MAPA dos grupos de pacientes transplantados e dos não transplantados (n=120).....	37
Tabela 8 -	Características pressóricas e de presença de transplante dos grupos de casos e de controles com rigidez e sem rigidez (n=120).....	38
Tabela 9 -	Análise univariada da relação entre variáveis sócio-demográficas, tipos de miocardiopatias e comorbidades e o índice de rigidez arterial medido pelo IARA (n=85).....	40
Tabela 10 -	Análise univariada da relação entre o perfil laboratorial e o índice de rigidez arterial medido pelo IARA (n=85).....	40
Tabela 11 -	Análise univariada da relação entre os dados da MAPA e o índice de rigidez arterial medido pelo IARA (n=85).....	41

Tabela 12 -	Análise univariada da relação entre tempo de transplante os dados da MAPA e o índice de rigidez arterial medido pelo IARA (n=85).....	42
Tabela 13 -	Descrição das medicações utilizadas de acordo com o índice de rigidez arterial medido pelo IARA (n=85).....	43
Tabela 14 -	Análise multivariada da relação entre tempo de transplante os dados do MAPA e o índice de rigidez arterial medido pelo IARA (n=120).....	44
Tabela 15 -	Distribuição dos óbitos por todas as causas em pacientes transplantados, segundo características sócio-demográficas, tempo de transplante e de comorbidades (n=85).....	47
Tabela 16 -	Distribuição dos óbitos por todas as causas em pacientes transplantados, segundo os dados da MAPA (n=85).....	48

Resumo

Souza Neto JD Avaliação do índice de rigidez arterial em pacientes transplantados do coração, hipertensos e não hipertensos [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015. 109p.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) pós-transplante é frequente e está associada com aumento da morbimortalidade cardiovascular e subsequente disfunção do enxerto, sendo relatada como consequência ao uso de imunossupressores, especialmente os inibidores da calcineurina. Este estudo pretende avaliar o impacto da hipertensão arterial sobre a rigidez arterial calculada utilizando o índice ambulatorial de rigidez arterial (IARA) como desfecho substituto obtido pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) em pacientes transplantados de coração. Trata-se de um estudo prospectivo, observacional, analítico, com grupo controle, realizado no Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, hospital público do estado do Ceará, especializado em doenças cardiopulmonares e de referência em transplante de coração. Foram selecionados pacientes adultos transplantados do coração, os quais passaram por exames clínicos e complementares, e um grupo controle com pacientes não transplantados hipertensos. Todos foram submetidos a MAPA e obtenção do IARA com o objetivo de estimar o risco de rigidez arterial. Foram realizados testes estatísticos de significância e regressão logística para controle de confundimento. A média de idade dos transplantados foi de 55 anos, contra 48 dos não transplantados. A hipertensão prévia foi mais frequente em não transplantados, mas diabetes e doença arterial coronariana foram mais frequentes em transplantados. A média diastólica dos transplantados

(82) é significativamente maior que a dos não transplantados (74) e o descenso sistólico é praticamente inexistente em pacientes transplantados (-0,18) que no grupo-controle (9,45). A condição de transplantado do paciente não é determinante de rigidez arterial, mas a hipertensão arterial sistólica na primeira avaliação, a média sistólica em 24h, a média diastólica em 24h, o descenso sistólico, o descenso diastólico e o IARA (parâmetros da MAPA) o são. Este estudo encontrou que num grupo de transplantados de coração adultos, a hipertensão arterial sistêmica está independentemente associada com a rigidez arterial estimada pelo IARA, que é um novo método, não invasivo, de fácil execução e de baixo custo. A evidência demonstrada por este estudo pode auxiliar no direcionamento de tratamento dos pacientes transplantados, contribuindo com melhoria do prognóstico.

Descritores: Rigidez arterial. Hipertensão arterial. Transplante de coração. Cardiomiopatias. Insuficiência cardíaca. Prognóstico.

ABSTRACT

Souza Neto JD. Arterial stiffness index assessment in heart transplanted patients, hypertensive and non-hypertensive [thesis]. São Paulo: Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, SP (Brazil); 2015.109 p

Hypertension post cardiac transplant is frequent and is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality and graft dysfunction, being reported because of the use of immunosuppressant, especially the calcineurin inhibitors. This study aims to evaluate the impact of hypertension on the arterial stiffness calculated using the IARA as surrogate outcome obtained by the Home Blood Pressure Monitoring in heart transplanted patients. This is an observational study, analytical, with the control group, in Heart and Lung Messejana's Hospital, a public institution in the State of Ceará, which is specialized in cardiopulmonary diseases and especially in heart transplant, with adult patients cardiac transplanted, which underwent clinical and complementary exams, from which were obtained the IARA. Statistical significance tests and logistic regression to control for confounding were performed. The average age of transplanted was 55 years, against 48 of the non-transplanted. Hypertension was more frequent in prior not transplanted, but diabetes and coronary artery disease were more frequent in transplanted. The average diastolic of transplanted (82) is significantly higher than the non-transplanted (74) and decrease systolic is virtually non-existent in transplant patients (-0.18) than in the control group (9.45). The

condition of the transplanted patient is not determinant of arterial stiffness ($p = 0.105$), but are the systolic hypertension in the first evaluation, the average systolic, diastolic average in 12:0 am 12:0 am, systolic, diastolic descent and the IARA (parameters of the HBPM). This study showed that in a group of adult cardiac transplanted, hypertension is independently associated with arterial stiffness estimated by IARA, which is a new method, non-invasive, easy to perform and inexpensive. The evidence demonstrated by this study may assist in treatment of transplanted patients, contributing to improving the prognosis.

Keywords: Arterial stiffness. Arterial hypertension. Heart transplantation. Cardiomyopathies. Heart failure. Prognosis.

1. Introdução

1.1 Hipertensão Arterial Sistêmica

1.1.1 Histórico

Os conhecimentos sobre o pulso vêm de muitos séculos. Dois médicos de Alexandria, que tinham a influência de Hipócrates (460 a.C.), descreveram pela primeira vez o pulso arterial. No entanto, Herófilo (300 a.C.), anatomista e clínico foi quem descreveu as pulsações e correlacionou a sístole e a diástole com os sons musicais, considerando ser o pulso um fenômeno que ocorre dentro dos vasos.

Coube a Santorio (1561-1636), a primeira tentativa de registrar o pulso, tendo inventado o “pulsilogium”, aparelho que servia para medir a frequência e a variação do pulso. Nessa época, William Harvey (1578-1657) publicou os primeiros estudos sobre a circulação sendo considerado o seu descobridor ⁽¹⁾.

A primeira publicação referente à avaliação da pressão arterial data de 1733, quando o reverendo Stephen Hales registrou a pressão de 190 mmHg na artéria do pescoço de um cavalo ⁽²⁾.

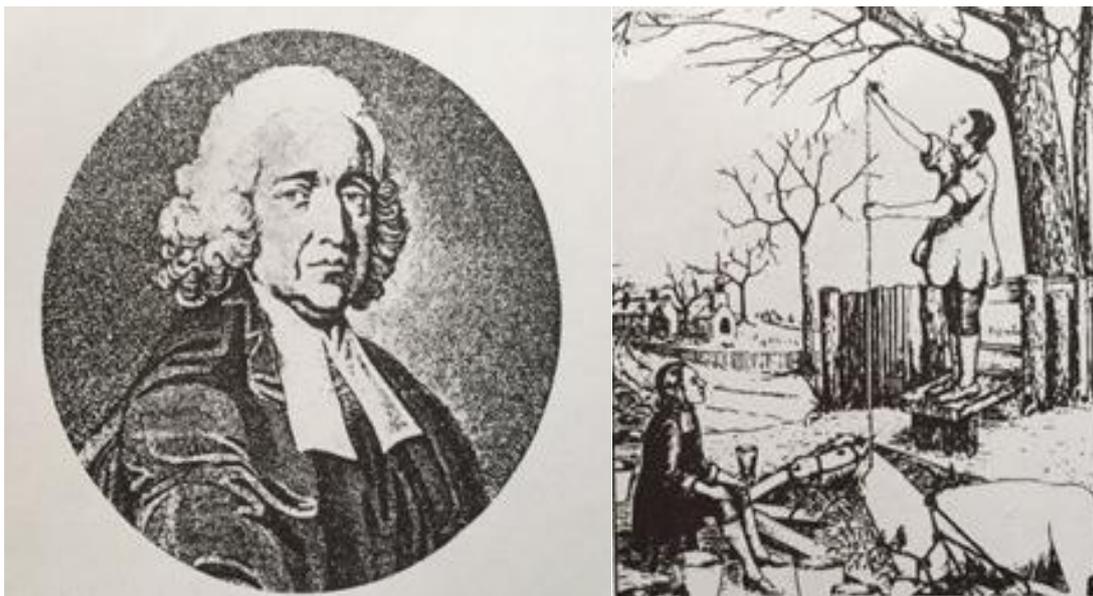


Figura 1 – Stephen Hales (1677-1761) a esquerda. Afresco de Diego Rivera (1954) que se encontra no Instituto de Cardiologia do México, representando o experimento de Hales (direita).

Desde esta época que se discute a validade e confiabilidade da medida da pressão arterial (PA). A PA é um parâmetro hemodinâmico sujeito a variações conforme publicações de Hill, em 1940, onde registrou variabilidade da pressão noturna e diurna ⁽³⁾.

A ausculta dos ruídos de Korotkoff, descritos em 1905, e suas associações com a oclusão da artéria braquial com o auxílio de um manguito, descrito por Riva-Rocci, continua a ser o método amplamente utilizado para a quantificação da PA, sendo também um parâmetro utilizado em estudos epidemiológicos, ensaios clínicos, estratificação de risco e exame do paciente ⁽⁴⁾.

1.1.2 Conceito

Pressão arterial (PA) é a pressão existente no leito arterial que compreende a aorta, as artérias de maior e as de menor calibre. A PA é pulsátil, gerada na raiz da aorta pela acomodação no leito vascular do volume sistólico ejetado durante a contração ventricular, determinando dilatação do calibre e elevação da pressão vascular.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados da pressão arterial, com uma prevalência elevada na população adulta ⁽⁵⁾.

É considerada atualmente um dos mais importantes fatores de risco para eventos cardiovasculares. Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, rins, encéfalo e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas. Há uma forte relação de risco entre pressão arterial e ocorrência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais, notadamente o acidente vascular encefálico e o infarto do miocárdio, sendo responsável por elevada morbidade e mortalidade ^(6, 7).

A HAS tem alta prevalência e baixas taxas de controle, sendo considerada um dos principais fatores de risco cardiovascular modificável e um dos mais importantes problemas de saúde pública. Estudos epidemiológicos brasileiros mostram que os níveis de controle da PA alcançam apenas 19,2% na população tratada ⁽⁸⁾.

A mortalidade por doença cardiovascular aumenta progressivamente com a elevação da PA a partir de 115/75mmHg de forma linear, contínua e independente ⁽⁸⁾.

O conhecimento científico na área de hipertensão tem se desenvolvido muito nas últimas décadas. Especialmente no Brasil, tanto a Sociedade Brasileira de Cardiologia como o Departamento de Hipertensão tem desenvolvido estratégias para minimizar esta lacuna existente entre o diagnóstico, o tratamento e as taxas de controle no país ⁽⁹⁾.

1.1.3 Epidemiologia

Estudos populacionais em cidades brasileiras nos últimos 20 anos, apontaram uma prevalência de HAS acima de 30%. Quando se considera os valores de PA $\geq 140/90$ mmHg alguns estudos encontraram prevalências em torno de 32,5% (média). Quando são analisados os gêneros, a prevalência foi de 35,8% nos homens e de 30% em mulheres, condições semelhantes a outros países ^(5, 8, 10).

1.1.4 Diagnóstico

A HAS tem seu diagnóstico confirmado pela detecção de níveis elevados e sustentados de PA através de medida casual que deve ser realizada por médicos ou qualquer profissional de saúde. Conforme a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão, o procedimento é simples e de fácil realização, devendo ser realizado com o preparo adequado do paciente, usando técnica padronizada e equipamento calibrado ⁽⁸⁾.

Os valores das medidas de consultório consideradas como hipertensão, são PA sistólica ≥ 140 mmHg e/ou PA diastólica ≥ 90 mm Hg,

através de medidas repetidas, em condições ideais e em pelo menos três ocasiões ⁽¹¹⁾.

Além da medida da PA, no consultório existem outros métodos complementares de auxílio no diagnóstico e seguimento do paciente hipertenso como: automedida da pressão arterial (AMPA), monitorização residencial da pressão arterial (MRPA), monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).

A AMPA foi definida pela *World Hypertension League* como medida realizada por pacientes ou familiares, não profissionais de saúde, fora do ambiente do consultório, mas devendo ser orientada por pessoas habilitadas. Indica-se aparelhos semiautomáticos de braço, que sejam validados e com capacidade de armazenamento em memória com orientações e padronização sobre o procedimento a ser realizado. Os critérios de anormalidade são valores superiores a 130/85 mmHg ⁽¹²⁾.

A MRPA é o registro de PA fora do ambiente do consultório, cujas medições podem ser realizadas pelo próprio paciente, familiar ou cuidador, com aparelhos validados e calibrados, somente no período de vigília, seguindo um protocolo definido ⁽⁷⁾. Sua utilização se diferencia das medidas realizadas em consultório, porém apresenta vantagens e desvantagens com seu uso. São consideradas anormais as medidas acima de 135/85 mmHg ⁽¹³⁾. As medidas obtidas pela MRPA apresentam melhores correlações com lesões de órgãos-alvo e prognóstico.

A MAPA é um método já estabelecido que realiza o registro indireto e intermitente da PA nas 24 horas, tendo a vantagem de ter medidas obtidas quando o paciente realiza suas atividades cotidianas, na vigília e no sono. São

consideradas anormais as médias de PA de 24 horas acima de 125/75 mmHg, maior que 130/85 mmHg durante a vigília, e acima de 110/70 mmHg durante o sono ^(13, 14).

Existem evidências de que as variáveis obtidas pela MAPA estabelecem melhor o prognóstico para desfechos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico ⁽¹⁵⁾.

Suas principais indicações são ⁽¹³⁾:

- Suspeita de hipertensão do avental branco;
- Avaliação de normotensos com lesões de órgãos-alvo e suspeita de hipertensão mascarada;
- Avaliação da terapêutica anti-hipertensiva;
- Avaliação de sintomas principalmente em situações de hipotensão.

Os parâmetros que definem a HAS considera valores de PA sistólica \geq 140 mmHg e/ou PA diastólica \geq 90 mmHg, em medidas de consultório, para indivíduos acima de 18 anos ⁽⁸⁾. Os valores desta classificação estão expostos na tabela 1.

Tabela 1 - Classificação da pressão arterial de acordo com medida casual em consultório¹.

Classificação	Pressão sistólica (mmHg)	Pressão diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	<80
Normal	< 130	< 85
Limítrofe	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

¹VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.

A Sociedade Europeia de Hipertensão (ESH) e a Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) publicaram, em 2013, a nova diretriz para manuseio da hipertensão arterial e recomendações para o tratamento, objetivando valores de PA abaixo de 140/90mmHg. Essa diretriz ressalta também a importância da monitorização ambulatorial da pressão arterial como modelo para a estratificação de risco e sua correlação com lesão de órgãos-alvo e eventos cardiovasculares ⁽¹⁴⁾.

1.2 Hipertensão Arterial e Transplante

O transplante cardíaco é o procedimento mundialmente aceito para o tratamento da insuficiência cardíaca refratária aos tratamentos clínicos, cirúrgicos e intervencionistas. A sobrevida ao transplante cardíaco tem melhorado substancialmente nas últimas décadas, principalmente devido à

maior experiência das equipes transplantadoras, à melhor estruturação dos centros transplantadores e ao aparecimento de novos imunossuppressores, que também promoveram uma maior sobrevida do enxerto ⁽¹⁶⁾.

Mesmo com todas essas melhorias, o transplante de coração no Brasil tem números tímidos. Em 2014, foram realizados 311 transplantes, o que corresponde a 1,5 transplante por milhão de população (pmp), enquanto a necessidade real seria de 8 transplantes pmp ⁽¹⁷⁾.

A sobrevida dos pacientes transplantados de coração aumentou significativamente após o aparecimento dos novos imunossuppressores como os inibidores da calcineurina, como a ciclosporina-A e o *tacrolimus* ⁽¹⁸⁾.

No entanto, os inibidores da calcineurina, especialmente a ciclosporina, tem como principal efeito colateral a hipertensão arterial, o que os tornou um dos principais problemas cardiovasculares no período após o transplante. Dentre os mecanismos fisiopatológicos dessa elevação, o efeito vasoconstrictor da ciclosporina desempenha um papel importante na gênese da hipertensão ^(18, 19).

A HAS pós-transplante é frequente e está associada com aumento da morbi-mortalidade cardiovascular e subsequente disfunção do enxerto, sendo relatada como consequência ao uso de imunossuppressores, especialmente os inibidores da calcineurina e outros fatores como idade, excesso de peso, ingestão excessiva de sal, ingestão de álcool e sedentarismo.

No paciente transplantado, o coração do doador é denervado o que corresponde à ausência completa do tônus vagal. A frequência cardíaca média gira em torno de 90 batimentos por minuto (bpm), em repouso, o que se traduz num aumento considerável em comparação às pessoas normais ^(20, 21).

Esta condição de denervação e consequente elevação da frequência cardíaca associados aos mecanismos imunológicos e não imunológicos presentes no transplantado, tem implicações importantes com relação ao exercício, à rigidez arterial, à doença vascular do enxerto, à rejeição aguda, além de outros parâmetros clínicos ^(22, 23).

A doença vascular do enxerto (DVE) continua sendo a principal complicação tardia que acontece após o transplante de coração sendo responsável por muitos óbitos após o primeiro ano de realização do transplante. Caracteriza-se por uma proliferação difusa, concêntrica da camada miointimal dos vasos, com envolvimento dos ramos intramiocárdicos e também do sistema venoso ^(24, 25).

O diagnóstico da DVE se faz através de métodos não invasivos como o ecocardiograma de stress com dobutamina ou angiotomografia de coronárias, ou invasivo através da cinecoronariografia com análise por ultrassonografia intravascular. A partir do primeiro ano de transplante o estudo angiográfico deve ser anual para detecção da doença ^(26, 27).

Os dados da *Internacional Society for Heart and Lung Transplantation* mostram que a HAS está presente em 50 a 90% dos transplantados em até 5 anos pós-transplante ⁽²⁸⁾.

Aliada à presença de outras comorbidades frequentes como dislipidemia (85%) e *diabetes mellitus* (33%), a necessidade do controle da pressão arterial e dos outros fatores de risco torna-se necessária e com metas terapêuticas e de prevenção semelhantes à população geral, devido ao conhecimento dos seus benefícios ⁽²⁹⁾.

Muitos pacientes transplantados convivem com condições como doença renal, *diabetes mellitus* ou dislipidemia o que sugere metas de controle da PA a níveis abaixo de 130/80 mmHg, conforme preconizam as diretrizes de hipertensão e transplante ⁽¹⁶⁾.

A MAPA é o método que permite o registro indireto e intermitente da pressão arterial durante 24 horas ou mais, enquanto o paciente realiza suas atividades habituais durante os períodos de vigília e sono sendo de grande importância no diagnóstico e acompanhamento do tratamento do transplantado hipertenso. Segundo o *Guideline for the care of heart transplant recipients*, a MAPA tem classe de recomendação IIa e nível de evidência C para avaliação da HAS para os pacientes submetidos ao transplante de coração ^(30, 31).

1.3 Pressão Aórtica Central e Rigidez Arterial

Existem evidências na literatura que mostram que a PA braquial é um forte preditor de eventos cardiovasculares e que sua redução com anti-hipertensivos está associada à melhora no prognóstico ⁽³²⁾. Por outro lado, tem aumentado as evidências de que a PA obtida através da artéria braquial não é representativa da pressão aórtica central à qual estão diretamente relacionados o coração, os rins e o cérebro. Esta pressão aórtica central só é obtida através de cateteres invasivos, o que dificulta sua utilização na prática clínica ⁽³³⁾.

A pressão aórtica durante a diástole é responsável pela perfusão coronariana, e a pressão sistólica é a da contração ventricular. A pressão intraventricular durante a sístole é determinante para o consumo de oxigênio. A elasticidade aórtica e carotídea tem grande importância no desenvolvimento de

processos degenerativos que estão presentes com o aumento da idade e a HAS. Por outro lado, os vasos braquiais e radiais sofrem esses fatores em menor proporção que os grandes vasos ⁽⁴⁾.

Recentemente, novas técnicas não invasivas de medição da PA central permitiram a aplicação dessas medidas em estudos clínicos que apontaram fortes evidências de que a PA central está mais intimamente relacionada a desfechos cardiovasculares e prognóstico ⁽⁴⁾.

Uma das consequências da hipertensão arterial é o aumento da rigidez arterial, o que caracteriza um modelo hemodinâmico de hipertensão, frequente depois dos 55 anos e que se apresenta morfológicamente através de uma desorganização nos componentes de elastina e colágeno e clinicamente por aumento da velocidade da onda de pulso (VOP) e precocidade da onda de retorno (*augmentation index - Aix*). É esse aumento da rigidez das artérias que leva a eventos cardiovasculares e aumento da mortalidade ⁽³⁴⁾.

Algumas técnicas são utilizadas para avaliar a rigidez arterial central (aórtica) enquanto outras trazem informações sobre a complacência e rigidez dos vasos periféricos com medidas de maior acessibilidade.

1.4 Pressão de pulso e velocidade da onda de pulso

A pressão de pulso é uma medida dependente do débito cardíaco, da rigidez das artérias centrais como a aorta e da onda de reflexão ⁽³⁵⁾.

A VOP é medida com a obtenção do registro da onda de pulso arterial de uma artéria proximal com a carótida comum, como também de uma artéria

distal como a femoral. Esses dois vasos são largamente utilizados porque são superficiais permitindo uma acurada identificação através do tonômetro.

1.5 *Augmentation index*

O *augmentation index* (índice de amplificação) é definido pela razão entre a pressão determinada pela onda refletida e a onda de ejeção que dependem da velocidade da onda de pulso. É medido através da tonometria de aplanação de uma artéria periférica, no caso a artéria radial ⁽³⁶⁾.

A análise da rigidez arterial é realizada simultaneamente com a verificação da pressão arterial, utilizando-se para essa finalidade um equipamento validado, existindo um protocolo específico para a obtenção dos resultados ⁽³⁷⁾.

1.6 Índice ambulatorial de rigidez arterial

Diretrizes para o diagnóstico e manuseio da hipertensão arterial recomendam o uso da MAPA quando se suspeita de hipertensão do avental branco, avaliação da eficácia terapêutica anti-hipertensiva e avaliação de quadros de hipotensão. Embora a seja um forte preditor de complicações cardiovasculares, a rigidez arterial é indispensável na prática clínica para estratificação de risco. Recentemente, o IARA tem sido proposto como um novo indicador de risco de rigidez arterial ⁽³⁸⁾.

A última diretriz europeia de hipertensão faz referência a alguns índices que podem ser derivados da MAPA, como variabilidade da PA, pressão arterial

matinal e IARA. No entanto, relata que esses índices ainda são considerados como experimentais e tem limitações no seu uso rotineiro ⁽¹⁴⁾.

No estudo *Dublin Outcome Study* o IARA foi utilizado e definido como 1 menos o coeficiente de regressão da pressão diastólica (variável dependente) na sistólica através da MAPA de 24 horas, sendo o método validado contra outros marcadores de rigidez arterial como o Alx sistólico e a VOP. Seu limiar de normalidade varia de 0 a 1 e está diretamente relacionado com o aumento da idade ⁽³⁹⁾.

Então, o IARA mostra uma dinâmica relação entre a pressão sistólica e diastólica. Recentes estudos demonstraram que o IARA é preditor de morbidade e mortalidade cardiovascular e acidente vascular encefálico, independente de outros fatores de risco ⁽³⁸⁾.

A rigidez arterial aumenta em pacientes com diabetes *mellitus* e hipertensão e é mediador para complicações cardiovasculares e acidente vascular encefálico ^(38, 40, 41).

Há relatos de que o IARA seja um forte preditor de acidente vascular encefálico em pacientes normotensos sugerindo que o método possa ter uma indicação precoce para o diagnóstico de rigidez arterial antes do desenvolvimento da hipertensão arterial ⁽³⁸⁾.

A relevância destes achados para a prática clínica é de que a MAPA possa detectar o início da rigidez arterial em estágio precoce do processo de aterosclerose mesmo em indivíduos com pressão normal ⁽⁴²⁾.

Há relatos também do valor do IARA como preditor de progressão da albuminúria na população idosa portadora de diabetes *mellitus* ⁽⁴²⁾. Em estudo recente, Ignace *et al* demonstraram que a redução da pressão arterial em

renais crônicos após o transplante renal diminuiu a rigidez arterial e a pressão de pulso central ⁽⁴³⁾.

Há relatos de rigidez arterial e calcificação da aorta como preditores de eventos cardiovasculares em pacientes submetidos a transplante renal ⁽⁴⁴⁾. Kaur *et al* em recente publicação mostrou que a restauração da função renal com a realização do transplante de rim promoveu a redução de 2 índices de rigidez arterial ⁽⁴⁵⁾.

Na revisão de literatura poucos estudos existem com esse novo método de avaliação da rigidez arterial e nenhuma referência sobre o uso do IARA na avaliação da rigidez arterial em pacientes transplantados de coração.

2. Justificativa

A hipertensão arterial é uma doença crônica de alta prevalência e baixas taxas de controle. O transplante cardíaco, sendo o tratamento de eleição para a insuficiência cardíaca refratária, apresenta como uma das complicações a hipertensão que deve ser tratada como na população geral, pois é responsável também pelo aumento da morbimortalidade e disfunção do enxerto na população transplantada.

A MAPA é um método de avaliação da pressão arterial de 24 horas também utilizada em transplantes de órgãos sólidos, principalmente na avaliação da eficácia terapêutica. No entanto, a avaliação da rigidez arterial na população de transplantados é escassa na literatura, especialmente em transplante de coração.

Tais observações aliadas à escassez de informações sobre a avaliação da rigidez arterial em transplantados de coração utilizando o IARA como método de fácil utilização justificam a realização deste estudo.

3. Objetivos

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a rigidez arterial calculada através do IARA e obtida pela MAPA em pacientes transplantados de coração hipertensos e não hipertensos e seus determinantes.

3.2 Objetivos Específicos

- Comparar os pacientes transplantados e não transplantados (controles), verificando a existência ou não de uma possível interação entre hipertensão e transplante de coração para o desenvolvimento de IARA aumentado;
- Medir o impacto da hipertensão arterial no desenvolvimento de rigidez arterial em pacientes transplantados;
- Descrever o perfil dos óbitos por todas as causas encontrados na amostra de pacientes transplantados.

4. Casuística e Método

4.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional, analítico, com grupo controle, que avaliou a rigidez arterial utilizando como desfecho substituto o IARA medido pela MAPA em pacientes transplantados de coração.

4.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes (HM), em Fortaleza, Ceará, no período de março de 2012 a junho de 2013. Os pacientes do estudo foram acompanhados até dezembro de 2014,

A instituição é um hospital de nível terciário, pertencente à rede estadual de saúde, especializado em doenças cardiopulmonares. A partir de 1998, começou a realizar transplantes de coração em adultos e crianças, com uma média atualmente de 30 transplantes por ano, sendo um serviço de referência nesta área para o Norte e Nordeste do Brasil.

4.3 População e amostra

A população do estudo são pacientes adultos submetidos a transplante cardíaco no Hospital de Messejana. Até junho de 2013, o HM havia realizado 229 transplantes cardíacos em crianças e adultos.

Como grupo controle, foram analisados pacientes não transplantados, hipertensos, acompanhados no ambulatório da mesma instituição.

4.3.1 Cálculo da amostra

O objetivo do estudo foi avaliar a rigidez arterial em pacientes submetidos a transplante de coração. Existe na literatura informação sobre a rigidez arterial de pacientes, na maioria hipertensos ⁽³⁹⁻⁴¹⁾, com outras doenças cardiovasculares ⁽³⁹⁾, em transplantados renais e em diabéticos num único momento também ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

Como não se dispunha das informações necessárias para se calcular a amostra, assumimos a hipótese de que a rigidez arterial estaria presente durante o estudo por tratar-se de um grupo de pacientes com potenciais fatores predisponentes além da própria hipertensão e idade evolutiva.

Desta forma, foram recrutados todos os pacientes transplantados que obedeciam aos critérios de inclusão e foram atendidos no período do recrutamento do estudo.

4.3.2 Critérios de Inclusão

- Pacientes transplantados de coração adultos (maiores de 18 anos) com mais de 6 meses de transplante.

4.3.3 Critérios de Exclusão

- Pacientes que tiveram pouca aderência observada durante o pós-operatório de transplante cardíaco, definida por faltas repetidas aos atendimentos ambulatoriais programados.

4.4 Casuística

Os pacientes transplantados adultos foram contatados por telefone para consulta com um único médico avaliador, e convidados a participar do estudo de acordo com as suas disponibilidades.

Ao todo, 97 pacientes realizaram a primeira consulta e foram convidados a participar. Destes, apenas 85 pacientes concluíram o estudo. Os motivos da perda de doze pacientes encontram-se na figura 2.

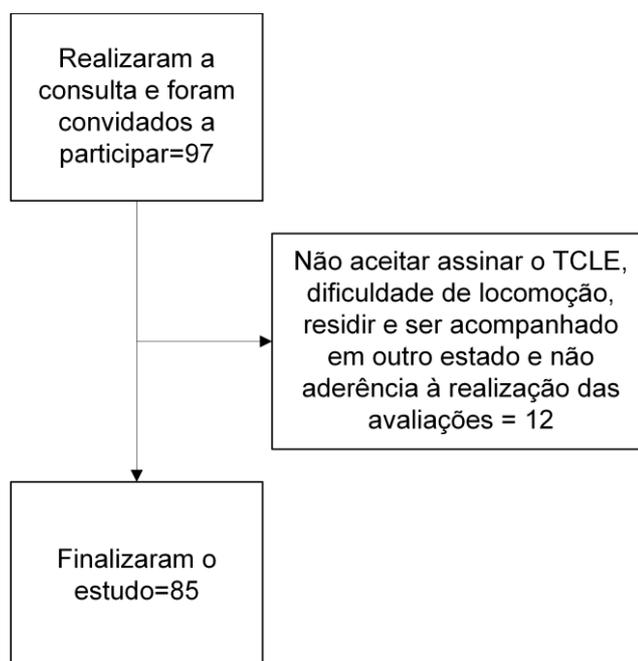


Figura 2 – Fluxograma de perda amostral.

Os dados clínicos e laboratoriais foram todos armazenados em ficha clínica especial e depois transportados para um banco de dados específico (anexo C).

Todos os pacientes foram submetidos a exame clínico geral como avaliação para serem incluídos no protocolo do estudo, no período de março de 2012 a junho de 2013.

Foi procedida avaliação laboratorial de rotina, seguindo o protocolo de transplante cardíaco do Hospital de Messejana, com exames bioquímicos e hematológicos, como hemograma completo, glicemia, hemoglobina glicada (para os portadores de diabetes *mellitus* ou com alterações na glicemia de jejum), ureia, creatinina, colesterol total, triglicerídeos, colesterol-HDL, colesterol-LDL, ácido úrico, sódio, potássio, dosagem de ciclosporina sérica, *tacrolimus*, *everolimus* e *sirolimus*, de acordo com o uso de cada um dos imunossupressores.

Os exames bioquímicos e hematológicos foram todos realizados no laboratório central do hospital, obedecendo o jejum determinado para cada tipo de exame.

Eletrocardiograma e radiografia do tórax em 2 incidências foram realizados em todos os pacientes.

A dosagem dos imunossupressores, ciclosporina, *everolimus*, *sirolimus* e *tacrolimus* foram realizadas também no laboratório do hospital, com a coleta sanguínea sendo obtida na hora "0" do uso do imunossupressor.

Contemplando o objetivo de análise dos óbitos, durante o período do estudo, foi realizado acompanhamento dos pacientes transplantados por um período médio de 990 dias e avaliada somente a variável óbito.

4.4.1 Grupo Controle

O grupo controle foi determinado com a finalidade de demonstrar o risco de rigidez arterial em pacientes hipertensos e não transplantados e comparar os resultados aos transplantados. O grupo controle foi selecionado a partir do ambulatório da instituição, em um total de 35 pacientes, adultos, de ambos os sexos. Os pacientes tinham mais de cinco anos de tratamento clínico para hipertensão e obedeciam aos critérios de diagnóstico da V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Todos, após a assinatura do TCLE, foram submetidos a MAPA e o cálculo do IARA. As variáveis clínicas e demográficas, assim como a medição da pressão ambulatorial foram também determinadas neste grupo. Não houve acompanhamento clínico deste grupo.

Realizou-se comparação entre as medidas clássicas da MAPA e o índice de IARA entre pacientes transplantados e não transplantados, hipertensos e não hipertensos a fim de validar a relação entre o índice e hipertensão.

4.5 Protocolo do estudo

- I. Ecocardiograma transtorácico foi realizado em todos os pacientes com intuito de avaliar a função do enxerto;

- II. Biópsia endomiocárdica foi realizada no primeiro, segundo, terceiro e sexto mês pós-transplante, quando o paciente completava o primeiro ano de transplante ou quando havia suspeita para o diagnóstico de rejeição em qualquer outro momento. A leitura da lâmina era realizada pelo mesmo patologista do hospital seguindo a classificação abaixo da *International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT)*.

Tabela 2 - Classificação internacional da rejeição celular em enxerto cardíaco, segundo a ISHLT.

Nomenclatura (2005)	Achados histopatológicos
Grau 0R	Ausência de infiltrado inflamatório
Grau 1R	Infiltrado inflamatório perivascular ou intersticial geramente discreto, sem dano celular ou com foco único de agressão dos cardiomiócitos
Grau 2R	Infiltrado inflamatório multifocal com dois ou mais focos de agressão dos cardiomiócitos
Grau 3R	Infiltrado inflamatório difuso, geralmente com presença de neutrófilos associado a múltiplos focos de agressão dos cardiomiócitos

- III. A cineangiocoronariografia era realizada ao completar o primeiro ano de transplante ou na suspeita de doença vascular do enxerto em qualquer

outro momento também. No protocolo do estudo, se tivessem mais de 6 meses da última cinecoronariografia, a mesma seria repetida como parte do protocolo. Seria considerada doença vascular do enxerto, uma cinecoronariografia com lesão $\geq 50\%$ em pelo menos uma artéria coronária. Todos os procedimentos foram realizados por hemodinamicistas do hospital seguindo o protocolo do serviço de hemodinâmica.

- IV. A MAPA de 24 horas foi realizada em todos os pacientes, como parte do protocolo da pesquisa. O monitor utilizado foi o ABPM 04 da Meditec® (Micromed) de fabricação húngara com programa específico para o cálculo do IARA. Sua instalação era feita por técnico treinado do setor de métodos gráficos do hospital e orientado pelo condutor do projeto de pesquisa.

O protocolo de medições seguiu a V Diretriz Brasileira de MAPA com a realização de medidas de 15/15 minutos durante a vigília e de 30/30 minutos durante o sono com início do período de vigília às 7 horas e término às 22:59 horas com critérios de anormalidade para a mapa, conforme a tabela 3.

Tabela 3 - Protocolo de anormalidade da MAPA¹.

Período	PA Sistólica	PA Diastólica
Vigília	>130 mmHg	>85 mmHg
Sono	>110 mmHg	>70 mmHg
24 horas	>125 mmHg	>75 mmHg

¹ VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.

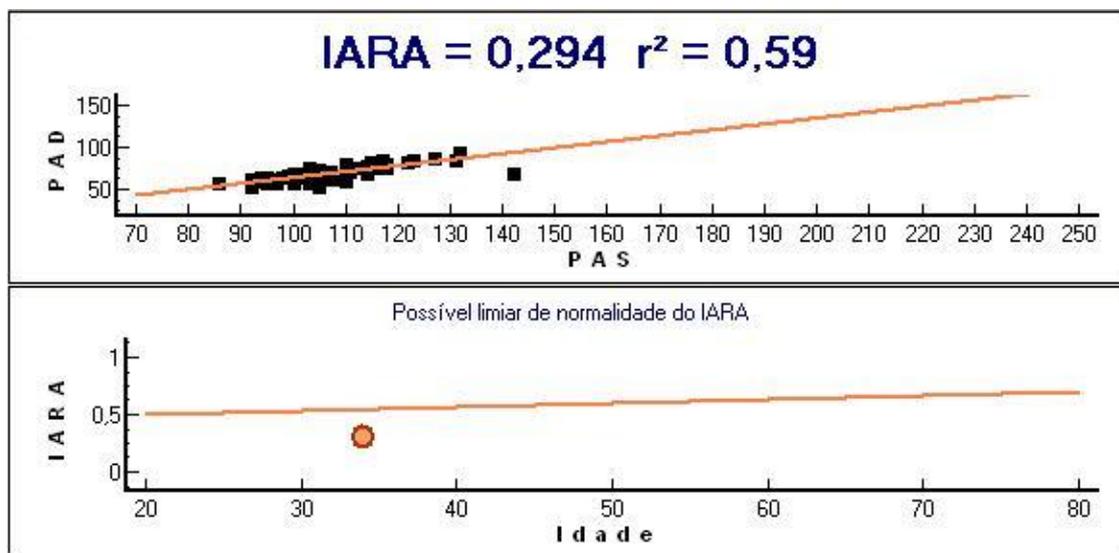


Figura 5 - Gráfico de análise do IARA mostrando limiar de normalidade.

O IARA avalia de maneira indireta a rigidez arterial e permite estratificar o risco de lesões de órgãos alvo em pacientes hipertensos com e sem tratamento. Sugere-se como ponto de corte da normalidade deste método, o valor de 0,53. Para pacientes acima de 80 anos alguns estudos sugerem 0,70 como limite máximo da normalidade. Valores acima são considerados risco aumentado^(38, 41). Desta forma, pode-se considerar o IARA como um desfecho substituto para a rigidez arterial.

4.6 Análise Estatística dos Dados

A distribuição de variáveis contínuas foi descrita através de média e desvio padrão, e das variáveis categóricas através da frequência relativa das categorias.

A variável dependente deste estudo foi rigidez arterial medida pelo índice IARA, e as variáveis independentes foram idade, gênero, condições mórbidas prévias (hipertensão arterial sistêmica, diabetes, dislipidemias, doença arterial coronariana), diabetes, uso de imunossupressores e função renal (dosagem de ureia e creatinina), presença de algum episódio de rejeição do enxerto, tipos de miocardiopatia e presença de doença vascular do enxerto.

Foram comparadas as características dos pacientes transplantados com a de um grupo de pacientes controle não transplantados, através do teste do qui-quadrado, se variável categórica, e do teste t de Student, se variável numérica.

Realizou-se teste de interação para identificar possível interação multiplicativo entre transplante e hipertensão arterial no desenvolvimento de rigidez arterial através de modelo regressivo logístico.

A normalidade de todas as variáveis numéricas foi testada através do teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis que mostraram distribuição anormal foram transformadas com auxílio da técnica de Tukeys ladder, e escolhida a melhor transformação possível.

A análise bivariada inicial foi realizada com testes paramétricos e modelos regressivos simples, para o desfecho rigidez de forma binária, e posteriormente para óbito.

A análise multivariada, para controle de confundimento entre os determinantes, foi elaborada obedecendo a seguinte sequência:

- 1) Foram desenvolvidos modelos de regressão logística simples do IARA, transformado em variável binária com as variáveis independentes;

- 2) Foi elaborado um modelo de regressão logística múltipla com todas as variáveis que apresentaram um valor de $p \leq 0,1$ nos modelos de regressão linear simples;
- 3) Desse modelo, foi retirada a variável que apresentou o maior valor-p que não fosse significativa ($p < 0,05$);
- 4) Este processo foi repetido até o momento no qual todas as variáveis incluídas no modelo apresentaram valor- $p < 0,1$. Este foi o modelo multivariado final.

Foram descritos os casos de óbito por todas as causas encontrados na amostra de acordo com variáveis selecionadas, e foram testadas as diferenças entre os grupos através do teste do qui-quadrado, se variável categórica, e do teste t de Student, se variável numérica.

O programa estatístico utilizado para efetuar os cálculos foi o SPSS, SPSS Inc., versão 17.0.

4.7 Aspectos éticos

O estudo obteve aprovação da do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, sob parecer de número 826/2011, em 09 de maio de 2011 (anexo), obedecendo aos critérios éticos contidos na Resolução N° 196 de 16 de outubro de 1996, revogada em dezembro de 2012 passando a vigorar a Resolução N° 466/12, que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil.

Os pacientes participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), nos anexos.

O financiamento da pesquisa foi realizado em sua maior parte através da Fundação Cearense de Apoio do Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP), número MD1-0053-00037.01.00/12, edital 02/2011. O presente trabalho faz parte do programa da CAPES de Doutorado InterInstitucional, Dinter Novas Fronteiras (edital 2009), envolvendo as instituições Universidade de São Paulo como entidade promotora e a Universidade Estadual do Ceará e a Universidade Federal do Ceará como entidades receptora e associada, respectivamente.

5.1 Comparação entre os grupos de transplantados e não transplantados

Foram incluídos no estudo 85 pacientes transplantados e 35 controles não transplantados. A média de idade dos transplantados foi de 55 anos, contra 48 dos não transplantados. A hipertensão prévia foi mais frequente em não transplantados, mas diabetes e doença arterial coronariana foram mais frequentes em transplantados. As características gerais da amostra, etiologia das miocardiopatias e as comorbidades prévias estão relacionadas na tabela 4.

Tabela 4 - Características sócio-demográficas e de comorbidades dos grupos de pacientes transplantados e não transplantados (n=120)¹.

Variáveis	Transplantados (n=85)	Não transplantados (n=35)	p-valor
Idade (anos)	55 (\pm 11)	48 (\pm 12)	0,003
Sexo masculino	70 (82,4)	22 (62,9)	0,022
HAS prévia	24 (28,2)	25 (71,4)	<0,001
DM prévia	7 (8,2)	1 (2,9)	0,283
DAC prévia	21 (24,7)	5 (14,3)	0,208
DLP prévia	13 (15,3)	6 (17,1)	0,801

¹Resultados expressos em frequência absoluta e relativa (%), para variáveis categóricas, e média e desvio-padrão (\pm DP), para variáveis numéricas.

A tabela 5 mostra as características de controle da pressão arterial entre os pacientes transplantados e não transplantados dos quais detectou-se hipertensão arterial na primeira avaliação.

Observou-se que, praticamente, não houve diferença entre o perfil pressórico dos pacientes nas medições realizadas, mas encontrou-se diferença

entre algumas medicações, sendo o uso de BRA menos frequente em pacientes transplantados, com valor de p de menos que 0,001, mesmo padrão encontrado para o bloqueador dos canais de cálcio.

Tabela 5 - Características de controle da hipertensão dos grupos de pacientes transplantados e não transplantados (n=120)¹.

Variáveis	Transplantados (n=85)	Não transplantados (n=35)	p-valor
HAS na primeira avaliação	40 (47,1)	17 (48,6)	0,880
Pressão arterial sistólica	131,55 (±17,93)	131,23 (±20,56)	0,931
Pressão arterial diastólica	86,86 (±11,30)	83,54 (±10,29)	0,137
Pressão arterial controlada	49 (57,6)	22 (62,9)	0,598
Uso de inibidor da ECA	13 (15,5)	5 (20,0)	0,593
Uso de BRA	29 (34,5)	20 (80,0)	<0,001
Uso de bloqueador dos canais de cálcio	19 (22,6)	14 (56,0)	0,001
Uso de diurético	12 (14,5)	7 (28,0)	0,119
Uso de betabloqueador	35 (42,2)	6 (25,0)	0,128
Uso de outras medicações	0 (0,0)	1 (100,0)	0,083

¹Resultados expressos em frequência absoluta e relativa (%), para variáveis categóricas, e média e desvio-padrão (±DP), para variáveis numéricas.

Verificou-se que a medida do IARA apresenta validade considerável, mantendo-se homogênea entre grupos hipertensos e não hipertensos, independentemente da característica do transplante cardíaco (tabela 6). Os resultados desta tabela demonstram que o aumento do IARA nos pacientes

transplantados de coração está mais relacionado à hipertensão do que à condição de transplantado.

Tabela 6 - Validação do IARA entre pacientes de diferentes status pressóricos e de transplante.

	Tipo de paciente							
	Transplantado não hipertenso		Transplantado hipertenso		Não transplantado hipertenso		Não transplantado não hipertenso	
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Iara ¹	,38	,12	,47	,10	,43	,15	,33	,15
Média sistólica ²	117,14	7,57	136,22	11,75	129,40	13,67	115,80	11,15
Média diastólica ³	74,42	5,12	88,31	6,66	75,80	9,42	72,60	6,59

¹ Pares com comparação estatisticamente significativa (Valor de $p < 0.05$): Transplantado não hipertenso & Transplantado hipertenso / Transplantado hipertenso & Não transplantado não hipertenso

² Pares com comparação estatisticamente significativa (Valor de $p < 0.05$): Transplantado não hipertenso & Transplantado hipertenso / Transplantado não hipertenso & Não transplantado hipertenso / Transplantado hipertenso & Não transplantado não hipertenso / Não transplantado hipertenso & Não transplantado não hipertenso

³ Pares com comparação estatisticamente significativa (Valor de $p < 0.05$): Transplantado não hipertenso & Transplantado hipertenso / Transplantado hipertenso & Não transplantado hipertenso / Transplantado hipertenso & Não transplantado não hipertenso

As características da MAPA dos casos e controles é apresentada na tabela 7. Verifica-se de forma mais importante que a média diastólica dos pacientes transplantados é significativamente maior que em paciente não transplantados (82 e 74, respectivamente, valor de p menor que 0,001) e o descenso sistólico é praticamente inexistente em pacientes transplantados (sendo -0,18 neste grupo e 9,45 nos controles, valor de p menor que 0,001).

Tabela 7 - Características da MAPA dos grupos de pacientes transplantados e dos não transplantados (n=120)¹.

Variáveis	Transplantados (n=85)	Não transplantados (n=35)	p-valor
Média sistólica em 24h	128,14 (\pm 13,88)	125,51 (\pm 14,27)	0,352
Média diastólica em 24h	82,42 (\pm 9,16)	74,89 (\pm 8,73)	<0,001
Descenso sistólico	-0,18 (\pm 5,90)	9,45 (\pm 6,93)	<0,001
Descenso diastólico	-6,99 (\pm 58,87)	12,32 (\pm 7,94)	0,056
Resultado do IARA	0,433 (\pm 0,12)	0,402 (\pm 0,15)	0,232
Rigidez arterial presente	24 (28,2)	5 (14,3)	0,105

¹Resultados expressos em frequência absoluta e relativa (%), para variáveis categóricas, e média e desvio-padrão (\pm DP), para variáveis numéricas.

A figura 6 representa de forma gráfica os achados da tabela 7.

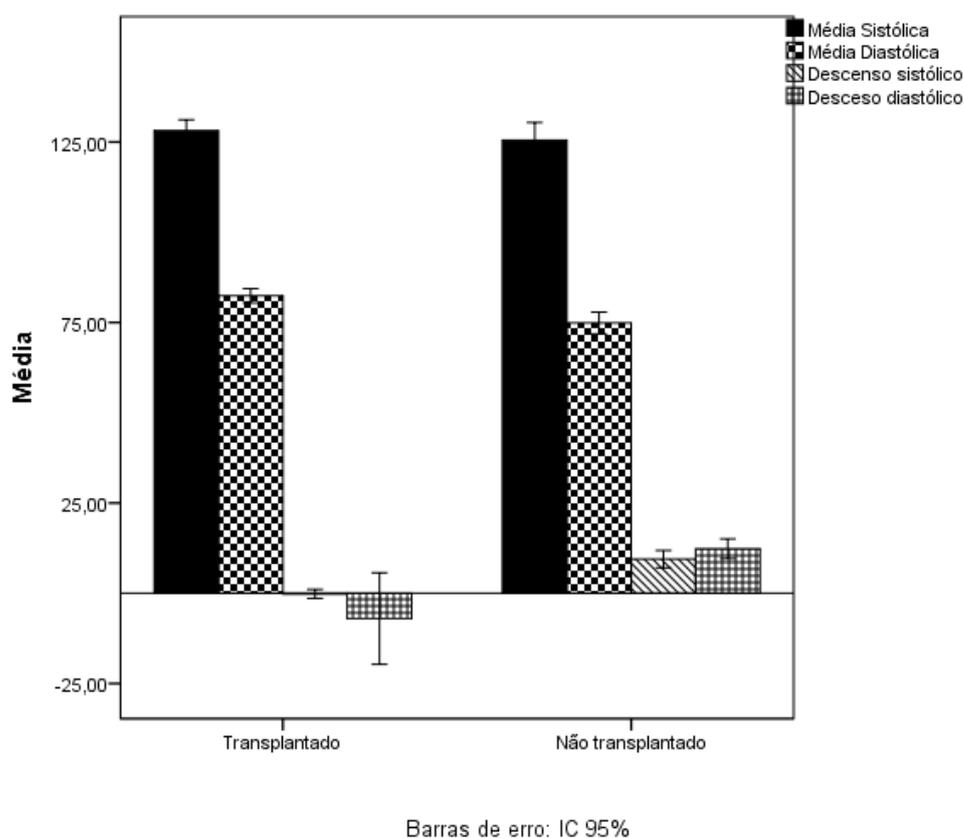


Figura 6 - Médias das PA e seus IC95% da MAPA dos grupos de pacientes transplantados e dos não transplantados.

5.2 Verificação de interação entre transplante cardíaco e hipertensão arterial

Ao analisar-se o impacto da hipertensão arterial no desenvolvimento de rigidez arterial estimada pelo IARA, levando em conta o estado de transplantado ou não dos pacientes, ou seja, analisando casos e controles, verificou-se que o estado de transplantado do paciente não é determinante de rigidez arterial, com valor de p de 0,105.

Enquanto que a hipertensão arterial sistólica na primeira avaliação, a média sistólica em 24h, a média diastólica em 24h, o descenso sistólico, o descenso diastólico e o IARA (todos os parâmetros da MAPA) o são, com valores de p menores que 0,05, conforme mostra a tabela 8.

Tabela 8 - Características pressóricas e de presença de transplante dos grupos de casos e de controles com rigidez e sem rigidez (n=120)¹.

Variáveis	Rigidez arterial		p-valor
	Sim (n=29)	Não (n=91)	
Transplantados	24 (82,8)	61 (67,0)	0,105
HAS na primeira avaliação	20 (69,0)	37 (40,7)	0,008
Média sistólica em 24h	140,69 (\pm 13,29)	123 (\pm 11,33)	<0,001
Média diastólica em 24h	86,90 (\pm 10,36)	78 (\pm 8,39)	<0,001
Descenso sistólico	-0,57 (\pm 5,56)	3,65 (\pm 7,89)	0,009
Descenso diastólico	-20,82 (\pm 98,87)	4,85 (\pm 12,61)	0,016
IARA	0,59 (\pm 0,07)	0,37 (\pm 0,09)	<0,001

¹Resultados expressos em frequência absoluta e relativa (%), para variáveis categóricas, e média e desvio-padrão (\pm DP), para variáveis numéricas.

O termo de interação entre hipertensão arterial sistêmica na primeira avaliação e presença de transplante cardíaco não foi significativa, com valor de p igual a 0,998.

5.3 Identificação de determinantes de rigidez arterial em pacientes transplantados

Como não há interação entre transplante e hipertensão arterial, foi procedida análise de subgrupo nos pacientes transplantados, para analisar os determinantes de rigidez arterial.

Analisando-se as comorbidades dos pacientes e seu impacto na rigidez arterial, de forma bivariada, percebe-se que a diabetes, a hipertensão, a doença arterial periférica e a doença coronariana são todas importantes para rigidez arterial.

Além destas, a miocardiopatia isquêmica apresenta-se como mais determinante para rigidez arterial que as outras causas, com valor de p de 0,089.

O gênero e a idade dos pacientes não aparecem como importantes. Esses dados são resumidos na tabela 9.

A tabela 10 apresenta as características laboratoriais dos pacientes, e a dosagem de creatinina se destaca como determinante de rigidez arterial, com valor de p menor que 0,001, bem como a ureia. O colesterol HDL também tem valor de p significativo de 0,015.

Tabela 9 - Análise univariada da relação entre variáveis sócio-demográficas, tipos de miocardiopatias e comorbidades e o índice de rigidez arterial medido pelo IARA (n=85)¹.

Variáveis	Rigidez arterial - IARA		OR	IC 95 %	p-valor
	Sim	Não			
Idade (anos)	58,4 (±8,3)	54,2 (±11,4)	0,95	0,91-1,00	0,061
Sexo masculino	21 (88,3)	49 (80,2)	1,71	0,44-6,71	0,439
Miocardiopatia					0,092
Idiopática	7(29,3)	23 (38,1)	0,55	0,56-5,35	0,605
Chagásica	2 (8,2)	14 (23,3)	1,16	0,08-15,4	0,907
Isquêmica	11 (45,8)	9 (15,2)	0,13	0,01-1,35	0,089
Valvar	1 (4,2)	5 (8,2)	0,83	0,04-16,9	0,906
Alcoólica	2 (8,3)	4 (6,6)	0,33	0,02-5,02	0,427
Outras	1 (4,1)	6 (10,2)	1	-	-
DM prévia	5 (20,8)	2 (3,4)	7,76	1,39-43,3	0,019
HAS prévia	12 (50,0)	12 (20,3)	4,08	1,47-11,3	0,007
DAC prévia	11 (46,1)	10 (16,1)	4,31	1,51-12,3	0,006
DAOP prévia	2 (7,9)	0 (0,0)	-	-	-
DLP prévia	8 (33,1)	5 (8,2)	5,60	1,61-19,5	0,007

¹Resultados expressos em frequência absoluta e relativa (%), para variáveis categóricas, e média e desvio-padrão (±DP), para variáveis numéricas.

Tabela 10 - Análise univariada da relação entre o perfil laboratorial e o índice de rigidez arterial medido pelo IARA (n=85)¹.

Variáveis	Rigidez arterial - IARA		OR	IC 95 %	p-valor
	Sim	Não			
Glicemia de jejum	111,42 (±33,6)	100,0 (±21)	1,02	0,99-1,03	0,086
Hemoglobina glicada	6,19 (±1,27)	6,66 (±7,85)	0,98	0,88-1,09	0,716
Creatinina	1,64 (±0,49)	1,16 (±0,26)	56,7	7,4-433,4	<0,001
Uréia	60,29 (±20,14)	47,64 (±15,94)	1,04	1,01-1,07	0,006
Colesterol total	182,75 (±57,48)	167,34 (±41,51)	1,01	0,99-1,02	0,174
Colesterol LDL	93,34 (±28,97)	105,50 (±45,07)	1,01	0,99-1,03	0,154
Colesterol HDL	37,08 (±8,84)	44,13 (±12,05)	0,94	0,89-0,99	0,015
Triglicerídeos	177,54 (±81,68)	141,49 (±73,64)	1,01	1,00-1,01	0,058

¹Resultados expressos em média e desvio-padrão (±DP).

A análise dos dados da MAPA mostram que são impactantes no desenvolvimento de rigidez arterial as medidas de média sistólica e diastólica nas 24h, com tendência a significância dos descensos sistólicos e diastólicos, como visto na tabela 11.

Tabela 11 - Análise univariada da relação entre os dados da MAPA e o índice de rigidez arterial medido pelo IARA (n=85)¹.

Variáveis	Rigidez arterial - IARA		OR	IC 95 %	p-valor
	Sim	Não			
Hipertensão	18 (75,2)	13 (21,2)	11,1	3,65-33,5	<0,001
Média sistólica em 24h	140,58 (±12,84)	123,25 (±10,97)	1,13	1,07-1,19	<0,001
Média diastólica em 24h	87,83 (±10,41)	80,30 (±7,72)	1,11	1,04-1,18	0,001
Descenso sistólico	-1,54 (±5,36)	0,35 (±6,06)	0,94	0,87-1,03	0,188
Descenso diastólico	-26,17 (±108,27)	0,56 (±12,37)	0,98	0,95-1,01	0,189
Frequência cardíaca	91,41 (±9,19)	94 (±10,52)	1,03	0,98-1,08	0,263

¹Resultados expressos em frequência absoluta e relativa (%), para variáveis categóricas, e média e desvio-padrão (±DP), para variáveis numéricas.

Estes resultados são apresentados de forma gráfica na figura 7.

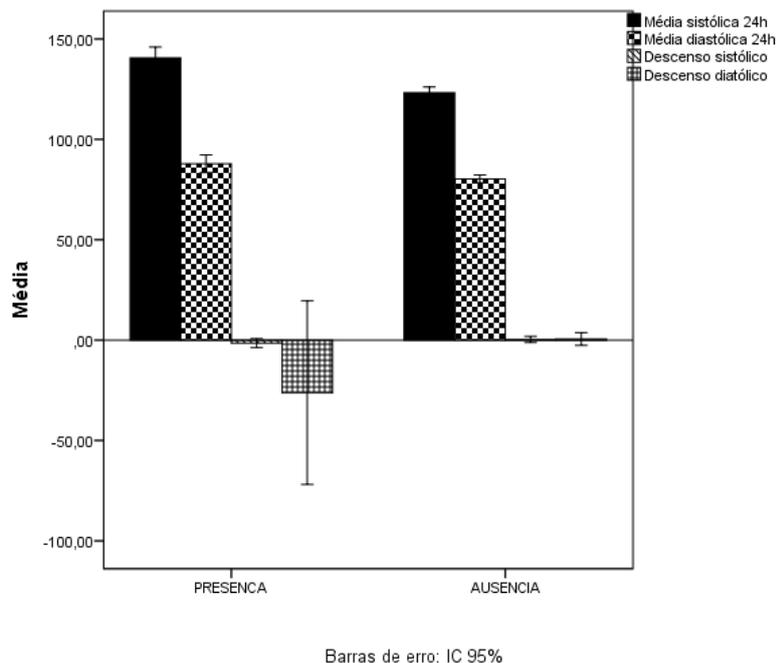


Figura 7 - Relação entre os dados da MAPA e o índice de rigidez arterial medido pelo IARA.

As variáveis específicas do transplante cardíaco também se mostraram importantes para o desenvolvimento de rigidez arterial como inferido pelo IARA, em especial a doença vascular do enxerto e o tempo de transplante (apresentado na tabela 12).

Tabela 12 - Análise univariada da relação entre tempo de transplante os dados da MAPA e o índice de rigidez arterial medido pelo IARA (n=85)¹.

Variáveis	Rigidez arterial - IARA		OR	IC 95 %	p-valor
	Sim	Não			
Doença vascular do enxerto	8 (32,8)	6 (10,2)	4,42	1,33-14,7	0,015
Rejeição	2 (18,2)	9 (28,1)	0,98	0,16-5,99	1,000
Disfunção ventricular	4 (16,8)	9 (15,3)	4,58	0,67-31,2	0,282
Tempo de transplante	5,81 (±3,12)	4,16 (±3,34)	1,16	1,00-1,33	0,044

¹Resultados expressos em frequência absoluta e relativa (%), para variáveis categóricas, e média e desvio-padrão (±DP), para variáveis numéricas.

Os pacientes que utilizaram as medicações *tacrolimus* e corticosteroides foram os que apresentaram menor prevalência de rigidez arterial.

Tabela 13 - Descrição das medicações utilizadas de acordo com o índice de rigidez arterial medido pelo IARA (n=85).

Variáveis	Rigidez arterial - IARA	
	Sim	Não
CORTICOIDE	2 (8,3)	9 (15,0)
MMF	10 (41,7)	51 (85,0)
MMS	12 (52,2)	12 (19,7)
CICLOSPORINA	14 (58,3)	49 (80,3)
TACROLIMUS	2 (8,7)	49 (80,3)
SIROLIMUS	5 (20,8)	12 (19,7)
EVEROLIMUS	4 (16,7)	32 (52,5)

Por fim, o modelo multivariado de avaliação de determinantes de rigidez arterial identificou como independentemente associados com rigidez a hipertensão arterial sistêmica que se apresentou como associada de forma não confundida com a rigidez arterial nos pacientes transplantados.

Também importantes foram a doença vascular do enxerto e a creatinina elevada, sendo estas as mais importantemente associadas. Todas as variáveis significativas na regressão estão apresentadas na tabela 14.

Tabela 14 - Análise multivariada da relação entre tempo de transplante os dados do MAPA e o índice de rigidez arterial medido pelo IARA (n=120).

Variáveis	OR	IC 95 %	p-valor
Idade mediana	7,03	1,37-36,2	0,020
Hipertensão	4,98	1,06-23,4	0,042
DM prévia	77,8	3,88-1561,4	0,004
Doença vascular do enxerto	14,9	2,0-107,5	0,007
Descenso diastólico	0,98	0,97-1,00	0,049
Creatinina			
Primeiro tercil	-	-	0,003
Segundo tercil	12,9	1,09-154,6	0,043
Terceiro tercil	80,7	5,54-1176,6	0,001

DM = diabetes *mellitus*

5.4 Descrição dos óbitos em pacientes transplantados

Observa-se no gráfico de sobrevida (figura 8) que o primeiro paciente faleceu em torno de 500 dias, e que, ao final do seguimento, 12% da amostra havia ido a óbito.

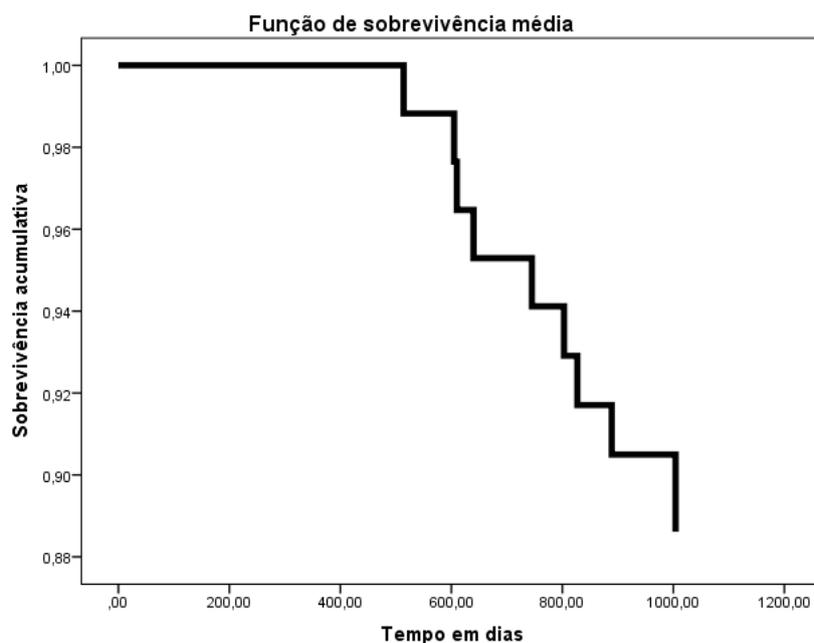


Figura 8 – Gráfico da função de sobrevivência média em dias dos pacientes transplantados.

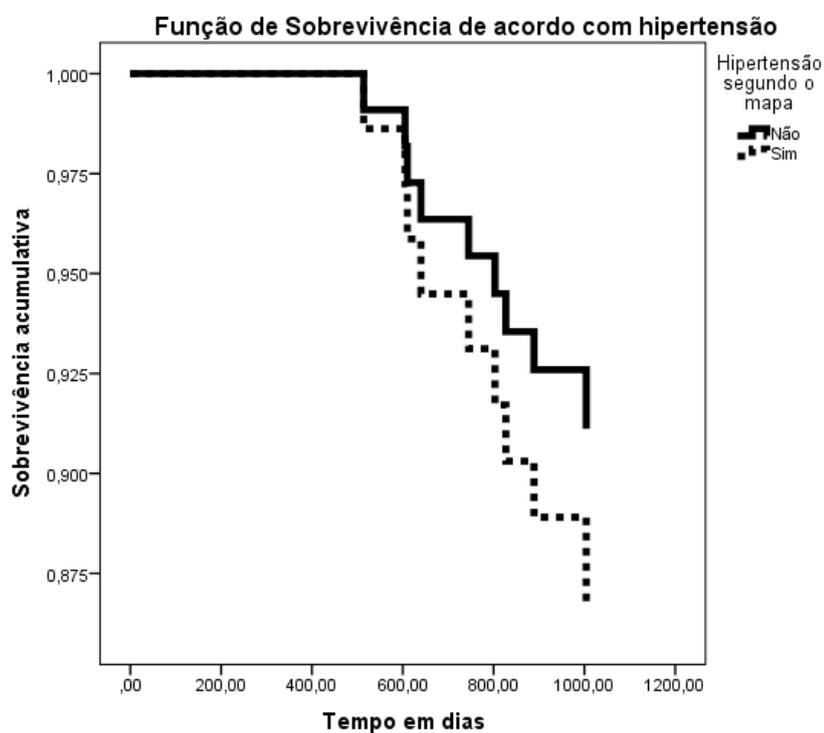


Figura 9 – Função de sobrevivência média em dias dos pacientes transplantados, de acordo com a presença ou ausência de hipertensão.

A presença de hipertensão aparenta reduzir o tempo de sobrevivência dos pacientes, apesar de não haver significância estatística, com valor de p igual a 0,549.

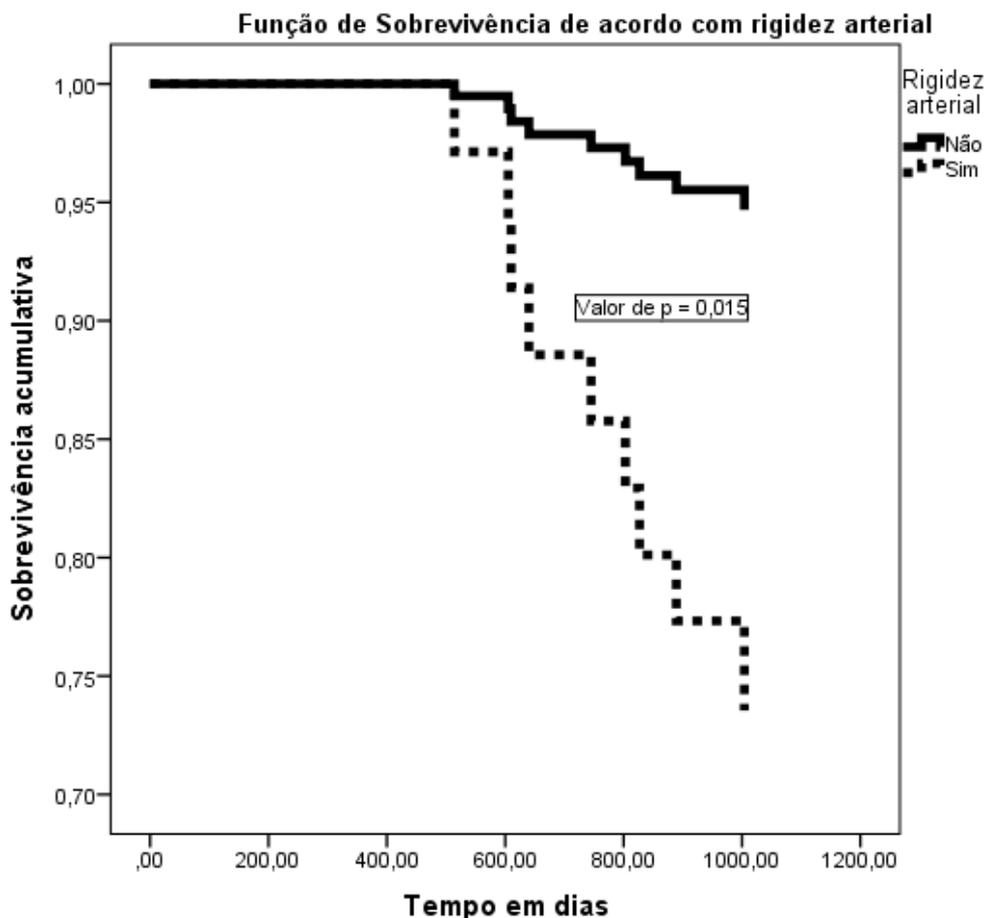


Figura 10 – Função de sobrevivência média em dias dos pacientes transplantados, de acordo com a presença ou ausência de rigidez arterial.

Já a existência de rigidez arterial reduz o tempo de sobrevivência por todas as causas dos pacientes com significância estatística, com valor de p igual a 0,015.

Os óbitos encontrados na amostra são devidos à todas as causas. Analisou-se se alguma comorbidade concentraria uma maior quantidade de

óbitos, mas nenhuma apresentou associação estatisticamente significativa, conforme tabela 15.

Tabela 15 - Distribuição dos óbitos por todas as causas em pacientes transplantados, segundo características sociodemográficas, tempo de transplante e de comorbidades (n=85)¹.

Variáveis	Óbito		OR	IC 95 %	p-valor
	Sim	Não			
Idade (anos)	54 (±17)	55 (±10)	1,01	0,94-1,08	0,856
Sexo masculino	7 (77,8)	63 (82,9)	1,38	0,26-7,44	0,704
Miocardiópatia					0,989
Idiopática	4 (44,2)	26 (33,9)	1,08	0,10-11,5	0,947
Chagásica	0 (0,0)	16 (21,1)	-	-	-
Isquêmica	2 (22,2)	18 (23,7)	1,50	0,15-19,6	0,757
Valvar	1 (11,1)	5 (6,6)	0,83	0,04-16,9	0,906
Alcoólica	1 (11,1)	5 (6,6)	0,83	0,04-16,9	0,906
Outras	1 (11,1)	6 (7,6)	1	-	-
Tempo de transplante	6,24 (±3,56)	4,43 (±3,29)	0,86	0,70-1,05	0,132
DM prévia [£]	0 (0,0)	7 (9,1)	-	-	-
HAS prévia	4 (44,4)	20 (26,3)	2,24	0,55-9,18	0,262
DAC prévia	2 (21,8)	19 (25,0)	0,857	0,16-4,48	0,855
DAOP prévia	0 (0,0)	2 (3,4)	-	-	-
DLP prévia	2 (21,8)	11 (14,5)	1,69	0,31-9,21	0,545

¹Resultados expressos em frequência absoluta e relativa (%), para variáveis categóricas, e média e desvio-padrão (±DP), para variáveis numéricas.

Os dados da tabela 16 mostram que os resultados da MAPA também não estão associados a uma maior mortalidade por todas as causas, existindo apenas uma tendência a significância pela média sistólica em 24h, com valor de p de 0,062.

Tabela 16 - Distribuição dos óbitos por todas as causas em pacientes transplantados, segundo os dados da MAPA (n=85)¹.

Variáveis	Óbito		OR	IC 95 %	p-valor
	Sim	Não			
Hipertensão	6 (66,7)	25 (33,6)	4,08	0,94-17,7	0,060
Média sistólica 24h	136,56 (±18,80)	127,14 (±12,99)	0,95	0,91-1,00	0,062
Média diastólica 24h	86,33 (±11,86)	81,96 (±8,77)	0,95	0,88-1,02	0,180
Descenso sistólico	0,84 (±4,59)	-0,31 (±6,05)	0,97	0,86-1,09	0,582
Descenso diastólico	-8,23 (±27,45)	-6,84 (±61,65)	1,00	0,99-1,01	0,946
Frequência cardíaca	92,22 (±11,20)	92,13 (±9,47)	0,99	0,93-1,07	0,978

¹Resultados expressos em frequência absoluta e relativa (%), para variáveis categóricas, e média e desvio-padrão (±DP), para variáveis numéricas.

6.1 Aspectos demográficos e clínicos da amostra

Este estudo realizado em um hospital público do estado do Ceará, especializado em doenças cardiopulmonares e com destaque em transplante de coração, encontrou que num grupo de transplantados de coração adultos, a hipertensão arterial sistêmica está independentemente associada com a rigidez arterial estimada pelo IARA, que é um novo método, não invasivo, de fácil execução e de baixo custo.

Eoin O'Brien em editorial no *Hypertension*, faz comentários sobre o novo método e provável aplicabilidade no futuro, ressaltando que seu uso pode contribuir para detecção precoce do processo de aterosclerose mesmo em sujeitos com normotensão ⁽³⁹⁾.

A comparação entre os pacientes transplantados e não transplantados no que diz respeito às suas características sócio-demográficas e de comorbidades, identificou que os pacientes não transplantados eram mais jovens (48 ± 12) e apresentavam maior prevalência de hipertensão apesar de serem homogêneos quanto às outras variáveis. Isso deveu-se provavelmente aos critérios de escolha dos pacientes que foram recrutados do ambulatório de cardiologia geral do HM e ao pequeno número do grupo que foi de trinta e cinco pacientes.

Com relação à idade dos transplantados a idade média foi de 55 (± 11), variando de 18 a 72 anos. No registro internacional de transplantes de coração e pulmão publicado em 2014 a idade média dos transplantados foi de 54 anos (28). A idade é uma variável importante e bem conhecida para o

desenvolvimento da HAS e o aparecimento de outras comorbidades e na população transplantada isso não é diferente.

6.2 Pressão Arterial Sistêmica em pacientes transplantados e não-transplantados

Verificou-se que não há diferença no controle pressórico dos pacientes transplantados e não transplantados no grupo estudado, com um bom percentual de controle se comparado à maioria dos estudos populacionais. Os percentuais de controle são muito baixos e estudos isolados apontam controle de 20% a 40% sendo a falta de adesão a principal causa do abandono do tratamento também ⁽⁴⁶⁾.

Isso se deve possivelmente ao acompanhamento ambulatorial contínuo, à boa aderência, à dispensação dos medicamentos e ao ambulatório multidisciplinar da instituição.

Múltiplos fatores contribuem para a elevação da pressão arterial nos paciente transplantados ,incluindo: a) terapia imunossupressora; b) aumento da sensibilidade dos receptores β -adrenérgicos associados com a denervação cardíaca depois da cirurgia levando a um aumento da atividade simpática e sensibilização da ação vasoconstrictora; c) piora da função endotelial; d) nefrotoxicidade pelos agentes imunossupressores principalmente os inibidores da calcineurina ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

6.3 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e IARA

Nosso número de pacientes de transplantados apresentou uma maior média de pressões diastólicas e menores descensos noturnos sistólicos e diastólicos em relação aos não transplantados, sendo condições secundárias também à denervação cardíaca, piora da função endotelial e ao uso dos imunossupressores. Ver quadro 1 *A. Mitchel et al* numa coorte de 330 pacientes submetidos a transplante renal notaram um importante aumento da VOP (um marcador de rigidez arterial) com a idade, a pressão arterial sistólica e a pressão de pulso. Chegaram à conclusão que a VOP é um forte preditor de mortalidade por todas as causas na população transplantada renal ($p < 0,001$)⁽⁵⁰⁾. No entanto, não vimos na literatura relatos sobre o impacto da ausência do descenso noturno no risco aumentado de rigidez arterial.

A presença de transplante de coração não foi determinante para o risco de rigidez em pacientes avaliados levando-se em conta o paciente transplantado e o não transplantado. Por outro lado, as variáveis pressóricas obtidas através da MAPA foram significantes para o aumento de rigidez arterial^(51, 52).

Além disso não há interação entre hipertensão arterial e transplante o que demonstra a importância da HAS no aumento do risco de rigidez independente, seja ou não transplantado. Esses achados corroboram com a literatura, mas não há relatos em pacientes transplantados de coração. Muitos trabalhos discorrem sobre a rigidez arterial como preditor de progressão da albuminúria em idosos⁽⁴²⁾.

Angelo Scuteri *et al*, estudaram 88 sujeitos (78 ± 5 anos, 54 mulheres) que referiam déficit de memória sem história de AVC ou fibrilação atrial. Determinou a medida da rigidez através da VOP e chegou à conclusão que o aumento da

VOP estava associada com deterioração cognitiva e uma grande dependência pessoal independente de outros fatores de risco cardiovasculares modificáveis (53).

A hipertensão arterial sistêmica prévia mostrou-se fortemente associada a risco aumentado de rigidez arterial em pacientes transplantados (40). Esse achado reforça a importância da patologia como fator causal em hipertensos não transplantados mas também em transplantados de coração, o que foi encontrado neste grupo. As outras comorbidades também tem importância para o aumento do risco, como já visto por outros autores (42, 54, 55).

A perda de função renal, medida como aumento de creatinina e ureia foi o fator laboratorial mais importante para o aumento do risco de rigidez arterial. Esse achado é consistente com a literatura e se deve possivelmente à hipertensão arterial associada, uso de medicações, às alterações metabólicas e condições inflamatórias (56-58).

Apesar do colesterol não ter sido determinante, o colesterol-HDL parece ter implicação embora não exista dados muito claros na literatura, a não ser o aspecto metabólico que acompanha a maioria dos transplantados (59).

Além da hipertensão prévia, a HAS presente no momento da realização da MAPA foi fortemente associada com o aumento do risco de rigidez arterial, conforme estabelecido pelas medidas de pressão sistólica e diastólica nas 24 horas aumentando em onze vezes o risco. Esse achado confirma a hipótese principal do estudo, pois, além disso, essa variável não foi confundida por outros determinantes. Pode-se estabelecer que onexo existente entre essas condições se deva a alterações na elasticidade dos vasos devido a processos

degenerativos, idade, HAS, processos inflamatórios e alterações metabólicas. Condições essas já bastantes citadas durante toda a discussão.

A frequência cardíaca não teve papel estatístico importante no nosso grupo, embora saibamos que o transplantado de coração por ser denervado é mais vulnerável a desenvolver doença vascular do enxerto devido à presença da frequência cardíaca elevada, de acordo com publicação de William R. Critchley *et al* e outros autores⁽⁶⁰⁻⁶³⁾.

A hipertensão arterial não foi confundida por outros fatores como determinantes de rigidez arterial, na análise multivariada. Além da HAS, outros fatores independentes também foram encontrados, dentre eles os mais relevantes foram a diabetes *mellitus*, a doença vascular do enxerto e a elevação dos níveis de creatinina denotando uma piora gradativa da função renal^(64, 65). Esses dados podem fortalecer a necessidade da detecção precoce da HAS e a indicação rotineira da MAPA no paciente transplantado de coração.

David Sengstock *et al*, mostraram num estudo, que a relação entre o grau de piora da função renal e rigidez arterial é estatisticamente pequeno, especialmente quando compara aos tradicionais fatores de risco cardiovasculares⁽⁶⁶⁾.

Annette Klinge *et al*, num trabalho realizado em transplante cardíaco pediátrico com 22 duas crianças com mais de 6 meses de transplante e 95 controles, utilizaram a VOP como medida da rigidez arterial. Suas conclusões foram de que a rigidez arterial está aumentada em crianças depois do transplante podendo um melhor entendimento da pressão arterial e a rigidez nestes casos ajudar na escolha de uma melhor terapêutica⁽⁶⁷⁾.

Tarique Hussain *et al* num trabalho realizado em 5 crianças transplantadas de demonstraram que a rigidez arterial está aumentada sendo medida através da VOP e que o estudo demonstrou uma relação entre a rigidez e doença vascular do enxerto que também pode ser um efeito de insultos inflamatórios sistêmicos como, rejeição ou infecção por citomegalovírus ⁽⁶⁸⁾.

6.4 Análise dos Óbitos

Na nossa casuística, as causas de óbito foram as seguintes: 2 óbitos por doença vascular do enxerto, 2 devido a infecção respiratória, 1 por rejeição aguda, 1 por linfoma de Hodgkin, 2 devido a morte súbita, 1 por leucemia e tuberculose pulmonar.

Destes óbitos, somente 3 tinham o IARA com risco aumentado para rigidez na medida realizada.

Como os óbitos encontrados foram devidos a várias causas, não se encontrou nenhum fator específico que fosse determinante de aumento de mortalidade.

7. Conclusões

Os achados do presente estudo demonstraram que a hipertensão arterial prévia foi mais frequente nos pacientes não transplantados que nos transplantados, ao contrário da diabetes *mellitus* e doença arterial coronariana.

Os pacientes transplantados e não transplantados mostravam um perfil de controle da PA semelhante. As médias pressóricas diastólicas estão mais elevadas nos transplantados como também a ausência de descenso noturno.

Dentre as comorbidades, hipertensão, diabetes, doença arterial obstrutiva periférica e a doença arterial coronariana são importantes na presença de rigidez artéria. Quanto às etiologias, a miocardiopatia isquêmica se apresenta como a mais determinante que as outras causas.

A dosagem de creatinina e uréia que expressam o grau de disfunção renal se destacam com determinantes de rigidez. Quanto às variáveis do transplante cardíaco, a rigidez arterial inferida pela MAPA se relaciona em especial com a doença vascular do enxerto e o tempo de transplante.

Os óbitos encontrados na amostra são devidos a todas as causas e não se encontrou associação estatística com a rigidez arterial.

O transplante não é determinante de rigidez arterial, mas a hipertensão arterial sistêmica, as médias sistólicas e diastólicas o descenso noturno e o IARA são determinantes de rigidez arterial.

8. Limitações

Algumas limitações deste estudo devem ser consideradas.

O presente estudo é limitado pelo pequeno número de pacientes transplantados incluídos e principalmente pelo pequeno número do grupo controle e a falta de pareamento, o que não permitiu uma análise mais adequada. Porém, trata-se de uma população especial, de difícil seleção por natureza.

Outra limitação, foi não ter realizado a comparação da medida da rigidez através do IARA com outro grupo medido através de outro método como a VOP ou A/x , o que poderia melhorar a acurácia da análise.

No entanto, para um grupo específico de pacientes como transplantados de coração, o estudo alcançou seus objetivos e utilizou um método de análise da rigidez arterial não invasivo e de fácil execução e que pode facilmente ser utilizado em futuros estudos.

9. Considerações Finais

O presente estudo demonstrou a correlação entre o transplante de coração e o IARA, entretanto tendo a hipertensão arterial sistêmica como fator determinante. Isto demonstra que o risco aumentado de rigidez arterial (desfecho substituto cardiovascular) em pacientes transplantados de coração não se dá por sua condição de transplantado, mas por apresentarem maior pressão arterial e menor descenso noturno.

Desta forma, além dos resultados obtidos, a experiência do grupo, baseada nos resultados desta pesquisa, suporta a sugestão de que a MAPA deva ser avaliada como classe I em suas diretrizes e de transplante do coração com uma periodicidade a ser definida. Tal ação permitiria uma melhor avaliação do descenso noturno (quase sempre ausente) e uma ação terapêutica mais eficaz. Com relação ao IARA, esse índice pode ser também prognóstico de eventos cardiovasculares numa população de transplantados.

Anexo A - Termo de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Messejana

 <p>HOSPITAL DE MESSEJANA DR. CARLOS ALBERTO STUDART GOMES</p>	 <p>GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ</p>
<p>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA Av. Frei Cirilo, 3489 60864100 – Fortaleza-CE 85-31017845 – E-mail: cep.hmv@hm.ce.gov.br</p>	
<p>Protocolo do CEP/HM: 826/2011</p> <p>Pesquisador responsável: João Davi de Souza Neto</p> <p>Protocolo de Pesquisa: Avaliação e evolução da rigidez arterial central utilizando o índice ambulatorial de rigidez arterial medido pela monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes transplantados cardíacos”</p> <p>Levamos ao conhecimento de V. Sa que o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/HM) do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução Nº 196 de 10 de outubro de 1996 e Resolução Nº 251 de 07 de agosto de 1997, publicadas no Diário Oficial, em 16 de outubro de 1996 e 23 de setembro de 1997, respectivamente, APROVOU o projeto supracitado na reunião do dia 09 de maio 2011.</p> <p>Trata-se de um projeto de pesquisa para Tese de Doutorado no programa de pós- graduação Stricto Sensu da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O pesquisador justifica a pesquisa devido a escassez de publicações para o estudo e avaliação da rigidez arterial em pacientes transplantados cardíacos.</p> <p>A HAS pós-transplante é frequente e está associada com aumento da morbi-mortalidade cardiovascular e subsequente disfunção do enxerto, sendo relatada como consequência ao uso de imunossupressores e outros fatores como idade,excesso do peso,ingestão excessiva de sal,ingestão de álcool e sedentarismo. Os dados de literatura mostram que está presente em 94% dos transplantados em até 5 anos pós-transplante. Aliada à presença de dislipidemia (85%) e diabetes <i>mellitus</i> (33%),a necessidade do controle da pressão arterial e dos outros fatores de risco torna-se necessária e com metas terapêuticas e de prevenção semelhantes à população geral,devido ao conhecimento dos seus benefícios. A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é o método que permite o registro indireto e intermitente da pressão arterial durante 24 horas.</p> <p>Uma das consequências da hipertensão arterial é o aumento de rigidez arterial, o que caracteriza um modelo hemodinâmico de hipertensão, frequente depois dos 55 anos e que se apresenta morfológicamente através de uma desorganização nos componentes de elastina e colágeno e clinicamente por aumento da velocidade da onda de pulso(VOP) e precocidade da onda de retorno (<i>augmentation index,Alx</i>).</p>	



Dados recentes da literatura têm mostrado a implicação prognóstica na população de hipertensos da medida da rigidez arterial de forma indireta através do índice ambulatorial de rigidez Arterial (IARA). Há relatos também do valor do IARA como preditor de progressão da albuminúria na população idosa portadora de diabetes *mellitus*.

Os objetivos da pesquisa são: avaliar a rigidez arterial central obtida por meio da MAPA em pacientes transplantados cardíacos; estudar a relação, bruta e ajustada para potenciais confundidores, entre hipertensão arterial sistêmica e rigidez arterial em pacientes transplantados cardíacos; avaliar a rigidez arterial em pacientes transplantados cardíacos e correlacioná-la com as seguintes variáveis: idade, sexo, etiologia da miocardiopatia, tempo de transplante, episódios de rejeição, uso de medicamentos anti-hipertensivos e uso dos imunossupressores.

O autor define o estudo como prospectivo, observacional e analítico analítico serão incluídos serão incluídos os pacientes transplantados de qualquer etiologia no período de janeiro de 1998 até junho de 2011 e o grupo 2 os pacientes submetidos a transplante cardíaco no período de julho de 2011 a junho de 2013 excluindo os pacientes com idade menor de 18 anos.

Todos os pacientes serão submetidos a exame clínico geral com realização de avaliação laboratorial através de radiografia de tórax, ecodopplercardiograma, eletrocardiograma, holter (se necessário), exames bioquímicos e hematológicos, hemograma completo, glicemia, uréia, creatinina, colesterol, triglicérides, HDL colesterol, LDL colesterol, ácido úrico, proteína-C reativa ultrasensível, sódio, potássio, microalbuminúria, dosagem de ciclosporina sérica ou de outro imunossupressor, ecocardiograma de stress, cineangiogramia (se indicado), biópsia endomiocárdica (se indicado). Explica que todos os exames fazem parte da rotina do serviço sem portanto causar impacto financeiro para o Sistema Único de Saúde.

O protocolo de pesquisa contém os itens necessários para provação ética, uma vez que o pesquisador apresentou a pendências relativas ao TCLE e outros itens solicitados. A metodologia da pesquisa deverá ser revista com o orientador.

Outrossim, gostaríamos de lembrar que:

1. O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
2. O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme definida no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP/HM, aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante



HOSPITAL DE MESSEJANA
DR. CARLOS ALBERTO STIBANI GEMES



GOVERNO DO
ESTADO DO CEARÁ

ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.

3. O CEP/HM deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo.
4. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP/HM de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.
5. Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP/HM ao término do estudo.


Maria do Socorro Quintino Farias

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa - CEP-HM

Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido aplicado aos pacientes antes do início do estudo

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado para participar da pesquisa: **“Avaliação e evolução da rigidez arterial central utilizando o índice ambulatorial de rigidez arterial medido pela monitorização ambulatorial da pressão arterial em pacientes transplantados cardíacos.”**

Você foi selecionado, pois é um paciente transplantado cardíaco do Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes. O objetivo principal desta pesquisa é avaliar a presença de rigidez arterial (endurecimento das artérias) em pacientes transplantados cardíacos. Esta avaliação será realizada através da realização da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) no serviço de métodos gráficos do hospital. A MAPA é um método muito utilizado para o diagnóstico e acompanhamento do paciente hipertenso, mas que agora poderá ter outra utilidade como a que está sendo exposta acima.

Você realizará a MAPA a cada 6 meses e simultaneamente, se forem necessários, todos os exames a que você está acostumado a realizar no seguimento do seu transplante, ou seja, exame clínico geral com realização de avaliação laboratorial através de radiografia de tórax, ecodoppler cardiograma, eletrocardiograma, holter, exames bioquímicos e hematológicos, hemograma completo, coagulação, glicemia, uréia, creatinina, colesterol, triglicérides, HDL colesterol, LDL colesterol, ácido úrico, proteína-C reativa ultrasensível, hemoglobina glicada, sódio, potássio, dosagem de ciclosporina sérica ou de outro imunossupressor, ecocardiograma de stress, cineangiocoronariografia (se indicado), biópsia endomiocárdica (se indicado). Se você concordar em participar desta pesquisa será submetido(a) a um questionário para obter informações médicas sobre o transplante e outras doenças que o Sr(a) teve no passado ou após o transplante. Também serão coletados dados médicos do seu prontuário quando necessários. Toda a informação médica será sigilosa. Em nenhum momento seu nome ou qualquer informação sobre a sua saúde será fornecida para qualquer pessoa que não seja um dos investigadores. A informação será utilizada somente para fins de pesquisa. **A sua participação ou não no estudo, não interfere em nada no seu tratamento, não determina nenhum risco adicional ou dano a sua saúde e é isenta de remuneração.**

. O seu cuidado neste Hospital é responsabilidade do seu médico assistente, independente da sua participação no estudo. Você receberá uma cópia desse termo onde consta o telefone e o endereço institucional do pesquisador principal e do CEP, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Declaro que fui informado(a) dos objetivos e da justificativa da pesquisa de forma clara e detalhada. Recebi informações sobre o questionário a que responderei. Também me foi garantido pelo pesquisador sigilo que assegure a privacidade dos dados obtidos na pesquisa.

Assim o faço por livre e espontânea vontade e por decisão conjunta, minha e de meu médico.

Paciente: _____

RG do Paciente: _____

Sexo do paciente: () Masculino () Feminino - Idade do Paciente: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: () _____

Responsável Legal (quando for o caso):

RG do Responsável Legal: _____

Assinatura do Paciente ou Responsável Legal

Médico Responsável: João David de Souza Neto

Celular: (85) 99816463

Endereço do Hospital de Messejana: Av. Frei Cirilo, 3480

Cidade: Fortaleza – Ceará CEP: 60.864-190 Telefone: (85) 3101.4161 Unidade de Transplante e Insuficiência Cardíaca

Assinatura e Carimbo do Médico

_____/_____/_____

Data

Anexo C – Ficha clínica para armazenamento dos dados dos participantes do estudo

PROJETO DE PESQUISA

AVALIAÇÃO E EVOLUÇÃO DA RIGIDEZ ARTERIAL CENTRAL UTILIZANDO O ÍNDICE AMBULATORIAL DE RIGIDEZ ARTERIAL MEDIDO PELA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL EM PACIENTES TRANSPLANTADOS CARDÍACOS

FICHA CLÍNICA DO PACIENTE N do paciente: _____

NOME(INICIAIS): _____ PRONTUÁRIO: _____

SEXO M () F () DATA NASCIMENTO: __/__/__

DIAGNÓSTICO PRÉ-TRANSPLANTE:

Idiopática () Chagásica () Isquêmica () Valvar ()

Alcoólica () Hipertensiva () Pós-parto ()

COMORBIDADES ANTES Tx:

HAS () DM () DAOP () DAC () DLP () Tabagismo() Obesidade ()

OUTROS: _____

DATA DO TRANSPLANTE: __/__/__

DADOS PÓS-TRANSPLANTE

1ª AVALIAÇÃO DATA: __/__/__

HAS: SIM () NÃO () VALORES: PAS _____ PAD _____mmHg

Se sim, medicações e dosagens:

INFECÇÃO POR CMV: SIM () NÃO ()

TRATAMENTO: _____

REJEIÇÃO: SIM () NÃO () GRAU: _____

DATA: __/__/__

ESQUEMA IMUNOSSUPRESSÃO:

MICOFENOLATO SÓDICO/MOFETIL: SIM () NÃO ()

Dosagem: _____

CICLOSPORINA: SIM () NÃO ()

Dosagem: _____

TACROLIMUS: SIM () NÃO ()

Dosagem: _____

SIROLIMUS: SIM () NÃO ()

Dosagem: _____

EVEROLIMUS: SIM () NÃO ()

Dosagem: _____

EXAMES REALIZADOS

RADIOGRAFIA DO TÓRAX: SIM () NÃO ()

Achados: _____

ECG: SIM () NÃO ()

Achados: _____

HOLTER: _____

ECOCARDIOGRAMA: SIM () NÃO ()

FE= ___ DD=___ DD=___ Outros: _____

HEMOGRAMA: SIM () NÃO ()

Hb: _____ Ht: _____ GLICOSE: _____ CR:___ U:_____

Na: ___ K: _____ PCR-US:_____ Tg:___ COL:_____

HDL:_____ LDL: _____ ÁCIDO ÚRICO: _____ HbAc1:_____

CICLOSPORINA : ___ TACROLIMUS : ___ SIROLIMUS: _____ EVEROLIMUS: _____

MAPA: _____ IARA: _____

ECOSTRESS: SIM () NÃO ()

Positivo para isquemia () Negativo para isquemia:()

CINECORONARIOGRAFIA: SIM () NÃO ()

Achados: _____

BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA: SIM () NÃO ()

Ausencia de rejeição:(__)

Rejeição Grau: 1R(__) 2R(__) 3R(__)

INTERCORRÊNCIAS NO PERÍODO:

11. Referências

1. Mettler CC, Mettler FA. *History of Medicine*. Philadelphia: The Blakiston Company; 1947.
2. Stergiou GS, Baibas NM, Gantzarou AP, Skeva II, Kalkana CB, Roussias LG, et al. Reproducibility of home, ambulatory, and clinic blood pressure: implications for the design of trials for the assessment of antihypertensive drug efficacy. *American Journal of Hypertension*. 2002;15(2):101-4.
3. Ayman D, Goldshine AD. Blood-Pressure Determinations in Patients with Essential Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 1943;229(22):799-811.
4. Tomlinson LA, Wilkinson IB. Does it matter where we measure blood pressure? *British journal of clinical pharmacology*. 2012;74(2):241-5.
5. Jardim PCBV, Gondim MdRP, Monego ET, Moreira HG, Vitorino PVdO, Souza WKSB, et al. Hipertensão arterial e alguns fatores de risco em uma capital brasileira. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2007;88:452-7.
6. Parati G, Schillaci G. What are the real determinants of the ambulatory arterial stiffness index? *Journal of hypertension*. 2012;30(3):472-6.
7. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *Journal of human hypertension*. 2010;24(12):779-85.
8. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010;95:I-III.
9. Scherr C, Ribeiro JP. Gênero, idade, nível social e fatores de risco cardiovascular: considerações sobre a realidade brasileira. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009;93:e54-e6.

10. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *Journal of hypertension*. 2009;27(5):963-75.
11. McCormack T, Krause T, O'Flynn N. Management of hypertension in adults in primary care: NICE guideline. *The British Journal of General Practice*. 2012;62(596):163-4.
12. Alessi A. Automedida da pressão arterial—Opinião do agonista. *Rev bras hipertens*. 2008;15(4):196-8.
13. V Diretrizes de Monitoração Ambulatorial Da Pressão Arterial (MAPA) e III Diretrizes de Monitoração Residencial da Pressão Arterial (MRPA). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2011;97:1-2.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2013;31(7):1281-357.
15. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure : current evidence and clinical implications. *Hypertension*. 2000;35(3):844-51.
16. Bacal F, Souza Neto JDd, Fiorelli AI, Mejia J, Marcondes-Braga FG, Mangini S, et al. II Diretriz Brasileira de Transplante Cardíaco. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010;94:e16-e76.
17. Registro Brasileiro de Transplante. Veículo Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. 2014;4.
18. Thompson ME, Shapiro AP, Johnsen AM, Itzkoff JM, Hardesty RL, Griffith BP, et al. The contrasting effects of cyclosporin-A and azathioprine on

arterial blood pressure and renal function following cardiac transplantation.

International journal of cardiology. 1986;11(2):219-29.

19. Miller LW. Cardiovascular toxicities of immunosuppressive agents. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2002;2(9):807-18.
20. Doesch AO, Celik S, Ehlermann P, Frankenstein L, Zehelein J, Koch A, et al. Heart rate reduction after heart transplantation with beta-blocker versus the selective If channel antagonist ivabradine. Transplantation. 2007;84(8):988-96.
21. Doesch AO, Ammon K, Konstandin M, Celik S, Kristen A, Frankenstein L, et al. Heart rate reduction for 12 months with ivabradine reduces left ventricular mass in cardiac allograft recipients. Transplantation. 2009;88(6):835-41.
22. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. Circulation. 2002;105(10):1202-7.
23. Vande Kappelle RP, Gambetta K, Deal BJ, Backer CL, Sullivan CL, Pahl E. Late sinus and atrial tachycardia after pediatric heart transplantation might predict poor outcome. Pediatric cardiology. 2010;31(5):643-9.
24. Bacal F, Veiga VC, Fiorelli AI, Bellotti G, Bocchi EA, Stolf NAG, et al. Analysis of the risk factors for allograft vasculopathy in asymptomatic patients after cardiac transplantation. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2000;75:421-8.

25. Johnson DE, Gao SZ, Schroeder JS, DeCampi WM, Billingham ME. The spectrum of coronary artery pathologic findings in human cardiac allografts. *The Journal of heart transplantation*. 1989;8(5):349-59.
26. Bacal F, Stolf NAG, Veiga VC, Chalela WA, Grupi C, Rodrigues AC, et al. Noninvasive diagnosis of allograft vascular disease after heart transplantation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2001;76:36-42.
27. Bacal F, Moreira L, Souza G, Rodrigues AC, Fiorelli A, Stolf N, et al. Dobutamine stress echocardiography predicts cardiac events or death in asymptomatic patients long-term after heart transplantation: 4-year prospective evaluation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2004;23(11):1238-44.
28. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2014;33(10):996-1008.
29. Jaramillo N, Segovia J, Gómez-Bueno M, García-Cosío D, Castedo E, Serrano S, et al. Características de los pacientes con supervivencia mayor de 20 años tras un trasplante cardíaco. *Revista Española de Cardiología*. 2013;66(10):797-802.
30. Junior JLI, Sica DA, Black HR. *Hypertension Primer - the essentials of high blood pressure: basic science, population science, and clinical management*. 4th ed. USA: American Heart Association; 2008.

31. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2010;29(8):914-56.
32. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies 2009 2009-05-19 20:40:28.
33. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. Hypertension. 2007;50(1):154-60.
34. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? Mayo Clinic proceedings. 2010;85(5):460-72.
35. Shirwany NA, Zou M-h. Arterial stiffness: a brief review. Acta Pharmacol Sin. 2010;31(10):1267-76.
36. Almeida AC, al. e. Avaliação de rigidez arterial correlacionando dois marcadores distintos: *augmentation index* versus índice ambulatorial de rigidez arterial. Rev Bras Hipertens. 2014;21(4):216-20.
37. Mota-Gomes MA, Feitosa AM, Brandão MCB, Chaves H. Augmentation index - novo preditor de risco cardiovascular. Rev Bras Hipertens. 2006;13(1):63-4.

38. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi A, Falqui V, et al. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. *Hypertension*. 2006;48(3):397-403.
39. Dolan E, Thijs L, Li Y, Atkins N, McCormack P, McClory S, et al. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2006;47(3):365-70.
40. Kikuya M, Staessen JA, Ohkubo T, Thijs L, Metoki H, Asayama K, et al. Ambulatory arterial stiffness index and 24-hour ambulatory pulse pressure as predictors of mortality in Ohasama, Japan. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(4):1161-6.
41. Adiyaman A, Dechering DG, Boggia J, Li Y, Hansen TW, Kikuya M, et al. Determinants of the ambulatory arterial stiffness index in 7604 subjects from 6 populations. *Hypertension*. 2008;52(6):1038-44.
42. Palmas W, Pickering T, Eimicke JP, Moran A, Teresi J, Schwartz JE, et al. Value of ambulatory arterial stiffness index and 24-h pulse pressure to predict progression of albuminuria in elderly people with diabetes mellitus. *Am J Hypertens*. 2007;20(5):493-500.
43. Ignace S, Utescu MS, De Serres SA, Marquis K, Gaudreault-Tremblay MM, Lariviere R, et al. Age-related and blood pressure-independent reduction in aortic stiffness after kidney transplantation. *Journal of hypertension*. 2011;29(1):130-6.
44. Claes KJ, Heye S, Bammens B, Kuypers DR, Meijers B, Naesens M, et al. Aortic calcifications and arterial stiffness as predictors of cardiovascular events in incident renal transplant recipients. *Transplant international* :

- official journal of the European Society for Organ Transplantation. 2013;26(10):973-81.
45. Kaur M, Lal C, Bhowmik D, Jaryal AK, Deepak KK, Agarwal SK. Reduction in augmentation index after successful renal transplantation. *Clinical and experimental nephrology*. 2013;17(1):134-9.
 46. Lessa I, Fonseca J. Raça, aderência ao tratamento e/ou consultas e controle da hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 1997;68:443-9.
 47. Pascoalino LN, Ciolac EG, Tavares AC, Castro RE, Ayub-Ferreira SM, Bacal F, et al. Exercise training improves ambulatory blood pressure but not arterial stiffness in heart transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2015;34(5):693-700.
 48. Grąbczewska Z, Obońska K, Adamowicz A, Kasprzak M, Włodarczyk Z, Kubica J, editors. Neither cyclosporine nor tacrolimus deteriorate endothelial function in renal transplant recipients assessed with reactive hyperemia index. *Transplantation proceedings*; 2013: Elsevier.
 49. Taegtmeyer AB, Crook AM, Barton PJ, Banner NR. Reduced incidence of hypertension after heterotopic cardiac transplantation compared with orthotopic cardiac transplantation: evidence that excision of the native heart contributes to post-transplant hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(6):1254-60.
 50. Mitchell A, Saez AO, Kos M, Witzke O, Kribben A, Nürnberger J. Pulse wave velocity predicts mortality in renal transplant patients. *European Journal of Medical Research*. 2010;15(10):452-5.

51. Tomiyama H, O'Rourke MF, Hashimoto H, Matsumoto C, Odaira M, Yoshida M, et al. Central blood pressure: a powerful predictor of the development of hypertension. *Hypertension Research*. 2013;36(1):19-24.
52. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic Stiffness, Blood Pressure Progression and Incident Hypertension: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2012;125(10 Supplement):A062.
53. Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, Assisi A, Volpe M. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *Journal of hypertension*. 2005;23(6):1211-6.
54. Mukherjee D. Atherogenic vascular stiffness and hypertension: cause or effect? *Jama*. 2012;308(9):919-20.
55. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension*. 1990;15(4):339-47.
56. Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension*. 2004;43(2):163-8.
57. Kaur M, Lal C, Bhowmik D, Jaryal AK, Deepak KK, Agarwal SK. Reduction in augmentation index after successful renal transplantation. *Clinical and experimental nephrology*. 2013;17(1):134-9.
58. Beltran S, Crespo J, Kanter J, Alemany B, Gavela E, Avila A, et al., editors. Ambulatory blood pressure monitoring in renal transplant patients: should it be routinely performed? *Transplantation proceedings*; 2010: Elsevier.
59. Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Rodriguez-Sanchez E, Castano-Sanchez Y, de Cabo-Laso A, Sanchez-Salgado B, et al. Central blood

pressure and pulse wave velocity: relationship to target organ damage and cardiovascular morbidity-mortality in diabetic patients or metabolic syndrome. An observational prospective study. LOD-DIABETES study protocol. BMC public health. 2010;10:143.

60. Critchley WR, Yonan N, Shaw SM, Fildes JE. Heart rate after cardiac transplantation-lessons from the tortoise and the shrew. *Transplantation*. 2013;95(2):259-65.
61. Jouven X, Empana J-P, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(19):1951-8.
62. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *American heart journal*. 1987;113(6):1489-94.
63. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis The Ohasama Study. *Hypertension*. 2008;52(6):1045-50.
64. Cohen DL, Townsend RR. Central blood pressure and chronic kidney disease progression. *International journal of nephrology*. 2011;2011.
65. Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Nilsson P. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *Journal of hypertension*. 2011;29(10):1847-53.
66. Sengstock D, Sands RL, Gillespie BW, Zhang X, Kiser M, Eisele G, et al. Dominance of traditional cardiovascular risk factors over renal function in predicting arterial stiffness in subjects with chronic kidney disease.

Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2010;25(3):853-61.

67. Klinge A, Allen J, Murray A, O'Sullivan J. Increased pulse wave velocity and blood pressure in children who have undergone cardiac transplantation. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2009;28(1):21-5.
68. Hussain T, Burch M, Greil GF, Cecelja M, Fenton M. Central aortic stiffness, hypertension, and coronary allograft vasculopathy in children. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2012;31(12):1318-20.