

MÁRCIO GONÇALVES DE SOUSA

**Determinantes das propriedades funcionais e estruturais das
grandes artérias e as relações com lesões de órgãos-alvo em
hipertensos estágio 3**

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. Luiz Aparecido Bortolotto

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sousa, Márcio Gonçalves de

Determinantes das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias e as relações com lesões de órgãos-alvo em hipertensos estágio 3 / Márcio Gonçalves de Sousa. -- São Paulo, 2012.

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

Programa de Cardiologia.

Orientador: Luiz Aparecido Bortolotto.

Descritores: 1.Rigidez vascular 2.Hipertensão 3.Monitorização ambulatorial da pressão arterial 4.Artérias carótidas 5.Diabetes mellitus

USP/FM/DBD-242/12

Dedicatória

À minha família, razão maior de toda a minha dedicação e existência!

Dedicatória Especial

À minha esposa Raquel, minha alma-gêmea, por toda compreensão e amor incondicional e ao nosso filho Pedro. Ambos cederam grande parte do nosso convívio na elaboração desta tese.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Luiz Bortolotto, pelo exemplo de atuação clínica e científica e por me proporcionar a oportunidade de conviver e aprender com ele nesta pós-graduação entendendo a grandeza do Instituto do Coração.

Ao Prof. Dr. José Jayme de Lima, pelas lições de ciência e de vida, a possibilidade de conhecer e aprender com o senhor realmente foi um diferencial que carregarei na minha jornada científica.

Ao Prof. Dr. Heno Ferreira Lopes pelos bons momentos trocados dentro da Unidade tanto na parte científica quanto pelo suporte emocional.

Aos Doutores Fernanda Marciano Consolim-Colombo, Dante Marcelo Artiga Giorgi e Luciano Ferreira Drager pela formação ambulatorial e científica.

Ao Dr. Celso Amodeo pela amizade, confiança e “ajuda de pai” na minha formação acadêmica e profissional.

Aos colegas do Instituto Dante Pazzanese (Passarelli, Flávio, Antonio, Carol, Leda, Antonio Macedo), pelo apoio ao longo destes anos na minha ausência no ambulatório.

A Dra. Valéria Costa Hong, amiga, orientadora, professora, estatística, por todo o suporte científico e pelo carinho inerente a sua pessoa.

Ao amigo Antonio Cordeiro pelo suporte científico e estatístico fundamental na fase final desta jornada.

Aos colegas de Unidade: Rebeca, Edueslei, Thiago, Fabiana, Henrique e Rodolfo pelas sugestões e suporte ao longo destes anos.

Aos colegas Juliana Gil e Luiz Faria pela ajuda e qualidade profissional no seguimento aos pacientes ambulatoriais.

Ao Sr. Renato Chiavegato e Enf. Sandra Teixeira pelo suporte técnico na Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração.

Às funcionárias Djanira Pereira e Márcia Santos pela atenção e presteza que sempre demonstraram.

Às funcionárias da Pós-Graduação: Eva, Juliana e Neusa por todo profissionalismo e atenção no decorrer desta jornada.

Aos colegas e funcionários do Incor que colaboraram no atendimento e funcionamento ambulatorial.

Aos voluntários participantes deste estudo.

Agradecimento especial à minha esposa Raquel pela ajuda no desenvolvimento e diagramação desta tese.

“Eu prefiro ser essa metamorfose
ambulante, do que ter aquela velha opinião formada sobre tudo!”

Raul Seixas

Sumário

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos.....	
Lista de tabelas.....	
Lista de figuras.....	
Resumo.....	
Summary.....	
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	7
3. POPULAÇÃO E MÉTODOS.....	9
3.1. População.....	10
3.1.1. Seleção de voluntários.....	10
3.1.2. Critérios de inclusão.....	11
3.1.3. Critérios de exclusão.....	12
3.2. Métodos.....	13
3.2.1. Parâmetros clínicos e antropométricos.....	13
3.2.2. Medidas das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias.....	16
3.3. Análise estatística.....	23
4. RESULTADOS.....	25
4.1. Distribuição dos valores dos parâmetros funcionais e estruturais das grandes artérias.....	27
4.2. Determinantes clínicos e antropométricos.....	29
4.3. Determinantes hemodinâmicos.....	31
4.3.1. Valores dos parâmetros hemodinâmicos.....	31
4.3.2. Correlação dos parâmetros vasculares com variáveis hemodinâmicas.....	32

4.4. Determinantes laboratoriais.....	36
4.4.1. Valores dos parâmetros laboratoriais.....	36
4.4.2. Correlação dos parâmetros vasculares com variáveis laboratoriais.....	37
4.5. Determinantes em lesões em órgãos-alvo.....	41
4.5.1. Valores dos parâmetros das lesões em órgãos –alvo.....	41
4.5.2. Correlação dos parâmetros vasculares com lesões em órgãos –alvo.....	44
4.6. Determinantes dos parâmetros vasculares.....	47
4.6.1. Fatores determinantes dos parâmetros vasculares.....	47
4.6.2. Correlação entre os parâmetros vasculares pelas diferentes metodologias.....	49
5. DISCUSSÃO.....	50
6. LIMITAÇÕES.....	63
7. CONCLUSÕES.....	65
8. ANEXOS.....	67
9. REFERÊNCIAS.....	73

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

%	por cento
ΔD	variação da distância
Δt	variação do tempo
μm	micrômetro
AASI	ambulatory arterial stiffness index
AE	átrio esquerdo
Ao	diâmetro da aorta
AT/CODAS	sistema de aquisição de sinais biológicos do Finometer
CAPEPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
cm	centímetro
DIST	distensibilidade
DDVE	diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo
DSVE	diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo
EIM	espessura íntima-média
EDP	espessura diastólica final da parede posterior do ventrículo esquerdo
EDS	espessura diastólica final do septo interventricular
et al.	e outros
Finometer	monitor de pressão digital batimento a batimento
FC	frequência cardíaca
FE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
g	grama

g/%	grama por cento
g/dL	grama por decilitro
g/m ²	grama por metro quadrado
GENE-HY	GENotype end Events in Hypertension
HA	hipertensão arterial
Hb	hemoglobina
HDL	lipoproteína de alta densidade
Ht	hematócrito
IARA	índice ambulatorial de rigidez arterial
IDACO	International Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome
IMC	índice de massa corpórea
iMVE	índice de massa do ventrículo esquerdo
InCor	Instituto do Coração
ITB	índice tornozelo-braquial
Kg	quilograma
Kg/m ²	quilograma por metro quadrado
LDL	lipoproteína de baixa densidade
LOA	lesões em órgãos-alvo
MAPA	monitorização ambulatorial de pressão arterial
m/s	metro por segundo
mg/dL	miligrama por decilitro
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio

MODO M	modo de exibição de movimento (ecocardiograma)
MVE	massa do ventrículo esquerdo
p	nível descritivo de probabilidade
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PCR	proteína C reativa
PP	pressão de pulso
r	coeficiente de correlação
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
VE	ventrículo esquerdo
VOP	velocidade da onda de pulso
VR	valores de referência

Lista de tabelas

Tabela 1	Características clínicas e antropométricas dos pacientes.....	26
Tabela 2	Média dos valores dos parâmetros funcionais e estruturais de grandes artérias.....	28
Tabela 3	Correlação (r) e valor-p (p) das variáveis clínicas e antropométricas com os parâmetros vasculares.....	29
Tabela 4	Valores das medidas de pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e de pulso (PP) obtidas pela MAPA, batimento a batimento pelo Finometer e no consultório.....	32
Tabela 5	Correlação (r) e valor-p (p) das variáveis hemodinâmicas com os parâmetros vasculares.....	33
Tabela 6	Média e mediana dos valores das variáveis laboratoriais.....	37
Tabela 7	Correlação (r) e valor-p (p) entre as variáveis laboratoriais e os parâmetros vasculares.....	38
Tabela 8	Parâmetros ecocardiográficos estruturais e funcionais...	42
Tabela 9	Correlação (r) e valor-p (p) entre as variáveis de lesão em órgãos-alvo com os parâmetros vasculares.....	45
Tabela 10	Parâmetros estimados por regressão linear multivariada entre parâmetros vasculares e variáveis clínicas, laboratoriais e hemodinâmicas nos pacientes estudados.....	48

Lista de figuras

Figura 1	Aferição da velocidade de onda de pulso com colocação dos captadores mecanográficos nas artérias carótida e femoral.....	17
Figura 2	Ilustração dos registros para cálculo da velocidade de onda de pulso a partir de curvas de pressão obtidas na artéria carótida e femoral. VOP: ΔD = distância entre dois pontos de medida de onda de pulso. Δt = tempo entre o início da onda de pulso nas artérias carótida e femoral. DIST = distensibilidade.....	18
Figura 3	Registros das ondas de pulsos carótida (superior) e femoral (inferior) obtidas pelo método Complior para determinação da VOP.....	19
Figura 4	<u>A.</u> Foto mostrando a captação de imagem da artéria carótida direita pelo ultrassom modo M. <u>B.</u> Registro de rádio frequência da artéria carótida, onde se visualiza a parede anterior (ANT) e posterior (POST), e os picos correspondentes a íntima e a adventícia. <u>C.</u> Registro das ondas de variação sistó-diastólica do diâmetro da artéria carótida.....	20
Figura 5	Método de aferição da pressão arterial batimento a batimento - Finometer.....	22
Figura 6	Distribuição dos parâmetros vasculares (VOP, Diâmetro, distensão e EIM carotídeos e IARA).....	27
Figura 7	Gráfico de dispersão com a reta ajustada (apresentada logo abaixo) entre a variável idade (anos) e as variáveis dos parâmetros vasculares.....	30
Figura 8	Gráfico de dispersão com a reta ajustada (apresentada logo abaixo) entre peso e o diâmetro da carótida.....	31
Figura 9	Gráficos de dispersão com as retas ajustadas (apresentadas logo abaixo) entre variáveis hemodinâmicas e velocidade de onda de pulso (VOP)...	34

Figura 10	Gráficos de dispersão com as retas ajustadas (apresentadas logo abaixo) entre variáveis hemodinâmicas e o diâmetro da carótida.....	35
Figura 11	Gráfico de dispersão com a reta ajustada (apresentada logo abaixo) entre glicemia e IARA	39
Figura 12	Gráfico de dispersão com a reta ajustada (apresentada logo abaixo) entre glicemia e distensão relativa da carótida.....	39
Figura 13	Valores médios da distensão relativa da carótida em diabéticos e não diabéticos.....	40
Figura 14	Gráfico de dispersão com a reta ajustada (apresentada logo abaixo) entre hemoglobina e diâmetro da carótida...	41
Figura 15	Distribuição dos valores de microalbuminúria.....	43
Figura 16	Distribuição dos valores de clearance de creatinina.....	44
Figura 17	Gráfico de dispersão com a reta ajustada (apresentada logo abaixo) entre o diâmetro da carótida e o diâmetro do átrio esquerdo.....	46
Figura 18	Gráfico de dispersão com a reta ajustada (apresentada logo abaixo) entre o Índice de Massa Ventricular Esquerda (iMVE) e distensão relativa da carótida.....	46
Figura 19	Gráfico de dispersão com a reta ajustada (apresentada logo abaixo) entre IARA e velocidade de onda de pulso..	49

Resumo

Sousa, MG. **Determinantes das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias e lesões de órgãos-alvo em hipertensos estágio 3** [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

As propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias tem sido foco de atenção nos últimos anos para o melhor entendimento das alterações fisiopatológicas associadas à hipertensão arterial e ao envelhecimento. Muitas destas alterações como a rigidez arterial, tem sido consideradas marcadores independentes de risco cardiovascular. A avaliação destas propriedades não foi estudada em hipertensos mais graves, onde o risco de complicações é maior. O objetivo do estudo foi avaliar, em pacientes com hipertensão estágio 3, as alterações vasculares estruturais e funcionais em grandes artérias, seus principais determinantes e suas correlações com lesões de órgãos-alvo. Foram avaliados 48 pacientes (idade média $53,6 \pm 8$ anos; 75% brancos; 71% mulheres), com hipertensão arterial estágio 3, recebendo o mesmo tratamento anti-hipertensivo por um mês. A avaliação dos parâmetros carotídeos (diâmetro, espessura e distensão) foi realizada pelo ultrassom de radiofrequência e a rigidez arterial pela medida da velocidade de onda de pulso (VOP) e pelo Índice Ambulatorial de Rigidez Arterial (IARA). Realizamos ecocardiograma e perfil bioquímico para análise das variáveis e avaliação de lesão de órgãos-alvo. Foram realizadas correlações das variáveis bioquímicas, antropométricas e

de lesões em órgãos-alvo com os métodos de avaliação vascular, além da correlação entre os métodos. Observamos uma elevada rigidez arterial tanto pela medida da VOP (12,4 m/s) quanto pelo IARA (0,39), e metade dos pacientes apresentou valores de VOP considerados de pior prognóstico (> 12 m/s). Houve correlação significativa do IARA com a medida da VOP. A distensão da carótida foi menor nos pacientes com diabetes. O principal determinante independente da VOP foi a idade e do IARA os níveis de glicemia. Observou-se correlação significativa e positiva entre a distensão de carótida e o índice de massa de ventrículo esquerdo. Em conclusão, pacientes com hipertensão estágio 3 apresentam alterações importantes das propriedades funcionais de grandes artérias, que são agravadas pelo envelhecimento e pela associação de diabetes, e uma delas está associada à hipertrofia ventricular esquerda presente nestes pacientes.

Summary

Sousa, MG. **Determinants of functional and structural properties of large arteries and the correlations with end-organ damage in stage 3 hypertensive patients.** [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2012.

Functional and structural properties of large arteries have been matter of attention for the better understanding of physiopathological modifications associated to arterial hypertension and aging. Most of these alterations, as arterial stiffness, have been considered independent markers of cardiovascular risk. The evaluation of these properties has not yet been studied in severe hypertensives where the risk for complications is high. The aim of our study was to evaluate, in patients with stage 3 arterial hypertension, vascular changes of large arteries, its major determinants and the correlations with end-organ damage. We evaluated 48 patients (mean age $53,6 \pm 8$ years; 75% white; 71% women), with stage 3 arterial hypertension, under the same antihypertensive treatment for one month. Carotid parameters (diameter, wall thickness, distension) were evaluated by radiofrequency ultrasound and arterial stiffness by measurement of pulse wave velocity (PWV) and ambulatory arterial stiffness index (AASI). It was performed echocardiogram and biochemical profile to evaluation of other variables and end-organ damage. We did correlations among biochemical, anthropometrical variables and end-organ damage with vascular parameters.

We observed increased arterial stiffness measured either by PWV values (12,4 m/s) or AASI (0,39), and half of patients had PWV values considered as a poor prognostic marker (> 12 m/s). It was observed a significant correlation between PWV and AASI. Carotid distension was lower in diabetic patients. The main independent determinant of PWV was age while glycemia was the main determinant of AASI. It was noticed a positive and significative correlation between carotid distension and left ventricle mass index. In conclusion, patients with stage 3 hypertension had important modifications of functional properties of large arteries that are impaired by aging and association of diabetes, and one of them is associated to left ventricle hypertrophy present in these patients.

1. INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial (HA) é um dos mais importantes fatores de risco para doença cardiovascular e pode ser entendida como uma síndrome multifatorial, de patogênese pouco elucidada, na qual interações complexas entre fatores genéticos e ambientais causam elevação sustentada da pressão arterial. Em aproximadamente 90-95 % dos casos não existe etiologia conhecida ou cura, sendo o controle da pressão arterial obtido por meio de mudanças de estilo de vida, associadas ou não a tratamento medicamentoso^{1,2}.

Inúmeros estudos já correlacionaram aumento de morbi-mortalidade com aumento dos níveis pressóricos de forma linear colocando, assim, os pacientes com hipertensão arterial estágio 3 (pressão arterial > 180/110) como o grupo de pior prognóstico cardiovascular³. Da mesma forma, este grupo de hipertensos possui maior prevalência de lesões em órgãos-alvo (LOA) (sobrecarga ventricular esquerda, insuficiência renal, proteinúria, entre outros)⁴⁻⁸ merecendo especial atenção na abordagem terapêutica.

Está bem estabelecido que as pressões centrais (aórtica e carótida) sistólica e de pulso são diferentes da periférica (braquial) como consequência de mudanças progressivas do enrijecimento arterial e da reflexão da onda de pulso ao longo da árvore arterial⁹⁻¹². Há evidências indicando que intervenções nas pressões centrais com agentes farmacológicos e não farmacológicos podem promover maiores mudanças que nas pressões periféricas e elas são mais intimamente relacionadas à fisiopatologia das lesões em órgãos-alvo e risco cardiovascular¹³⁻¹⁸. Portanto, a pressão sanguínea central pode ter maior importância clínica que

as pressões periféricas. Estudos clínicos por meio de métodos não invasivos têm indicado que a pressão sanguínea central pode ter valor preditivo independente da pressão sanguínea periférica correspondente (braquial) e que a hemodinâmica central pode promover um alcance de tratamento mais completo¹⁹⁻²².

As alterações vasculares responsáveis pelas modificações da hemodinâmica central ocorrem principalmente na estrutura e função arteriais²³, caracterizadas por diminuição da distensibilidade de grandes artérias, maior espessamento da parede do vaso e disfunção endotelial²⁴. Estas alterações são atualmente consideradas como lesões cardiovasculares subclínicas²⁵. A via final comum destas modificações é um gradual enrijecimento arterial, que contribui sobremaneira para a ocorrência dos principais eventos cardiovasculares²⁶.

A rigidez arterial é uma manifestação biofísica do envelhecimento vascular, que modifica as características funcionais e estruturais da árvore arterial levando principalmente ao aumento da pressão sistólica e à diminuição da pressão diastólica, com conseqüente elevação da pressão de pulso²⁷ e o mais rápido retorno da onda refletida pela aorta²⁸. Estas alterações têm importantes implicações prognósticas, pois aumentam o risco cardiovascular tanto em sujeitos jovens quanto em idosos²⁹⁻³¹.

Embora o enrijecimento arterial seja considerado intrínseco do processo de envelhecimento vascular³²⁻³⁴, é muito influenciado pela associação de outras doenças cardiovasculares e fatores de risco

concomitantes, como sexo, dislipidemia, diabetes, aumento do ritmo cardíaco, fumo, hipertensão arterial, doença renal em estágio final e obesidade³⁵⁻⁴⁰.

O aumento da rigidez arterial é decorrente principalmente de progressiva proliferação de células musculares lisas vasculares e do acúmulo de colágeno nas paredes das grandes artérias, associado à degeneração da elastina e subsequente deposição de cálcio^{26,41}. Exame histológico da camada íntima de vasos enrijecidos revela células endoteliais desordenadas e anormais, colágeno aumentado, ruptura e desgaste da elastina e infiltração de células musculares lisas e macrófagos⁴².

Na hipertensão arterial sistêmica, o fator mecânico, demonstrado pelo aumento da tensão na parede da artéria, contribui muito para o aumento da rigidez arterial. Além das alterações estruturais, a elevação da pressão arterial pode levar a alterações funcionais associadas à pressão de distensão aumentada⁴³.

Alterações da função endotelial também contribuem para um aumento da rigidez das grandes artérias e recentes estudos têm sugerido que o oposto também pode ocorrer, ou seja, o enrijecimento vascular pode alterar a função do endotélio e assim piorar a rigidez⁴⁴.

A rigidez arterial é acompanhada do espessamento do complexo íntima-média atribuído ao stress cíclico³⁴, podendo ser reação ao aumento da pressão arterial, e a alterações no padrão da força de cisalhamento. Aumento da espessura íntima-média (EIM) e sua progressão estão

associados com fatores de risco cardiovasculares bem conhecidos tal como idade, sexo, índice de massa corpórea, fumo, pressão arterial e colesterol⁴⁵.

Para o espessamento da camada íntima-média contribuem alterações celulares, inflamatórias, metabólicas, enzimáticas e bioquímicas, que estão implicadas na fisiopatogênese da doença arterial, tais como aterosclerose e hipertensão arterial sistêmica³⁴.

A avaliação das alterações funcionais e estruturais das grandes artérias que estão relacionadas aos eventos cardiovasculares, pode ajudar a refinar a estratificação de risco dos pacientes hipertensos e identificar candidatos à terapia mais agressiva.

A Diretriz Brasileira de Hipertensão⁴⁶ e a Diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia e Hipertensão⁴⁷ já sugeriam a realização de exames para avaliação da rigidez arterial e da função endotelial como marcadores precoces de estratificação de risco. Assim, a investigação funcional mais efetiva dos vasos centrais e periféricos surge como método não invasivo de estratificação de risco para doenças cardiovasculares e foco de investigação fisiopatológica na hipertensão arterial^{48,49}. Os principais métodos utilizados e recomendados para avaliação das propriedades funcionais arteriais são baseados em ultrassonografia vascular, tonometria de aplanção e aparelhos não invasivos que medem a velocidade de onda de pulso arterial. Os estudos populacionais, baseados nestes métodos, mostram que a rigidez arterial está associada a maior ocorrência de eventos cardiovasculares, incluindo mortalidade. Mais recentemente tem sido

demonstrada a aplicação prática de um índice ambulatorial de rigidez arterial (IARA) obtido pela monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA) de 24 horas. Este índice tem apresentado correlação com outros parâmetros de rigidez arterial, como os descritos acima, em pacientes hipertensos e outras co-morbidades. No entanto, as evidências apresentam dados conflitantes, e por isso, o método não tem unanimidade entre os especialistas.

Pacientes com hipertensão estágio 3 são de maior risco para complicações cardiovasculares e apresentam com maior frequência lesões em órgãos-alvo, como coração e rins. As modificações de função e estrutura de grandes artérias podem estar mais acentuadas em pacientes com hipertensão mais grave.

Não existem, até o momento, estudos que demonstrem as alterações das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias em pacientes hipertensos estágio 3 e os possíveis determinantes destas modificações e as suas correlações com lesões de órgãos-alvo. Além disso, ainda não existem dados correlacionando o IARA com outros índices de rigidez como a velocidade de onda de pulso (VOP) e a distensão de carótida em pacientes estágio 3, e quais os fatores determinantes deste índice ambulatorial nesta população específica de hipertensos.

2. OBJETIVOS

1. Avaliar as alterações das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias por métodos não invasivos em pacientes com hipertensão estágio 3 e estabelecer os principais determinantes.
2. Correlacionar as alterações das propriedades arteriais com lesões em órgãos-alvo (rim e coração) em pacientes com hipertensão estágio 3.
3. Avaliar o índice ambulatorial de rigidez arterial obtido pela MAPA e suas correlações com as medidas de função e estrutura arterial obtidas por métodos não invasivos em pacientes com hipertensão estágio 3.

3. POPULAÇÃO E MÉTODOS

3.1 População

Foram avaliados 48 (quarenta e oito) pacientes com hipertensão arterial estágio 3, de ambos os sexos, de diferentes etnias, recebendo tratamento anti-hipertensivo padronizado durante um mês.

3.1.1 Seleção de voluntários (Projeto Gene-Hy)

Os pacientes foram selecionados a partir da casuística de um projeto institucional da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor), denominado projeto GENE-HY (GENotype and Events in Hypertension). No projeto são estudados pacientes portadores de hipertensão arterial estágio 3, os diferentes fenótipos de lesões de órgãos alvo, genótipos e a resposta terapêutica frente às alterações dos diferentes fenótipos e genótipos. Uma vez preenchidos os critérios de inclusão, os pacientes aceitaram participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pela comissão científica do Instituto do Coração e CAPEPesq (Hospital das Clínicas). Do total de 110 pacientes incluídos até o momento no projeto Gene-Hy, selecionamos 48 que possuíam as variáveis disponíveis para a análise, pois a ultrassonografia da artéria carótida foi incluída posteriormente no projeto como parte da avaliação vascular, quando do início da participação do aluno no projeto. Considerando-se que 30

pacientes é o número mínimo para validação das alterações vasculares conforme avaliado em outros estudos da nossa unidade⁵⁰⁻⁵⁶, a análise dos dados em 48 pacientes foi considerada apropriada para os objetivos da tese. Os quarenta e oito pacientes que fizeram parte da casuística desse estudo receberam tratamento padronizado (hidroclorotiazida 25mg/dia e enalapril 20mg duas vezes ao dia) durante um mês, como forma de uniformizar a terapêutica para todos os pacientes neste período.

3.1.2 Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial estágio 3 (V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial⁴⁶), ou seja pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 180 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 110 mmHg, obtidas por meio de três medidas de consultório com intervalo de um minuto entre elas, na posição sentada, considerando a média das duas últimas. Caso as pressões sistólicas e/ou diastólicas obtidas apresentassem diferença maior que quatro mmHg, novas medidas eram realizadas até que obtidas medidas com diferença inferior.

3.1.3 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão se referem aos critérios do projeto Gene-Hy, e levaram em conta a possibilidade de acompanhamento de longo prazo, além de avaliar pacientes que apresentassem lesões de órgãos-alvo possivelmente atribuíveis apenas à hipertensão arterial.

- (a) Creatinina > 2,0 mg/dL;
- (b) Quadro clínico compatível com insuficiência cardíaca, insuficiência coronária obstrutiva, acidente vascular cerebral, insuficiência vascular periférica sintomática nos seis meses que antecederam o início do estudo;
- (c) Presença de patologias incapacitantes ou que limitassem a sobrevivência do paciente;
- (d) Indivíduos que apresentassem qualquer uma das condições clínicas abaixo:
 - Hipertensão arterial secundária, Insuficiência Hepática; Doenças Inflamatórias; Neoplasias; Hipotireoidismo; Hipertireoidismo; Doenças Hematológicas; Doenças Vasculares Periféricas; Miocardiopatias; Valvopatias; Doenças Congênitas.

3.2 Métodos

3.2.1 – Parâmetros Clínicos e Antropométricos

Foi realizada anamnese para obtenção de dados como idade, sexo, etnia, e presença ou não dos critérios de exclusão. Os pacientes foram seguidos ambulatorialmente com exames de rastreamento e identificação de hipertensão secundária ou outras patologias antes de serem selecionados. A etnia foi registrada conforme referida pelos próprios indivíduos e classificados em brancos ou não brancos. O peso e altura foram determinados com roupas leves e sem sapatos utilizando aparelho Filizola modelo Personal. O índice de massa corpórea (IMC) foi determinado utilizando-se a fórmula: peso corpóreo (kg) / estatura (m)². Determinação da pressão arterial sistólica e diastólica braquial, bem como da frequência cardíaca, foi realizada por meio de aparelho automático Omron, modelo HEM – 705 CP, com o indivíduo sentado, após 5 minutos de repouso, seguindo as orientações da V Diretriz Brasileira de Hipertensão⁴⁶. A Pressão de Pulso foi determinada pela fórmula: PAS menos a PAD.

Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação laboratorial, realizada no Laboratório do InCor/ FMUSP, após 12h em jejum.

Os exames laboratoriais realizados foram colesterol total (método cinético automatizado), HDL (método enzimático), LDL (Fórmula de Friedewald: $LDL = \text{colesterol total} - HDL - \text{triglicérides}/5$), triglicérides (método

enzimático), hematócrito (método contador eletrônico, automático + avaliação morfológica em esfregaços corados), glicemia (método enzimático colorimétrico automatizado), creatinina (método Jaffe, colorimétrico), Proteína C Reativa de alta sensibilidade (método nefelometria) e urina (microalbuminúria).

Para avaliação das lesões em órgãos-alvo utilizamos o clearance de creatinina calculado pela equação de Cockcroft-Gault⁵⁷ (Clearance de creatinina em ml/min = $[140 - \text{idade (anos)}] \times \text{Peso (Kg)} / \text{Creatinina plasmática (mg/dL)} \times 72$) corrigido pelo sexo: masculino multiplicado por 1,0 e feminino multiplicado por 0,85; a microalbuminúria e os parâmetros ecocardiográficos descritos a seguir.

Ecocardiograma bidimensional: Foi utilizado aparelho Sequóia 512 (Acuson Computed Sonography, Mountain View, California) com transdutor multifrequencial (3V2C) e recursos para obtenção das modalidades de ecocardiograma modo M, bidimensional, Doppler convencional pulsátil e contínuo, e Doppler colorido. As imagens obtidas foram armazenadas em disco óptico e posteriormente analisadas.

Os exames foram realizados com os pacientes em repouso na posição de decúbito lateral esquerdo e sendo monitorizados com uma derivação eletrocardiográfica contínua com registro simultâneo em monitor. Exame ecocardiográfico convencional completo foi realizado em todos os pacientes. Corretas orientações de planos para imagem no modo M, bidimensional e Doppler espectral pulsátil e contínuo foram verificadas

seguindo procedimentos recomendados pela Sociedade Americana de Ecocardiografia⁵⁸⁻⁶⁰.

Os dados da estrutura cardíaca foram obtidos a partir do ecocardiograma modo M guiado pela imagem bidimensional. A partir da imagem do VE obtida pelo modo M, guiada pela imagem bidimensional, as seguintes variáveis foram obtidas e avaliadas:

* massa do ventrículo esquerdo (MVE) – a partir de fórmula validada⁶¹ que incorpora o diâmetro diastólico de VE (DDVE), espessura diastólica do septo (EDS) e espessura diastólica da parede (EDP), medidos conforme a convenção Penn que não considera o endocárdio como fazendo parte da EDS e da EDP.

$$MVE = 0,8 \times 1.04 [(DDVE + EDS + EDP)^3 - (DDVE)^3] + 0,6 \text{ g}$$

* índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) – indexação pela área de superfície corpórea, que por sua vez foi obtida de acordo com Du Bois, 1916⁶².

A avaliação estrutural compreendeu, ainda, medidas da raiz da aorta (Ao) e do átrio esquerdo (AE). Para avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo foi calculada a fração de ejeção (FE) a partir da relação entre os volumes finais do ventrículo esquerdo utilizando-se o método de Cubo⁶³ e conforme padronizado pela Sociedade Americana de Ecocardiografia⁶¹, e que representa o percentual de volume ejetado na sístole em relação à diástole: (volume diastólico final do VE – volume

sistólico final do VE) / volume diastólico final do VE. As medidas foram realizadas pelo mesmo ecocardiografista do laboratório de Fisiologia da Unidade de Hipertensão de forma padronizada.

3.2.2 Medidas das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias

1) Determinação da distensibilidade da aorta pela medida da velocidade de onda de pulso (VOP): A medida da VOP é o índice reconhecido como padrão ouro para avaliação da rigidez ou distensibilidade aórtica. A VOP é obtida automaticamente pelo registro de ondas de pulsos simultâneas captadas por sensores externos sobre dois pontos conhecidos da árvore arterial e calculada como a distância entre os dois pontos de medida dividida pelo tempo percorrido entre os mesmos, fornecido pelo software do aparelho. O aparelho Complior (Colson, Gonesse, France), já validado, e utilizado em diversos estudos⁵⁰⁻⁵⁶ em nosso laboratório, foi utilizado para a obtenção das medidas. A VOP foi avaliada no segmento arterial carotídeo-femural, representando a medida do trânsito da onda de pulso pela aorta. A medida é feita por meio de posicionamento simultâneo de dois captadores mecanográficos nas artérias carótida e femural situadas a uma distância conhecida (Figura 1). Estes captadores contêm membranas que são deformadas sucessivamente pelo choque da onda de pulso, e esta deformação é transformada inicialmente em sinal elétrico e posteriormente

transmitida a um programa de cálculo informatizado. Cada onda pulsátil aparece em tempo real na tela do computador, e o aparelho determina o início da onda nos dois locais pela tangente à fase ascendente inicial da onda de pressão, e deduz, em função da distância medida, a velocidade de onda de pulso (Figura 2)⁶⁴. Para obter o valor da velocidade de onda de pulso de cada paciente, foram selecionadas dez curvas, com boa qualidade (Figura 3), e então calculada a média. As curvas foram adquiridas com o indivíduo em decúbito dorsal horizontal. As medidas foram realizadas pelo autor do presente estudo.



Figura 1 – Aferição da velocidade de onda de pulso com colocação dos captore mecánográficos nas artérias carótida e femoral

Território Carótido-femoral

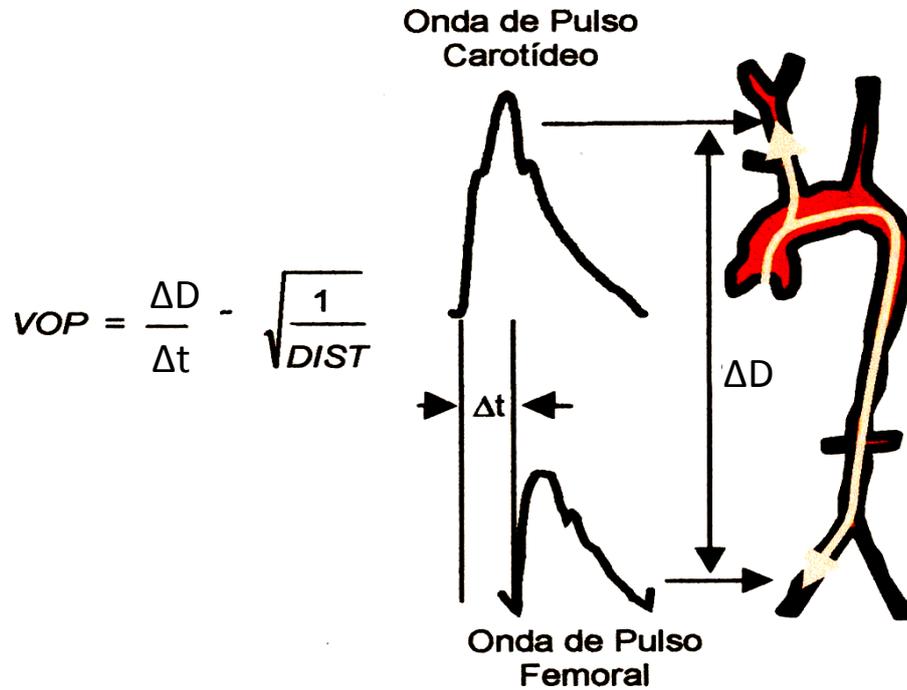


Figura 2 – Ilustração dos registros para cálculo da velocidade de onda de pulso a partir de curvas de pressão obtidas na artéria carótida e femoral. VOP: ΔD = distância entre dois pontos de medida de onda de pulso. Δt = tempo entre o início da onda de pulso nas artérias carótida e femoral. DIST = distensibilidade

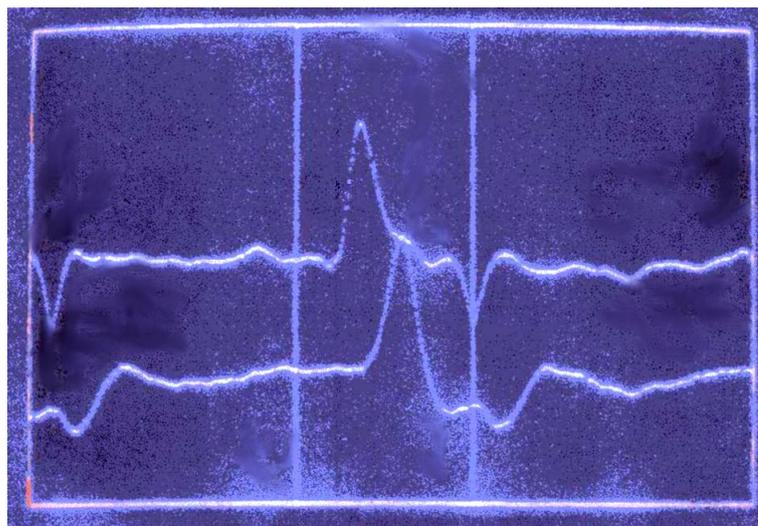


Figura 3. Registros das ondas de pulsos carótida (superior) e femural (inferior) obtidas pelo método Complior para determinação da VOP

2. Avaliação funcional e anatômica da artéria carótida pelo método echotracking: As propriedades funcionais e anatômicas da artéria carótida direita foram avaliadas por um sistema ultrassonográfico pulsátil tipo « echotracking » (Wall-Track System2, PIE MEDICAL, Maastricht, Holanda) que utiliza análise de sinais de radiofrequência, e foi desenvolvido para medir os movimentos das paredes de grandes artérias superficiais a partir da localização pelo modo B da ecografia vascular convencional (Figura 4). O método foi validado e utilizado para estudos clínicos na literatura^{43,44,65}. A precisão deste sistema é de 30 μm para medida do diâmetro diastólico e <1 μm para variação pulsátil do diâmetro (diferença entre os diâmetros sistólico e diastólico). Foi analisada a porção distal da artéria carótida comum direita a dois cm da bifurcação da carótida, e medidos a espessura íntima-média carotídea (EIM) em μm , o diâmetro da carótida em μm , a variação sistó-

diastólica da carótida batimento a batimento e o percentual dessa variação sisto-diastólica (distensão) ^{25,43}. As medidas foram realizadas pelo autor do presente estudo e por biomédica do laboratório de Fisiologia da Unidade de Hipertensão. Apenas as medidas obtidas na carótida direita foram realizadas, visto que em diferentes estudos, incluindo estudo de nosso laboratório ⁵³, mostrou-se uma excelente correlação entre as medidas realizadas em ambas as carótidas.

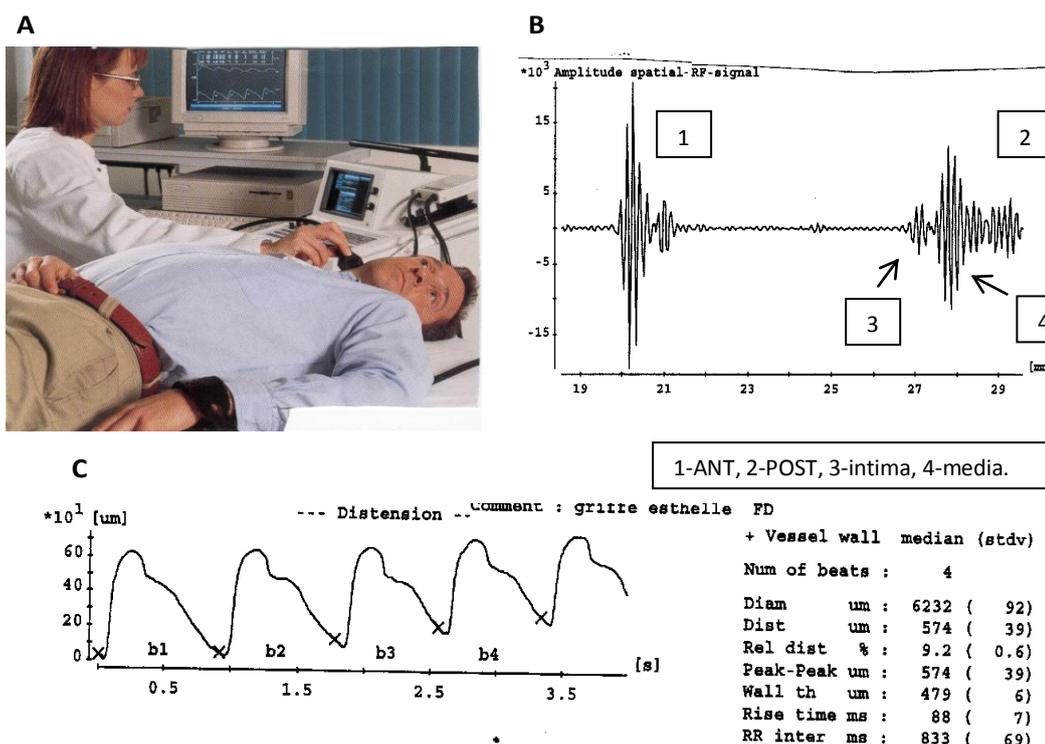


Figura 4. A. Foto mostrando a captação de imagem da artéria carótida direita pelo ultrassom modo M. B. Registro de rádio frequência da artéria carótida, onde se visualiza a parede anterior (ANT) e posterior (POST), e os picos correspondentes a intima e a adventícia. C. Registro das ondas de variação sisto-diastólica do diâmetro da artéria carótida

3) Determinação da pressão arterial sistólica, diastólica e de pulso periférica medida por esfigmomanômetro automático (SpaceLabs 90202) com avaliação da rigidez arterial pelo método de Ambulatory Arterial Stiffness Index (AASI) que denominaremos de Índice Ambulatorial de Rigidez Arterial (IARA): Em nosso protocolo foram realizadas medidas de pressão arterial durante 24 horas em intervalos de 10 minutos durante a vigília e a cada 20 minutos no sono no intuito de conseguirmos uma quantidade mínima de 35 medidas para o cálculo do IARA conforme definido na literatura⁶⁶. Assim o IARA foi calculado a partir da curva de regressão da relação das medidas das pressões arteriais diastólicas e sistólicas nas 24 horas e definido como o valor de um (1) menos o valor da inclinação da curva de regressão, conforme Dolan et al⁶⁷.

IARA = 1 – (alfa regressão de correlação de todos os valores PAS/PAD nas 24 horas).

4) Aferição da PA e Frequência Cardíaca em repouso batimento a batimento: A pressão arterial também foi aferida por meio de monitorização contínua e não invasiva com o monitor de pressão FINOMETER (FMS Company, Amsterdam, Holanda), por técnica de fotopletoislografia digital, descrito por Penaz e desenvolvido por Wesseling⁶⁸.

Foi colocado um manguito de pressão circundando a falange média do terceiro dedo da mão esquerda, a mão foi mantida no nível da linha média axilar, durante todo o exame (Figura 5). O sinal das curvas de pressão arterial foram arquivadas no próprio equipamento e simultaneamente em

outro computador que possui um sistema de aquisição de sinais biológicos denominado AT/CODAS numa frequência de amostragem de 1000Hz.

A análise das curvas de PA adquiridas pelo FINOMETER foi realizada posteriormente com o programa *BeatScope*, do próprio equipamento que forneceu os valores de pressão sistólica, diastólica e média. Para registro da frequência cardíaca foram colocados três eletrodos no tórax do paciente, nas posições bipolares, para captação de sinal eletrocardiográfico, na derivação CM5. Após este sinal ser pré-amplificado (General Purpose Amplifier/Stemtech, Inc., GPA-4, modelo 2), ele foi convertido de analógico para digital e, em seguida, armazenado em um computador através de um programa computadorizado AT/CODAS, numa frequência de 1000Hz. As medidas foram realizadas pelo mesmo técnico do laboratório de Fisiologia da Unidade de Hipertensão de forma padronizada.



Figura 5. Método de aferição da pressão arterial batimento a batimento - Finometer

Sequência experimental:

- 1) Os pacientes que fizeram parte do estudo foram triados a partir de uma amostra de pacientes com hipertensão arterial estágio 3 que participam de um estudo da Unidade de Hipertensão (Projeto GENE-HY).
- 2) De acordo com o projeto, os pacientes são triados a partir do ambulatório de hipertensão e uma vez que eles preencham os critérios de inclusão recebem receita padronizada (hidroclorotiazida 25 mg e enalapril 40 mg/dia).
- 3) Os pacientes realizaram exames laboratoriais, avaliação de parâmetros hemodinâmicos batimento a batimento pelo Finometer, EcoDopplercardiograma, medida da VOP, ultrassom de carótida e MAPA de 24 horas após um mês recebendo medicação terapêutica anti-hipertensiva padronizada.

3.3 – Análise estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a distribuição das variáveis. As variáveis foram descritas utilizando média \pm desvio-padrão (quando não rejeitado a hipótese de normalidade), mediana com o primeiro e terceiro quartis [percentis 25 – 75] (quando rejeitado a hipótese de normalidade), ou porcentagem, conforme apropriado. Comparações entre

dois grupos distintos foram realizados através do teste t-Student (variáveis contínuas) ou teste de qui-quadrado de Pearson (variáveis categóricas).

O coeficiente de correlação (r) entre dados clínicos, laboratoriais, VOP, IARA e parâmetros da carótida foram obtidos por dois métodos, o de Pearson e o de Spearman, para as variáveis com distribuição normal ou não, respectivamente.

Para avaliar os fatores independentemente associados às alterações vasculares funcionais e estruturais, foram utilizados diferentes modelos de regressão linear (uni e multivariados), considerando-se como variáveis dependentes os parâmetros da VOP, do IARA ou da análise carotídea (diâmetro, distensão ou EIM). Para as análises multivariadas, as seguintes variáveis foram consideradas independentes: idade, sexo, etnia, diabetes, tabagismo, peso, altura, IMC, pressão arterial sistólica, diastólica e de pulso (MAPA, consultório e Finometer), glicose, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides e PCR. Para cada modelo, apresentaram-se os parâmetros estimados e seus respectivos desvios-padrão, nível descritivo (p-valor) e coeficiente de correlação⁶⁹.

O programa SPSS (Versão 19; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) foi usado para a análise estatística e o nível de significância adotado foi de 5%, ou seja, valor-p < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

4. RESULTADOS

Foram avaliados 48 (quarenta e oito) pacientes com hipertensão arterial estágio 3 com idade média de $53,6 \pm 8,4$ anos; 75% brancos; 71% do sexo feminino; 31% de diabéticos e 10% de tabagistas ativos.

As principais características clínicas dos indivíduos encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas e antropométricas dos pacientes

Variável	Média \pm desvio-padrão
Idade (anos)	$53,6 \pm 8,4$
Peso (Kg)	$76,9 \pm 12,7$
Altura (m)	$1,59 \pm 0,08$
Índice de massa corpórea (Kg/m^2)	$30,3 \pm 5,0$
Pressão arterial sistólica de consultório (mmHg)	164 ± 28
Pressão arterial diastólica de consultório (mmHg)	101 ± 16

4.1 Distribuição dos valores dos parâmetros funcionais e estruturais das grandes artérias

A distribuição dos parâmetros vasculares analisados na amostra estudada está demonstrada nos gráficos da figura 6.

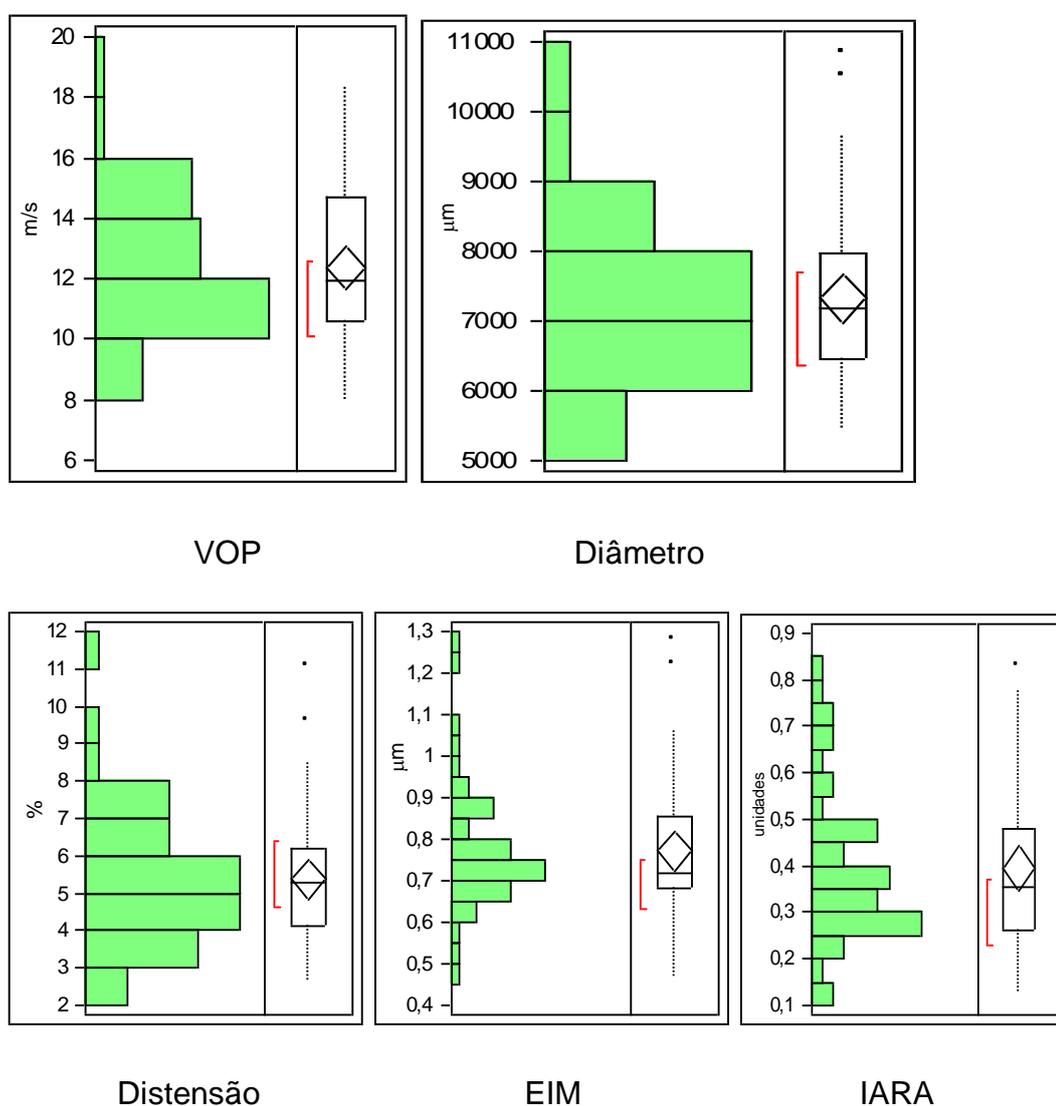


Figura 6 – Distribuição dos parâmetros vasculares (VOP, Diâmetro, distensão e EIM carotídeos e IARA)

Na Tabela 2 estão descritos os valores médios dos parâmetros vasculares de nosso estudo e os valores de referência para medidas da VOP e ultrassom de carótida considerando dados obtidos em 210 indivíduos saudáveis sem doença cardiovascular avaliados em nosso serviço; para valores do IARA, consideramos dados de estudos populacionais. Observamos que a VOP e o IARA têm valores médios acima dos valores de referência.

Tabela 2 – Média dos valores dos parâmetros funcionais e estruturais de grandes artérias

Variável	n	Valores	VR
VOP (m/s)	46	12,4 ± 2,3	9,3 ± 1,7
Diâmetro carótida (µm)	48	7318 ± 1222	6649 ± 1057
Distensão carótida (%)	48	5,4 ± 1,8	4,7 ± 1,7
EIM (µm)	45	772 ± 158	614 ± 133
IARA (unidades)	48	0,39 ± 0,17	< 0,36*

VR – Valores de referência obtidos em uma população de indivíduos saudáveis em nosso serviço pareados para sexo e idade (dados ainda não publicados).

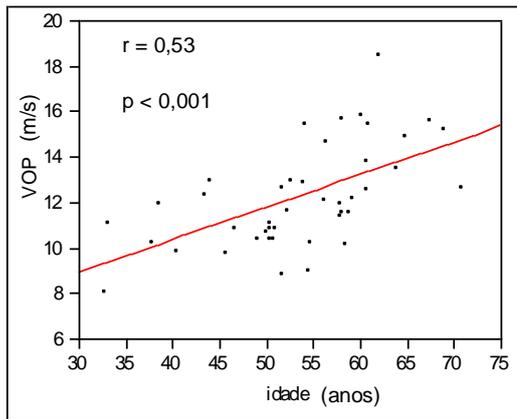
* O valor limite de sensibilidade que melhora a estratificação de risco cardiovascular segundo o Estudo IDACO⁷⁰.

4.2 Determinantes clínicos e antropométricos

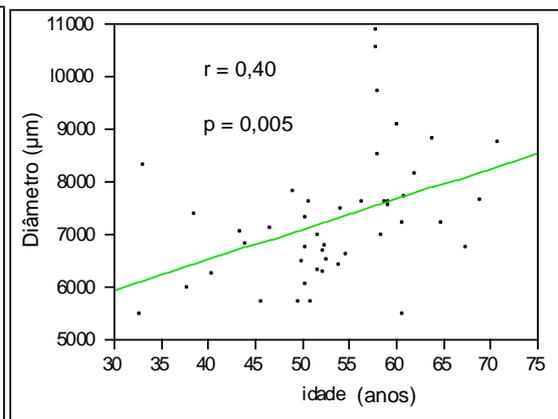
Na tabela 3 verificamos as correlações entre as variáveis clínicas e antropométricas com os parâmetros vasculares. Observamos que a idade mostrou correlação positiva com a VOP ($r = 0,53$; $p < 0,001$), IARA ($r = 0,35$; $p = 0,016$) e com o diâmetro carotídeo ($r = 0,40$; $p = 0,005$) (Figura 7). Não houve associação entre os parâmetros vasculares analisados quanto ao sexo, etnia, peso, altura e IMC. Houve correlação positiva entre o peso corpóreo e o diâmetro da carótida ($r = 0,30$; $p = 0,038$) (Figura 8).

Tabela 3 – Correlação (r) e valor- p (p) das variáveis clínicas e antropométricas com os parâmetros vasculares

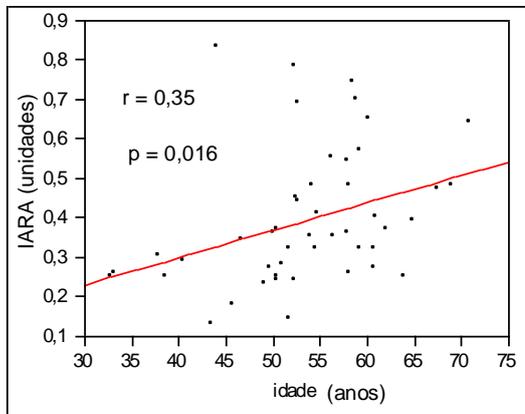
Variáveis	VOP		Diâmetro carótida		Distensão relativa carótida		Espessura íntima-Média		IARA	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Idade	0,53	<0,001	0,40	0,005	-0,13	0,360	0,21	0,176	0,35	0,016
Peso	-0,01	0,954	0,30	0,038	-0,15	0,309	-0,11	0,494	0,08	0,605
Altura	0,06	0,711	0,14	0,345	0,09	0,563	-0,21	0,169	0,02	0,888
IMC	-0,02	0,879	0,24	0,104	-0,20	0,182	0,04	0,780	0,08	0,578



$$\text{VOP} = 4,7173353 + 0,1426191 \text{ idade}$$

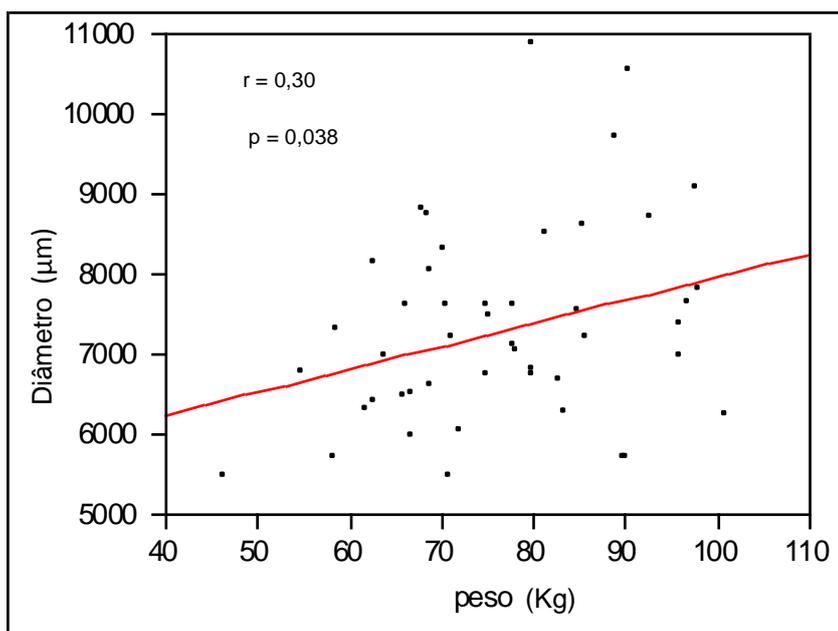


$$\text{Diâmetro} = 4237,7105 + 57,452468 \text{ idade}$$



$$\text{IARA} = 0,0241231 + 0,0069353 \text{ idade}$$

Figura 7 – Gráfico de dispersão com a reta ajustada (apresentada logo abaixo) entre a variável idade (anos) e as variáveis dos parâmetros vasculares



Diâmetro = 5101,4659 + 28,75233 peso

Figura 8 – Gráfico de dispersão com a reta ajustada (apresentada logo abaixo) entre peso e o diâmetro da carótida

4.3 Determinantes hemodinâmicos

4.3.1 Valores dos parâmetros hemodinâmicos

Como observado na Tabela 4, houve diferença entre os valores das medidas de pressão arterial obtidas pelos três métodos. A PAS tanto na medida de consultório quanto pelo método batimento a batimento (Finometer) foram significativamente superiores as obtidas durante o período de vigília na MAPA. A PAD, por sua vez, foi semelhante na vigília da MAPA e pelo Finometer e, ambas inferiores a do consultório. A PP foi maior no

consultório e menor na MAPA e ambas significativamente inferiores a PP pelo Finometer.

Tabela 4. Valores das medidas de pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e de pulso (PP) obtidas pela MAPA, batimento a batimento pelo Finometer e no consultório

Variável (mmHg)	PAS	PAD	PP
MAPA vigília	134 ± 15	83 ± 11	51 ± 7
MAPA sono	120 ± 18	70 ± 13	50 ± 9
FINOMETER	163 ± 25*	87 ± 14	74 ± 22*
Consultório	164 ± 28*	101 ± 16*#	63 ± 19*#

* p<0,01 vs MAPA vigília # p<0,01 vs Finometer

4.3.2. Correlação dos parâmetros vasculares com variáveis hemodinâmicas

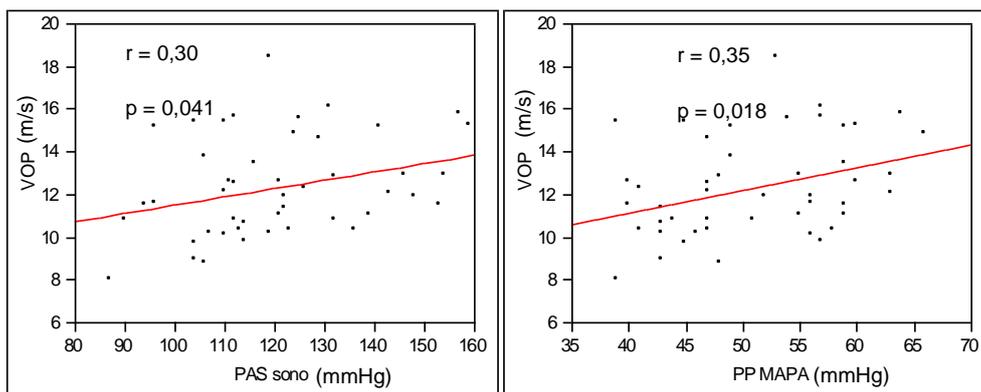
Houve correlação positiva de algumas variáveis hemodinâmicas com a VOP e com o diâmetro carotídeo como demonstrado na tabela 5. Não houve correlação das variáveis hemodinâmicas analisadas com o IARA, EIM e a distensão relativa da carótida.

Tabela 5 – Correlação (r) e valor-p (p) das variáveis hemodinâmicas com os parâmetros vasculares

Variáveis	VOP		Diâmetro carótida		Distensão relativa carótida		Espessura íntima-média		IARA	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
FC	0,05	0,752	0,11	0,450	-0,21	0,154	0,04	0,819	-0,27	0,065
PAS consult	0,04	0,792	0,23	0,116	-0,24	0,103	-0,05	0,753	0,12	0,398
PAD consult	-0,08	0,600	0,04	0,785	-0,12	0,427	-0,03	0,826	-0,05	0,715
PP consult	0,13	0,394	0,31	0,034	-0,25	0,082	-0,04	0,782	0,23	0,113
PAS MAPA vig	0,22	0,143	0,07	0,658	0,20	0,169	0,02	0,910	NA	
PAD MAPA vig	0,07	0,662	-0,05	0,725	0,21	0,156	-0,05	0,737	NA	
PP MAPA vig	0,35	0,018	0,21	0,148	0,09	0,541	0,12	0,451	NA	
PAS sono	0,30	0,041	0,016	0,271	0,09	0,550	-0,05	0,755	NA	
PAD sono	0,14	0,344	0,09	0,524	0,12	0,429	-0,08	0,613	NA	
PAS Finometer	0,25	0,092	0,35	0,015	0,17	0,253	-0,04	0,785	0,12	0,428
PAD Finometer	-0,01	0,937	0,16	0,292	0,16	0,274	0,03	0,856	-0,16	0,268
PP Finometer	0,34	0,023	0,34	0,019	0,10	0,508	-0,07	0,627	0,28	0,058

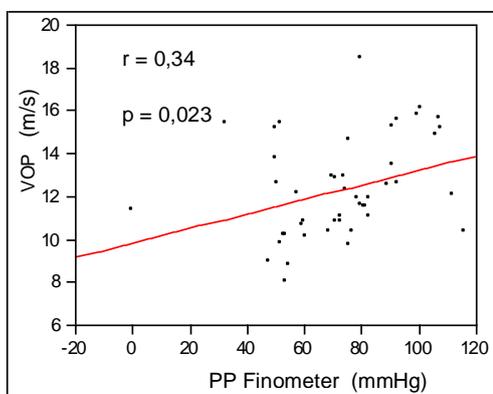
NA = Não aplicável

Houve correlação positiva da pressão arterial sistólica do sono ($r = 0,30$; $p = 0,041$), da PP na MAPA vigília ($r = 0,35$; $p = 0,018$) e da PP no Finometer ($r = 0,34$; $p = 0,023$) com a medida da VOP, como observado na figura 9.



$$\text{VOP} = 7,6449974 + 0,0390036 \text{ PAS sono}$$

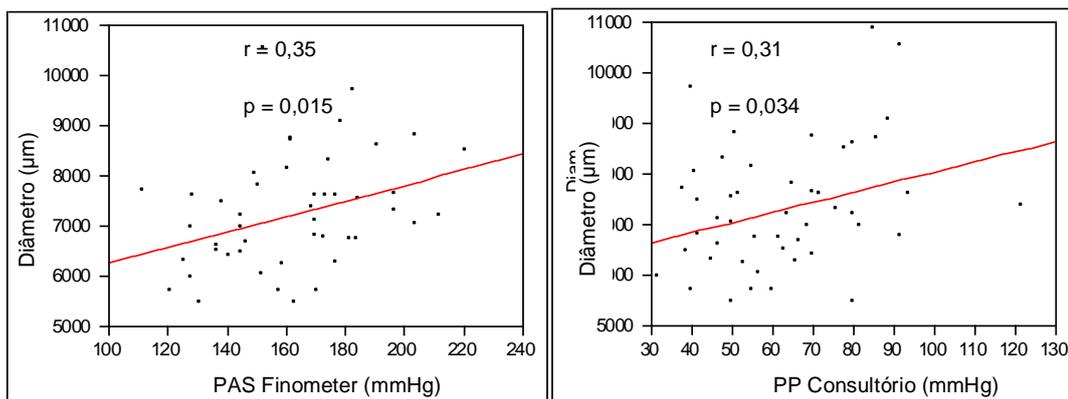
$$\text{VOP} = 6,9720313 + 0,1052879 \text{ PP MAPA}$$



$$\text{VOP} = 9,8752105 + 0,0337733 \text{ PP Finometer}$$

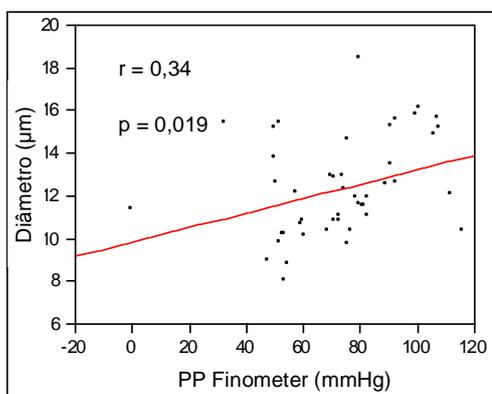
Figura 9 – Gráficos de dispersão com as retas ajustadas (apresentadas logo abaixo) entre variáveis hemodinâmicas e velocidade de onda de pulso (VOP)

Houve correlação positiva da pressão de pulso do Finometer ($r = 0,34$; $p = 0,019$) e a PP do consultório ($r = 0,31$; $p = 0,034$), além da PAS do Finometer ($r = 0,35$; $p = 0,015$) com o diâmetro carotídeo como observado na figura 10.



Diâmetro = $4722,1233 + 15,498589$ PAS fino

Diâmetro = $6052,0796 + 20,025915$ PP cons



Diam = $7072,9182 + 3,3339245$ PP Fino

Figura 10 – Gráficos de dispersão com as retas ajustadas (apresentadas logo abaixo) entre variáveis hemodinâmicas e o diâmetro da carótida

4.4 Determinantes laboratoriais

4.4.1 Valores dos parâmetros laboratoriais

A tabela 6 mostra os valores médios dos parâmetros laboratoriais obtidos em nossos pacientes. Observamos valores dentro da faixa de normalidade dos níveis séricos de creatinina, colesterol, triglicérides, LDL, HDL, hemoglobina e hematócrito. Os valores de glicemia de jejum (103,5 mg/dL [94,5 – 116,7]) estavam acima da faixa de normalidade, considerando-se que 31% dos pacientes eram diabéticos. Além disso, os valores de PCR também foram elevados (2.35 mg/dL [0.86-5.28]), caracterizando uma população de alto risco cardiovascular.

Tabela 6 – Média e mediana dos valores das variáveis laboratoriais

Variável	Valores*
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,2
Colesterol total (mg/dL)	203,5 ± 36,7
Triglicerídeos (mg/dL)	136,3 ± 61,6
LDL (mg/dL)	127,1 ± 33,6
HDL (mg/dL)	48,4 ± 14,7
Glicose (mg/dL)	103,5 [94,5 – 116,7]
Hemoglobina (g/dL)	14,2 ± 1,3
Hematócrito (g/dL)	42,4 ± 3,6
PCR (mg/dL)	2,35 [0,86 – 5,28]

* Valores apresentados em média ± desvio padrão ou mediana [percentis 25 – 75]

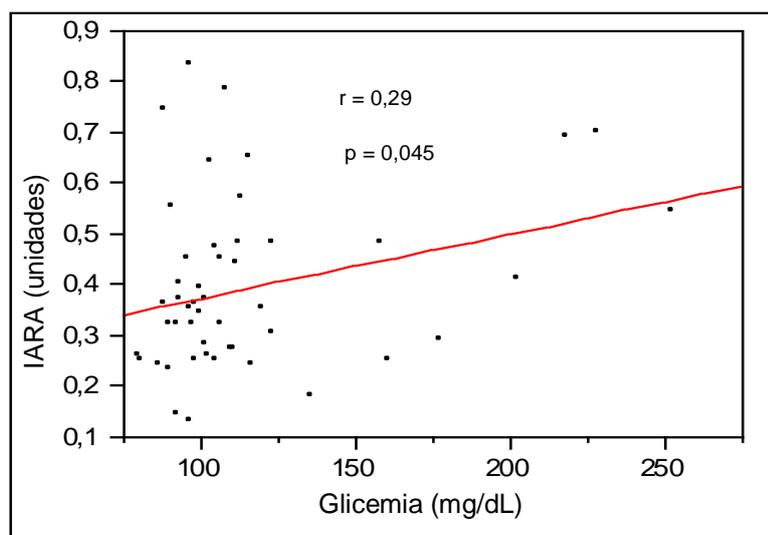
4.4.2 Correlação dos parâmetros vasculares com variáveis laboratoriais

Como observado na Tabela 7, houve correlação negativa entre os valores de glicemia e a distensão relativa de carótida ($r = -0,32$; $p = 0,026$) e positiva da hemoglobina com o diâmetro carotídeo ($r = 0,28$; $p = 0,049$). Não observamos nenhuma correlação significativa entre as variáveis laboratoriais e as medidas de VOP e EIM. O IARA foi significativamente relacionado aos

níveis de glicemia ($r = 0,29$; $p = 0,045$). Nas figuras 11 e 12, observamos as correlações significativas entre glicemia e IARA e, entre glicemia e distensão relativa de carótida, respectivamente.

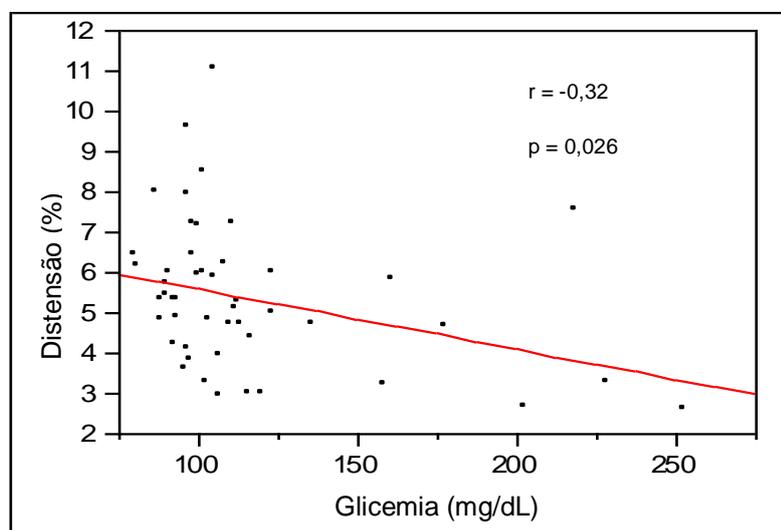
Tabela 7 – Correlação (r) e valor- p (p) entre as variáveis laboratoriais e os parâmetros vasculares

Variáveis	VOP		Diâmetro carótida		Distensão relativa carótida		Espessura íntima-média		IARA	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Colesterol	0,04	0,775	-0,15	0,293	0,12	0,423	0,17	0,262	0,05	0,717
HDL	0,02	0,875	0,52	0,723	0,29	0,845	0,16	0,307	0,10	0,514
LDL	-0,17	0,249	-0,25	0,091	-0,01	0,954	-0,16	0,286	0,02	0,877
Triglicérides	0,25	0,096	0,01	0,967	0,04	0,766	0,29	0,053	-0,38	0,796
Glicemia	-0,29	0,848	0,08	0,587	-0,32	0,026	0,06	0,699	0,29	0,045
Ht	-0,09	0,558	0,12	0,426	-0,14	0,329	-0,23	0,136	0,15	0,300
Hb	-0,07	0,625	0,28	0,049	0,13	0,371	0,01	0,977	-0,02	0,876
Creatinina	-0,07	0,638	0,14	0,350	0,18	0,226	-0,01	0,954	-,02	0,877



$$\text{IARA} = 0,2483089 + 0,001267 \text{ Glicemia}$$

Figura 11 – Gráfico de dispersão com a reta ajustada (apresentada logo abaixo) entre glicemia e IARA



$$\text{Distensibilidade} = 7,1235638 - 0,0149868 \text{ Glicemia}$$

Figura 12 – Gráfico de dispersão com a reta ajustada (apresentada logo abaixo) entre glicemia e distensão relativa da carótida

Corroborando com o dado acima, na figura 13 observamos que a distensão relativa carotídea foi significativamente menor em pacientes diabéticos ($4,52 \pm 1,86\%$) comparado a não diabéticos ($5,76 \pm 1,38\%$) ($p = 0,014$).

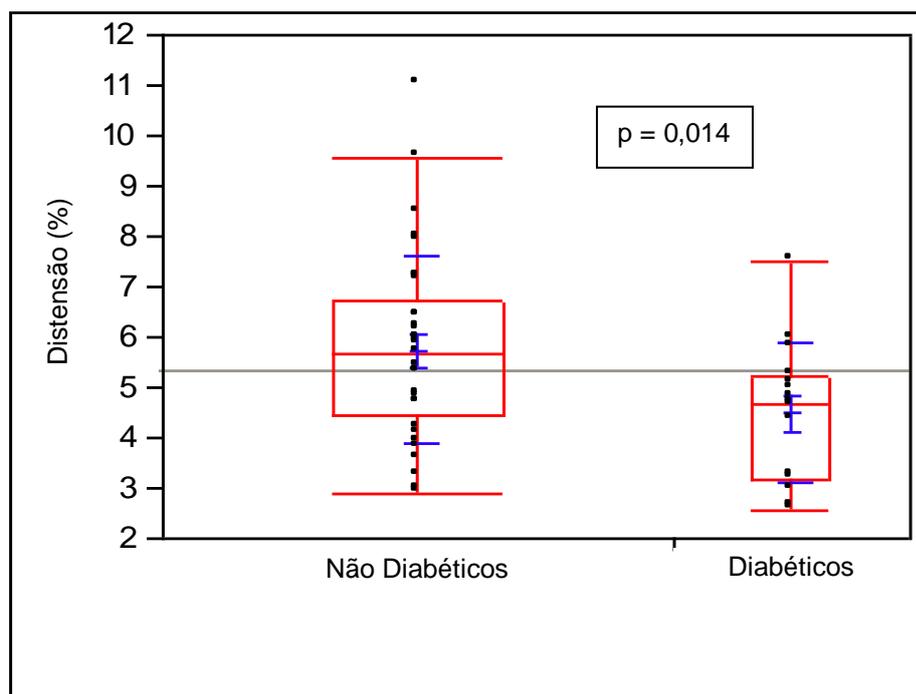
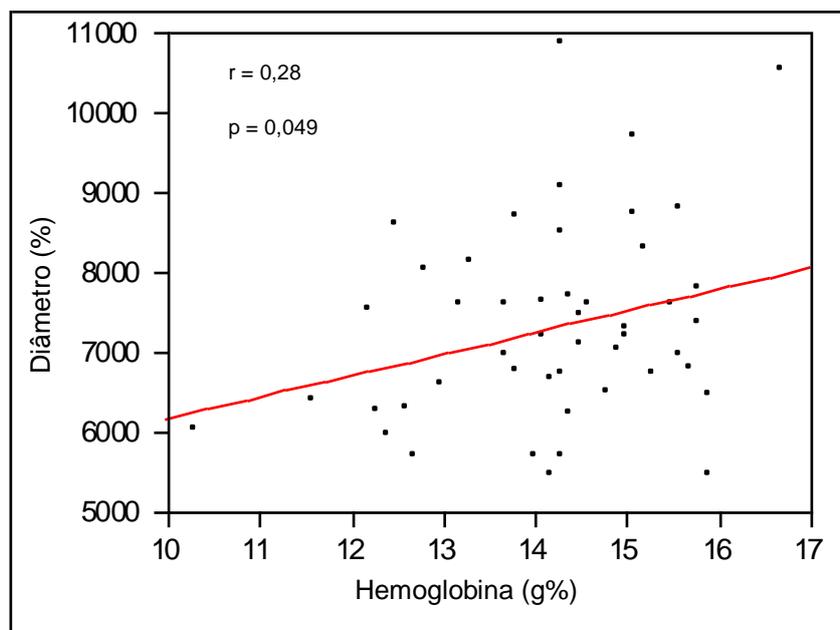


Figura 13 – Valores médios da distensão relativa da carótida em diabéticos e não diabéticos

Na figura 14, observamos que a hemoglobina mostrou correlação positiva com o diâmetro carotídeo ($r = 0,28$; $p = 0,049$).



$$\text{Diam} = 3485,6657 + 270,05217 \text{ HB}$$

Figura 14 – Gráfico de dispersão com a reta ajustada (apresentada logo abaixo) entre hemoglobina e diâmetro da carótida

4.5 Determinantes em lesões em órgãos-alvo

4.5.1 Valores dos parâmetros das lesões em órgãos-alvo

As lesões em órgãos-alvo foram avaliadas em coração e rins. As alterações cardíacas foram observadas pelo ecocardiograma enquanto que

a presença de disfunção renal foi baseada na diminuição do *clearance* de creatinina ou pela presença de microalbuminúria.

Os valores obtidos da análise ecocardiográfica estão demonstrados na tabela 8. O índice de massa ventricular esquerda pela superfície corpórea (iMVE) mostrou-se elevado tanto em homens como em mulheres, considerando-se os valores de referência adotados pela literatura⁶¹. O diâmetro aórtico (Ao) e a fração de ejeção (FE) estavam dentro da faixa de normalidade. Em relação ao diâmetro de átrio esquerdo (AE), os homens tiveram media mais elevada ($41,4 \pm 4,0$) enquanto as mulheres tiveram valor médio no limite superior da normalidade ($37,9 \pm 4,9$).

Tabela 8. Parâmetros ecocardiográficos estruturais e funcionais

Variável	Média ± Desvio-Padrão		VR	
	Masc	Fem		
iMVE (g/m ²)	124,2 ± 38,0	110,1 ± 32,0	< 115,0*	< 95,0**
AO (mm)	32,9 ± 3,0		22,0 - 36,0	
AE (mm)	41,4 ± 4,0	37,9 ± 4,9	< 40,0*	< 38,0**
FE (%)	77,0 ± 6,6		> 59,0 ± 0,1	

Os dados estão expressos em média ± desvio padrão. VR = valores referências (* para sexo masculino e ** para sexo feminino).

Não houve alteração da microalbuminúria no grupo estudado, com mediana de 10,8 mg/24h [4,75 – 22,0] (Figura 15), bem como nos níveis de creatinina com média de $0,9 \pm 0,2$ mg/dL e no clearance de creatinina com média de $95,7 \pm 28,2$ ml/min/1,73m² (Figura 16).

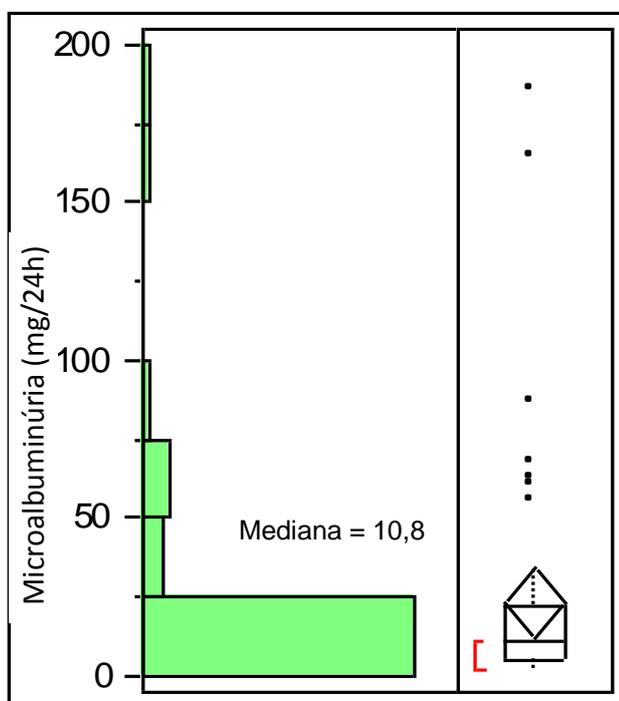


Figura 15 – Distribuição dos valores de microalbuminúria

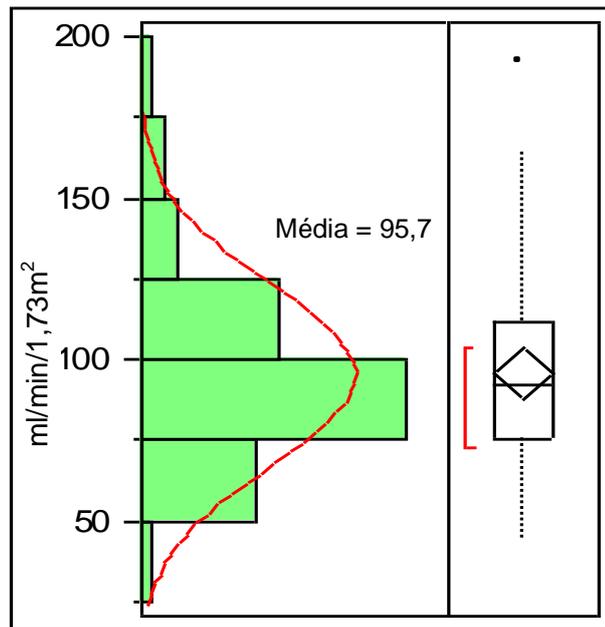


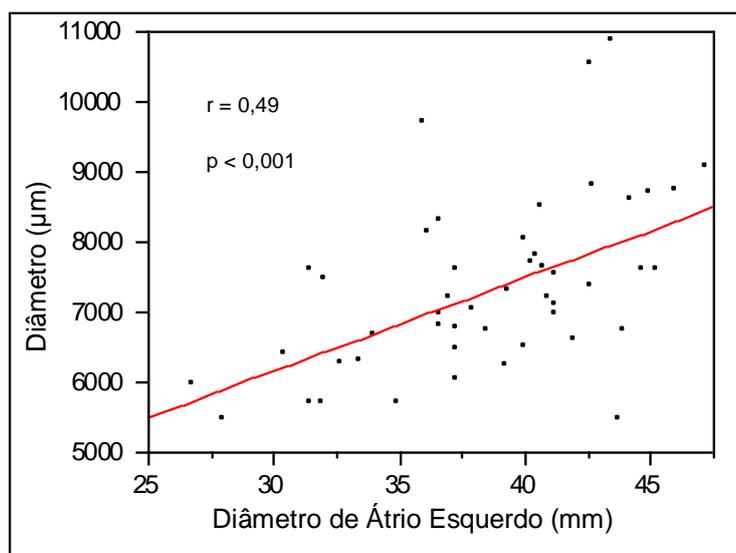
Figura 16 - Distribuição dos valores de clearance de creatinina

4.5.2 Correlação dos parâmetros vasculares com lesões em órgãos-alvo

Não houve correlação das variáveis de lesões em órgãos-alvo analisadas com a VOP, EIM e IARA (Tabela 9). O diâmetro do átrio esquerdo mostrou correlação positiva com o diâmetro carotídeo ($r = 0,28$, $p < 0,001$) e o Índice de Massa Ventricular Esquerdo (iMVE) mostrou correlação positiva com a distensão relativa da carótida ($r = 0,14$, $p = 0,009$). (Figuras 17 e 18)

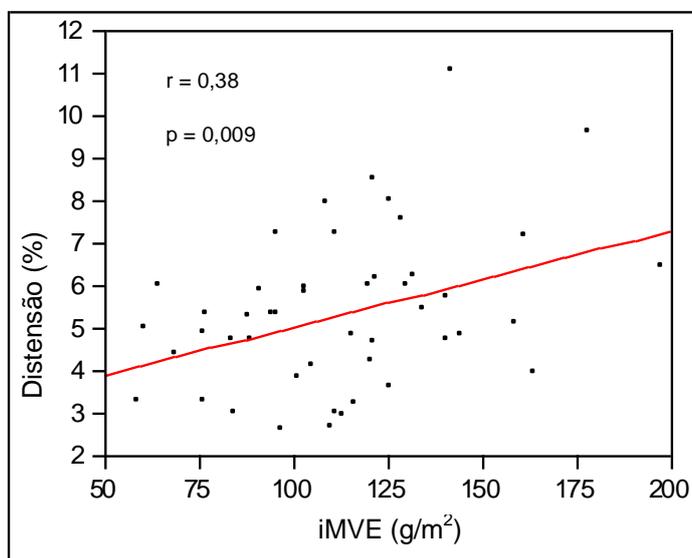
Tabela 9 – Correlação (r) e valor-p (p) entre as variáveis de lesão em órgãos-alvo com os parâmetros vasculares

Variáveis	VOP		Diâmetro carótida		Distensão relativa carotídea		Espessura íntima-média		IARA	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
iMVE	-0,08	0,577	0,15	0,319	0,38	0,009	-0,07	0,630	0,18	0,220
AO	0,01	0,984	0,23	0,116	0,17	0,249	-0,11	0,467	0,08	0,601
AE	-0,18	0,905	0,49	<0,001	0,04	0,771	0,12	0,426	0,22	0,137
FE	-0,21	0,164	0,26	0,076	-0,08	0,573	-0,07	0,643	-0,01	0,917
Creatinina	-0,07	0,638	0,14	0,350	0,18	0,226	-0,01	0,954	-0,02	0,877
Clearance de Creatinina	-0,19	0,212	0,05	0,716	-0,11	0,439	-0,06	0,687	-0,04	0,763
Microalbuminúria	0,18	0,241	0,09	0,524	0,02	0,882	0,07	0,643	0,10	0,478



$$\text{Diâmetro} = 2183,7849 + 133,04374 \text{ AE}$$

Figura 17 – Gráfico de dispersão com a reta ajustada (apresentada logo abaixo) entre o diâmetro da carótida e o diâmetro do átrio esquerdo



$$\text{Distensibilidade} = 2,7938815 + 0,0226132 \text{ iMVE}$$

Figura 18 – Gráfico de dispersão com a reta ajustada (apresentada logo abaixo) entre o Índice de Massa Ventricular Esquerda (iMVE) e distensão relativa da carótida

4.6 Determinantes dos parâmetros vasculares

4.6.1 - Fatores determinantes dos parâmetros vasculares

O único fator independente relacionado à VOP dentre os parâmetros clínicos, laboratoriais e hemodinâmicos em pacientes hipertensos estágio 3 foi a idade ($B = 0,134$; $p = 0,001$).

Em relação ao IARA, o fator independentemente relacionado foi a glicemia de jejum ($B = 0,001$; $p = 0,033$).

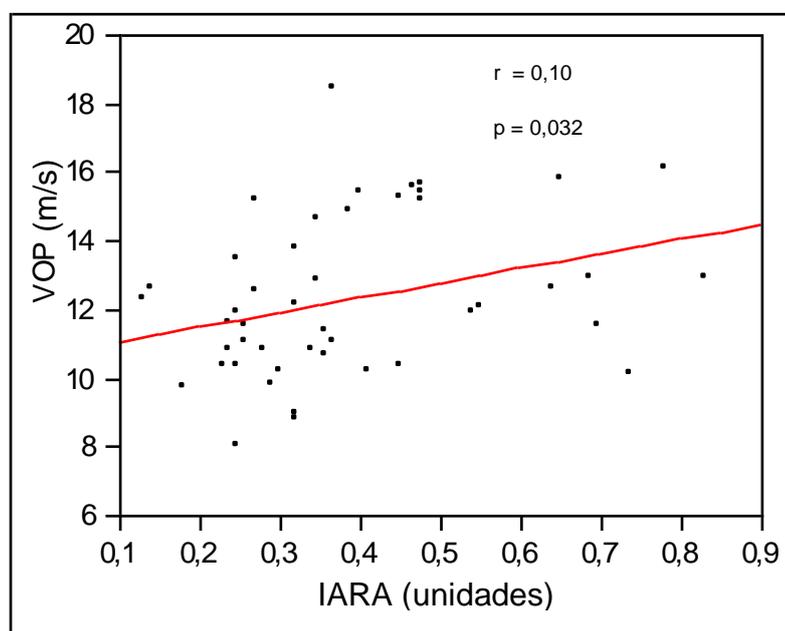
No que se refere aos parâmetros carotídeos, nenhuma variável analisada teve associação significativa com a EIM, enquanto a distensão de carótida foi relacionada de forma independente com o iMVE ($B = 0,190$; $p = 0,024$) e o diâmetro carotídeo com o diâmetro de átrio esquerdo ($B = 84,704$; $p = 0,018$). (Tabela 10)

Tabela 10 – Parâmetros estimados por regressão linear multivariada entre parâmetros vasculares e variáveis clínicas, laboratoriais e hemodinâmicas nos pacientes estudados

Variável	Parâmetro vascular		
	B	β	p
	IARA		
Idade	0,004	0,222	0,172
VOP	0,015	0,208	0,200
Glicemia	0,001	0,298	0,033
	VOP		
Idade	0,134	0,495	0,001
PP (Finometer)	0,006	0,047	0,762
PAS (sono)	0,029	0,229	0,120
	Distensão relativa de carótida		
Glicemia	-0,011	-0,247	0,081
iMVE	0,190	0,323	0,024
	Diâmetro carotídeo		
Idade	24,048	0,175	0,221
PAS (Finometer)	8,360	0,192	0,163
AE	84,704	0,358	0,018

4.6.2 - Correlação entre os parâmetros vasculares pelas diferentes metodologias

Conforme demonstrado na figura 19, houve correlação positiva entre VOP e IARA ($r = 0,10$; $p = 0,032$).



$$\text{VOP} = 10,670391 + 4,2945573 \text{ IARA}$$

Figura 19 – Gráfico de dispersão com a reta ajustada (apresentada logo abaixo) entre IARA e velocidade de onda de pulso

5. DISCUSSÃO

Nosso estudo apresenta vários dados novos e originais relacionados às propriedades arteriais em pacientes com hipertensão estágio 3, isto é, naqueles com hipertensão mais grave e com maior risco cardiovascular. Dentre estes vários achados, destacamos os mais relevantes para uma mais ampla discussão, quais sejam – (1) rigidez de aorta aumentada pela medida da VOP em pacientes hipertensos estágio 3, com valores médios semelhantes aos considerados marcadores de pior prognóstico cardiovascular de acordo com diferentes estudos populacionais, (2) correlação de um novo índice de rigidez arterial, o IARA, com a medida padrão ouro de rigidez aórtica (VOP), (3) correlação do índice de rigidez ambulatorial com níveis de glicemia em hipertensos estágio 3, (4) diminuição da distensibilidade carotídea em diabéticos, (5) correlação da alteração da distensibilidade arterial com a massa de ventrículo esquerdo e do tamanho do átrio esquerdo com o diâmetro da carótida, sugerindo um possível mecanismo fisiopatológico entre as alterações cardíacas e vasculares presente nestes pacientes.

Alterações da rigidez aórtica medida pela velocidade de onda de pulso

A rigidez aórtica tem sido associada com morbidade e mortalidade cardiovasculares em hipertensos⁷¹, em doentes renais crônicos em estágio final⁷², diabéticos⁷³, e na população em geral^{74,75}. Conseqüentemente, a medida da rigidez aórtica, avaliada pela VOP, tem sido proposta como um

fator de risco adicional na predição de doença cardiovascular, como no estudo de Boutouyrie e cols⁷¹ que identificaram um aumento na área sob a curva para a determinação de doença cardiovascular quando a VOP foi adicionada ao Escore de Risco de Framingham.

A última diretriz europeia para o diagnóstico e tratamento da hipertensão⁴⁷ sugere que a presença de valores de VOP > 12 m/s deve ser considerada como marcadora de lesão subclínica de órgãos-alvo e de maior risco cardiovascular. Recente publicação envolvendo 13 centros europeus e que incluiu dados de 11092 indivíduos normais e hipertensos mostrou valores de VOP de referência e, classificou-os de acordo com a faixa etária e os níveis de pressão arterial⁷⁶. Em nosso estudo com pacientes portadores de hipertensão arterial estágio 3, encontramos uma média de valores de 12,4 m/s sendo que metade dos pacientes apresentavam valores acima de 12 m/s, isto é, acima dos valores marcadores de pior prognóstico cardiovascular. No estudo de referência europeu, a média dos valores de VOP em pacientes de faixa etária semelhante e com hipertensão estágio 2 e 3 em conjunto foi de 10,5 m/s, e 50% tinham valores acima de 12 m/s. Provavelmente, por nosso grupo ser constituído apenas por pacientes com hipertensão estágio 3, a repercussão da hipertensão deve ser mais grave do que a observada no estudo europeu, o que justificaria a diferença dos valores médios da VOP entre os dois estudos. Cabe ressaltar que, em nosso estudo, aplicamos a mesma metodologia para avaliação da VOP usada na maioria dos estudos que se demonstrou ser a VOP um importante marcador

de risco cardiovascular em diferentes populações, assim como no estudo europeu de valores de referência.

Assim, a presença de uma elevada rigidez aórtica em hipertensos estágio 3, como evidenciado em nosso estudo, é a demonstração do grande impacto de níveis mais elevados de pressão arterial sobre os componentes estruturais e funcionais das grandes artérias. Além disso, demonstramos uma forte correlação entre VOP e idade nestes hipertensos, já bem caracterizada em outras populações^{77,78}, reforçando a associação prejudicial da hipertensão ao envelhecimento sobre as propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias. No mesmo estudo europeu, mencionado acima, há evidências importantes de que o envelhecimento piora as alterações da hipertensão sobre a rigidez arterial, de tal forma que os maiores valores de VOP são aqueles apresentados por pacientes com hipertensão estágio 2 e 3 acima dos 70 anos de idade⁷⁶.

Embora o único fator independentemente associado à rigidez aórtica medida pela VOP tenha sido a idade, outras correlações significativas foram observadas, e merecem comentário. As medidas de pressão no consultório não foram relacionadas a VOP, provavelmente porque a condição da doença hipertensiva no estágio mais grave é mais importante que os valores da pressão, mesmo porque estes pacientes estavam sob tratamento. No entanto, observamos correlações da VOP com PAS no sono, PP na MAPA e PP medida batimento a batimento pelo Finometer. O papel da PP na determinação das medidas da VOP tem sido relatado por outros autores, reforçando o impacto do componente pulsátil da pressão na fisiopatogenia

da agressão vascular pela hipertensão. Nossos dados estão de acordo com estudo envolvendo 600 pacientes com hipertensão resistente, onde os autores evidenciaram significativa correlação entre as medidas de PP, PAS na vigília e no sono com as medidas da VOP⁷⁹.

Avaliação das propriedades estruturais e funcionais da artéria carótida

Além da avaliação da rigidez arterial pela análise da velocidade de onda de pulso aórtica, outros parâmetros funcionais e estruturais de grandes artérias podem ser avaliados utilizando-se de medidas mais precisas por meio de métodos de imagem como ultrassom de alta resolução. Um destes métodos, que utiliza a conversão dos sinais de ultrassom para radiofrequência, na América Latina disponível apenas em nosso serviço, permite avaliar com maior precisão os parâmetros funcionais e também estruturais da artéria carótida, e conseqüentemente identificar alterações mais precoces relacionadas a hipertensão arterial. Devido à característica peculiar de nossa população, nossos dados farão parte de um registro internacional de valores de referência para medidas de EIM de carótida, a ser publicado ainda este ano.

Diversos estudos utilizando esta metodologia, denominada Wall Track System, incluindo alguns realizados em nossa Unidade, têm apresentado dados importantes sobre o impacto da hipertensão e outras doenças sobre as propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias. Em um destes

estudos, Bortolotto et al demonstraram que o envelhecimento aumenta a espessura íntima-média e o diâmetro da artéria carótida, que é predominantemente elástica, assim como da artéria radial, que é predominantemente muscular, mas apenas a carótida tem efeitos deletérios em sua função pelo envelhecimento, com redução da distensibilidade⁸⁰. A hipertensão arterial por sua vez diminui a distensibilidade de artérias elásticas como a carótida, mas não modifica a função de artérias musculares, como a radial, embora estas apresentem hipertrofia⁸¹. A distensibilidade da carótida diminui com a idade em populações de hipertensos independentemente da pressão. Em nosso estudo não observamos relação da distensão de carótida com valores de pressão ou mesmo com a idade, provavelmente por constituírem uma população de hipertensos mais graves. Observamos que a distensibilidade de carótida se correlacionou inversamente com os níveis de glicemia, e que foi menor entre os diabéticos. Este achado está de acordo com o encontrado em pacientes normotensos com diabetes, onde a distensibilidade de carótida estava significativamente reduzida, sem aumento da espessura íntima-média da carótida⁸². Mais ainda, em estudo envolvendo um maior número de indivíduos, comparando-se normotensos, hipertensos sem diabetes e hipertensos com diabetes tipo 2, a distensibilidade de carótida foi significativamente menor no grupo com diabetes⁸³, o que reforça os nossos achados, mesmo considerando um número menor de pacientes em nosso estudo. A principal alteração da função das grandes artérias nos diabéticos é o aumento da rigidez, enquanto que a principal alteração estrutural é o maior

espessamento da camada íntima-média da artéria carótida, encontradas em ambos os tipos 1 e 2 de diabetes.

Os mecanismos destas alterações estruturais e funcionais arteriais no diabetes incluem a resistência à insulina, o acúmulo de colágeno devido à glicação enzimática inadequada, disfunção endotelial e do sistema nervoso autônomo. Têm sido demonstrado que a hiperglicemia causa importantes alterações quantitativas e qualitativas na elastina e no colágeno de paredes de artérias centrais⁸⁴. Outro possível mecanismo que pode permitir elevação da rigidez arterial nos pacientes diabéticos é a glicação de proteínas e o aumento de produtos finais de glicação avançada. Esses produtos podem formar ligações de moléculas de colágeno na parede arterial, desta forma diminuindo a distensibilidade⁸⁴. Condições hiperglicêmicas podem promover acúmulo de colágeno devido a uma glicação não enzimática e conseqüentemente aumentar a rigidez de artérias centrais e periféricas⁸⁵. O aumento de rigidez arterial é marcador de risco cardiovascular em pacientes diabéticos⁷³ e a EIM de carótida aumentada está associada com doença arterial coronária e é preditora de eventos futuros de infarto do miocárdio silencioso e doença coronariana em diabéticos tipo 2⁸⁶. Enfim, ambas as alterações funcionais e estruturais parecem estar inter-relacionadas em pacientes diabéticos, como foi observado em um estudo⁸⁷ realizado em 225 indivíduos com diabetes tipo 2, onde a rigidez arterial avaliada pela análise da onda de pulso por tonometria de aplanção foi significativamente e independentemente relacionada à EIM da artéria carótida.

Ainda em relação às propriedades funcionais da carótida encontramos um dado controverso em nosso estudo que requer avaliação cuidadosa. Observamos uma correlação significativa e positiva da distensão relativa de carótida com a massa ventricular esquerda. Se considerássemos uma relação de causa-efeito poderíamos correr um risco de concluir que a hipertrofia ventricular esquerda seria relacionada à maior distensão da parede arterial, o que contradiz a maioria dos achados da literatura. É bem reconhecido que o aumento da rigidez arterial promove aumento do estresse sistólico, sobretudo em pacientes idosos, o que promoveria a hipertrofia do ventrículo esquerdo. Em um estudo que avaliou esta relação⁸⁸, os autores demonstraram, em pacientes hipertensos, que a massa de ventrículo esquerdo foi inversamente relacionada a distensibilidade da carótida medida por ultrassom, sugerindo que estas alterações ocorrem em paralelo, e que a diminuição da distensão teria impacto na ocorrência da hipertrofia e remodelamento ventricular. Em nossa opinião, a correlação positiva observada em nosso estudo não deve ser considerada uma correlação de causa-efeito, e pode ser interpretada como um possível mecanismo de adaptação. Assim, a presença de hipertrofia ventricular esquerda significaria um mecanismo de adaptação ao maior estresse provocado por uma redução da rigidez arterial, de tal forma que aqueles que desenvolvem maior massa ventricular compensam do estresse na parede do ventrículo. Outra possibilidade seria que uma maior distensão pulsátil teria um efeito de maior estresse sobre o miocárdio, consequentemente estimulando maior hipertrofia em hipertensos estágio 3 onde o componente sistólico seria o responsável

por esta resposta não concordante, pois o impacto do tratamento verificado foi que grande parte destes hipertensos controlou com duas classes de anti-hipertensivos e, talvez o uso prévio destas drogas possa explicar tal efeito⁸⁹. A hipertrofia ventricular esquerda pode ocorrer em paralelo com a hipertrofia do vaso, que também teria um efeito compensatório sobre a rigidez arterial, o que tornaria a distensão menor. No entanto, a não presença de maior espessura íntima-média de carótida em nossos pacientes não reforça essa hipótese.

Além dos parâmetros funcionais da carótida, analisamos os parâmetros estruturais. Um destes parâmetros, a medida da espessura íntima-medial, é considerado um importante marcador de doença aterosclerótica subclínica, além de ser um marcador de prognóstico cardiovascular. Pelo fato de ser um método não invasivo e de relativa facilidade de execução, tem sido bastante difundido na prática clínica e recomendado por diferentes diretrizes. As Diretrizes Europeias de Hipertensão⁴⁷, por exemplo, consideram valores acima de 0,900 mm como determinante de lesão de órgãos-alvo em hipertensão. Porém, a grande variabilidade intra e inter-observador gera limitação importante para definição de parâmetros considerados anormais. Alguns centros, como a Unidade de Hipertensão do InCor, têm utilizado uma metodologia onde as imagens de ultrassom são convertidas em radiofrequência, permitindo a medida dos movimentos das paredes de grandes artérias superficiais a partir da localização pelo modo B da ecografia vascular convencional. Com isso, o método tornou-se mais preciso possibilitando a identificação das mínimas

alterações da espessura da parede vascular. Um exemplo desta maior precisão é a identificação de alteração da espessura íntima-média da carótida em pacientes com apnéia do sono, independente de outros fatores de risco, avaliada em nosso laboratório, que só foi possível pela utilização desta metodologia por radiofrequência⁹⁰. Em nosso estudo, 12,5% dos pacientes apresentavam espessura íntima-média acima de 0,900 mm, e a média geral ficou dentro da variação observada em um estudo com indivíduos sem doença cardiovascular realizado em nosso departamento e ainda não publicado.

Outro parâmetro analisado pela ultrassonografia de carótida foi o diâmetro diastólico do vaso. Em um estudo realizado para avaliar os diferentes determinantes da rigidez aórtica e de carótida⁸³, em uma população europeia, os autores estudaram 94 indivíduos normotensos com a mesma metodologia que utilizamos em nosso estudo, e obtiveram medidas do diâmetro carotídeo. A média de valores do diâmetro interno diastólico para indivíduos com média de idade de 53 anos, foi 6700 µm, enquanto a média de nossa população foi de 7318 µm com idade equivalente. Numa coorte de 3337 indivíduos⁹¹, também com idade média maior que a do nosso estudo, incluindo 74% de hipertensos, a média de diâmetro diastólico da artéria carótida usando ultrassonografia sem a análise de radiofrequência foi 6300 µm, também abaixo dos valores observados em nosso estudo. Portanto, pode-se sugerir que pacientes com hipertensão arterial estágio 3 apresentam um diâmetro de carótida maior que outras populações de pacientes hipertensos. Ainda em relação ao diâmetro da carótida, em nosso

estudo observamos uma correlação positiva com o diâmetro do átrio esquerdo. Alguns estudos^{92,93} relacionaram a rigidez aórtica e a pressão aórtica central com o aumento do átrio esquerdo, porém nenhum deles ao diâmetro carotídeo. Cuspidi C et al⁹⁴ demonstraram em hipertensos não tratados que o espessamento média-íntima foi preditor independente da dimensão atrial esquerda, enquanto Lantelme et al⁹⁵ encontraram em hipertensos tratados uma associação significativa entre o diâmetro do átrio esquerdo e rigidez arterial avaliada pela VOP, sugerindo uma possível ligação fisiopatológica entre rigidez arterial, fibrilação atrial e acidente vascular encefálico. Nossos dados demonstram uma resposta de alteração estrutural do vaso e cardíaca acopladas. Por se tratar de um grupo de hipertensos mais graves, a explicação provável é que a presença deste componente pulsátil mais exacerbado sobre os vasos e coração geraria o remodelamento vascular e cardíaco, sugerindo uma possível relação causa-efeito. O dado encontrado sugere mais um potencial marcador de risco cardiovascular.

Índice ambulatorial de rigidez arterial (IARA)

A relação linear entre os valores de pressão sistólica e diastólica obtidos em 24 horas pela MAPA têm sido correlacionado com vários parâmetros clínicos, incluindo propriedades funcionais arteriais. A medida desta relação, mostrou estar associada com síndrome metabólica⁹⁶, sinais

precoces de dano renal⁹⁷ e outras lesões em órgãos-alvo⁹⁸. Estudos têm demonstrado o valor desta associação como preditor de risco de AVE (Acidente Vascular Encefálico) e morte cardiovascular, mas não de morte cardíaca⁹⁹⁻¹⁰¹. A partir destas observações, o cálculo desta relação matemática entre as medidas da PAD e PAS obtidas pela MAPA, têm sido proposto como uma medida ambulatorial da rigidez arterial preditora de eventos cardiovasculares, principalmente AVE, como recentemente demonstrado em duas metanálises^{102,103}.

Estudos têm demonstrado correlação do IARA com outros índices de rigidez arterial¹⁰⁴⁻¹⁰⁶, principalmente com medidas da VOP, considerado o método padrão-ouro da avaliação da rigidez arterial, por suas fortes evidências clínicas, como mencionado anteriormente. Em um destes estudos Gómez-Marcos et al¹⁰⁷ avaliaram 258 hipertensos pelo IARA e VOP bem como suas correlações com lesões em órgãos-alvo e demonstraram após ajuste para idade, sexo e frequência cardíaca que as variáveis que melhor se associaram com a variabilidade da EIM, VOP e ITB foram o IARA e o IARA-vigília. Porém, estudos em crianças e adolescentes não confirmaram esta correlação¹⁰⁸. Em nosso estudo, o primeiro realizado exclusivamente em hipertensos estágio 3, observamos uma correlação positiva entre os valores deste índice obtido pelo cálculo matemático de medidas obtidas com a MAPA, e as medidas de VOP carótido-femural. No entanto, em estudo realizado com hipertensos resistentes¹⁰⁹, que incluiu pacientes com hipertensão estágio 3, os autores não encontraram correlação significativa entre o IARA e as medidas de VOP, sendo a PP da MAPA de 24 horas o

principal determinante da VOP. Talvez o fato de nossos pacientes apresentarem um nível de pressão na MAPA mais controlado do que os pacientes do estudo citado, explique os resultados conflitantes, visto que nossos pacientes não preenchem os critérios para definição de hipertensão resistente. Além disso, os pacientes avaliados foram previamente tratados com anti-hipertensivos, isto também pode justificar tal fato, como avaliado no estudo de Matsui Y et al¹¹⁰, onde os autores concluem que o uso dessas drogas podem interferir nos resultados dessa metodologia.

Nossos dados reforçam a possível relação entre o comportamento circadiano da pressão arterial e as medidas funcionais das grandes artérias. Assim, o IARA poderia ser utilizado como um parâmetro indireto de propriedade funcional das grandes artérias. Outro dado interessante de nosso estudo foi o achado de uma relação fortemente positiva entre o IARA e os níveis de glicemia, sugerindo um efeito do diabetes sobre as propriedades hemodinâmicas arteriais que estão relacionadas a este índice. Essa hipótese pode ser reforçada pelos achados do estudo de Gomez-Marcos e cols¹¹¹, que demonstraram um IARA mais elevado em pacientes portadores de diabetes tipo 2 quando comparados aos não diabéticos.

6. LIMITAÇÕES

Uma das limitações de nosso estudo é o número reduzido de pacientes se comparado com estudos maiores que envolviam a população geral de hipertensos. No entanto, as características de uma condição clínica mais grave de hipertensão permitiu análise adequada dos parâmetros vasculares, considerando ser este o único estudo feito exclusivamente com portadores de hipertensão estágio 3.

Outra limitação está relacionada ao tratamento prévio dos pacientes e o possível efeito deste tratamento sobre as propriedades analisadas. Para evitar a possível influência dos fármacos utilizados previamente, estabelecemos um período padronizado de tratamento por um mês antes de realizarmos os procedimentos. Esta estratégia não retira os possíveis efeitos de tratamentos prévios, mas normatiza a avaliação com um mês após o mesmo tipo de terapêutica.

Outro fator que poderia interferir nos resultados seria o tempo de hipertensão arterial diferente entre os pacientes, que pode ter influência no grau de lesão vascular ou dos demais órgãos alvo. Como os pacientes foram selecionados a partir de um ambulatório assistencial de hospital terciário de referência, fica difícil a uniformização de um mesmo tempo de doença a ser analisado.

7. CONCLUSÕES

- 1) Os pacientes com hipertensão arterial estágio 3 apresentam aumento de rigidez aórtica avaliada pela medida da velocidade de onda de pulso.
- 2) Os principais determinantes independentes da rigidez aórtica em hipertensos estágio 3 foram a idade e glicemia.
- 3) A capacidade funcional da artéria carótida foi menor em pacientes com hipertensão estágio 3 e diabetes.
- 4) Em relação às lesões em órgãos alvo, observou-se correlação significativa entre a massa ventricular esquerda e a capacidade funcional da artéria carótida, e entre as dimensões de átrio esquerdo e o diâmetro da carótida, sugerindo um mecanismo fisiopatológico comum entre as alterações cardíacas e vasculares nestes pacientes.
- 5) O índice ambulatorial de rigidez arterial obtido pela MAPA correlacionou-se significativamente com as medidas da VOP em pacientes com hipertensão arterial estágio 3.

Paciente	Sexo	Etnia	Idade	Peso	Altura	IMC	DM	Tabagismo	PAS (Finometer)	PAD (Finometer)
AG	F	B	56.3	85.5	1.55	35.6	0	EX	191	79
AAS	F	B	50.5	72.25	1.58	28.9	0	0	152	92
ABS	M	B	64.1	68	1.65	25.0	0	0	204	113
ACPS	M	B	38.7	96	1.69	33.6	1	EX	169	86
ACS	F	B	58.6	64.1	1.46	30.1	0	0	145	84
CVB	M	B	44.1	80.1	1.7	27.7	0	EX	170	95.8
CC	F	B	54.1	63	1.58	25.2	0	1	141	70
CPG	F	NB	58.3	89	1.56	36.6	0	0	183	101
DBP	M	B	60.2	98	1.7	33.9	1	0	179	79
EMS	F	NB	58.2	81.6	1.58	32.7	1	0	220.5	113
EMF	F	NB	58.9	78	1.6	30.5	1	0	170	89
EMS	M	B	60.9	71.2	1.68	25.2	0	EX	162.9	73.3
EFL	F	B	59.3	85	1.4	43.4	0	1	185	100
FATS	F	B	38.0	67	1.6	26.2	1	0	128	75
GSS	F	B	50.1	66	1.48	30.1	0	0	145	85.4
IF	F	NB	69.0	97	1.59	38.4	1	EX	197	89
IM	F	B	50.5	58.8	1.5	26.1	0	0	197	81
IAO	F	B	49.3	98.1	1.66	35.6	0	0	151	82
JAL	M	B	58.1	80	1.63	30.1	0	EX
JAO	M	NB	51.9	96	1.75	31.3	0	EX	128	73
JCMS	M	B	50.6	75.2	1.65	27.6	0	EX	182	99
JNMS	M	NB	58.1	90.6	1.72	30.6	1	0	153	74
JAS	M	B	33.3	70.6	1.55	29.4	0	0	175	102
JASS	M	B	70.9	68.6	1.71	23.5	1	EX	162	69
LNR	F	B	43.5	78.3	1.53	33.4	0	0	204	129
LSRF	F	B	67.5	80	1.62	30.5	0	0	184	91
LCS	F	B	49.8	58.5	1.51	25.7	0	0	121	71
MAPC	F	B	52.4	83.6	1.69	29.3	0	0	177	76
MAMM	F	B	54.8	69	1.56	28.4	1	EX	137	83
MBJM	F	NB	61.1	77.3	1.45	36.8	0	EX	112	60
MFLLR	F	B	51.9	62	1.58	24.8	0	0	126	75
MLS	F	NB	54.3	75.3	1.62	28.7	1	1	139	106
MHP	F	B	51.1	90	1.61	34.7	0	EX	158	85
MJBTS	F	B	59.4	75	1.57	30.4	0	EX	129	71
MJS	F	B	52.7	67	1.5	29.8	1	1	137	67
MLC	F	NB	50.9	66.3	1.52	28.7	0	EX	174	97
MRS	F	NB	56.6	70.8	1.56	29.1	0	0	177	101
MSOF	F	B	64.9	71.4	1.56	29.3	0	0	212	106
MZS	F	B	60.8	85.8	1.62	32.7	0	EX	145	95
PMB	F	B	32.9	46.5	1.57	18.9	0	0	131	77
PMM	M	B	62.2	63	1.7	21.8	0	EX	161	81
SPS	M	B	46.7	78	1.65	28.7	0	0	170	99
SRFB	F	NB	52.7	93	1.5	41.3	1	0	162	80
VVP	M	B	52.4	83	1.7	28.7	1	0	147	67
VMSF	F	B	52.5	55	1.5	24.4	0	0	173	82
WSF	F	NB	45.8	90.3	1.6	35.3	1	1	171	95
ZSL	F	B	40.5	101	1.6	39.5	1	0	159	107
ZAS	F	B	54.7	69	1.61	26.6	0	0	150	102

Paciente	PP (Finometer)	PAS (Consultório)	PAD (Consultório)	PP (Consultório)	FC	VOP	Diâm carótida
AG	112	188	108	80	56	12.02	8600
AAS	60	144	87	57	61	10.8	6001.5
ABS	91	152	101	51	58	13.44	8797.5
ACPS	83	221	99	122	88	11.88	7342
ACS	61	189	120	69	45	10.08	6955
CVB	74.2	113	71	42	74	12.89	6785
CC	71	200	130	70	71	12.8	6376
CPG	82	140	100	40	88	11.51	9679
DBP	100	151	62	89	82	15.75	9036
EMS	107.5	183	105	78	64	15.62	8489
EMF	81	212	118	94	83	11.47	7597.5
EMS	89.6	200	120	80	76	12.48	5457
EFL	85	140	90	50	83	...	7528.5
FATS	53	125	93	32	86	10.18	5941
GSS	59.6	120	81	39	64	10.65	6448
IF	108	170	100	70	89	15.17	7613.5
IM	116	180	104	76	72	10.33	7267.5
IAO	69	185	120	65	92	10.31	7795
JAL	...	205	120	85	46	11.3	10841
JAO	55	190	108	82	108	8.77	6941.5
JCMS	83	130	74	56	68	11.02	6713
JNMS	79	194	102	92	84	11.87	10515
JAS	73	138	90	48	64	11.03	8276
JASS	93	170	100	70	60	12.55	8732
LNR	75	140	90	50	68	12.27	7026
LSRF	93	200	138	62	90	15.51	6730
LCS	50	155	100	55	89	15.11	5693.5
MAPC	101	161	95	66	54	16.1	6256
MAMM	54	131	84	47	60	10.2	6567.5
MBJM	52	120	82	38	77	15.35	7692
MFLLR	51	134	89	45	85	12.61	6267.5
MLS	33	140	98	42	76	15.38	7450
MHP	73	190	130	60	76	10.76	5670
MJBTS	58	177	105	72	86	12.1	7585.5
MJS	70	162	99	63	70	12.92	6467
MLC	77	198	126	72	68	10.33	7597
MRS	76	158	106	52	72	14.6	7574
MSOF	106	190	110	80	60	14.86	7192
MZS	50	165	101	64	88	13.72	7168.5
PMB	54	130	80	50	63	8	5460
PMM	80	150	95	55	90	18.4	8102.5
SPS	71	174	127	47	87	10.8	7080.5
SRFB	82	188	102	86	80	...	8682
VVP	80	152	85	67	87	11.56	6645
VMSF	91	186	94	92	60	15.22	6746
WSF	76	140	100	40	84	9.72	5694
ZSL	52	152	99	53	84	9.78	6213
ZAS	48	141	100	41	64	8.92	8011.5

Paciente	Dist carótida	EIM	LDL	HDL	TG	COL	HB	HT	Glicemia	Creatinina	Clearance Creatinina
AG	6	0.68	158	68	81	242	12.5	38	91	0.7	120.7
AAS	7.95	0.75	132	47	60	191	10.3	32	87	1.19	64.1
ABS	11.05	1.28	124	32	185	193	15.6	34	105	1.2	59.7
ACPS	5.8	0.77	92	39	309	193	15.8	45	161	1.33	101.5
ACS	5.3	0.69	105	64	86	186	13.7	42	89	1.03	59.8
CVB	9.6	0.64	147	37	123	209	15.7	49	97	1	106.6
CC	3	0.88	183	34	318	281	11.6	44	120	0.85	75.1
CPG	3.25	...	140	65	126	230	15.1	47	103	0.94	91.4
DBP	3	0.85	148	38	166	219	14.3	43	116	0.9	120.7
EMS	3.2	0.72	169	50	113	242	14.3	43	159	0.9	87.6
EMF	3.25	0.86	163	48	122	235	13.7	44	229	0.79	94.5
EMS	7.2	0.65	182	39	201	261	15.9	48	111	0.9	86.9
EFL	4.7	0.94	87	39	127	151	12.2	38	114	0.84	96.4
FATS	4.95	...	135	39	148	204	12.4	36	124	0.72	112.0
GSS	7.2	0.76	197	50	109	269	15.9	46	99	0.7	100.0
IF	5.95	0.47	74	45	152	149	14.1	43	124	1.08	75.3
IM	6.15	0.68	117	67	48	194	15	44	81	0.81	76.7
IAO	5.7	0.76	159	39	154	229	15.8	46	90	0.7	150.1
JAL	4.8	0.64	71	41	78	128	14.3	41	89	1.37	66.4
JAO	5.4	...	139	52	43	200	15.6	46	90	1.25	93.9
JCMS	8.5	0.72	149	38	144	216	15.3	45	102	0.7	133.4
JNMS	2.6	0.7	106	36	165	175	16.7	47	253	0.81	127.2
JAS	6.4	0.65	132	45	180	213	15.2	45	80	1.2	87.2
JASS	4.8	0.68	149	48	117	220	15.1	44	104	0.8	82.3
LNR	4.1	0.53	102	37	103	160	14.9	44	97	0.8	111.5
LSRF	5.85	0.71	93	63	106	177	14.3	45.8	105	0.8	85.6
LCS	4.7	0.79	116	57	58	185	14.3	41	110	0.8	77.8
MAPC	6.2	0.56	147	55	111	224	12.3	38	109	0.77	112.2
MAMM	2.65	0.71	125	43	123	193	13	42	203	1.58	43.9
MBJM	5.3	1.03	94	45	226	184	14.4	44	94	0.82	87.8
MFLLR	5.3	0.71	147	54	97	220	12.6	37	93	0.69	93.5
MLS	5.25	0.81	109	32	155	172	14.5	44	113	0.9	84.6
MHP	6	0.63	125	45	209	212	12.7	38	102	0.81	116.6
MJBTS	2.9	0.87	93	37	223	175	14.6	43	107	0.79	90.3
MJS	7.55	0.9	125	53	231	224	14.8	43	219	1.11	62.2
MLC	3.6	0.78	105	89	59	206	15.5	45	96	0.7	99.6
MRS	7.9	1.22	50	109	200	302	13.2	41	97	1.11	62.8
MSOF	5.9	1.06	143	47	88	208	15	43	100	0.61	103.8
MZS	3.8	0.71	89	34	111	145	14.1	44	98	0.7	114.6
PMB	6.4	0.75	99	48	90	165	14.2	42	99	0.84	70.0
PMM	4.85	0.74	124	52	215	219	13.3	37	94	1.03	66.1
SPS	7.15	0.67	109	35	129	170	14.5	45	100	1.09	92.7
SRFB	5.1	0.96	94	50	107	165	13.8	41	112	0.5	191.6
VVP	4.35	0.87	86	38	144	153	14.2	40	117	1.02	99.0
VMSF	3.9	0.71	144	53	72	211	13.8	41	107	0.78	72.9
WSF	4.7	0.71	192	36	111	250	14	41	136	0.76	132.1
ZSL	4.65	0.82	175	43	141	176	14.4	44	178	0.72	164.8
ZAS	4.2	0.71	158	67	77	240	12.8	39	93	0.78	89.1

Paciente	PCR	Diâmetro Ao	Diâmetro AE	MVE	iMVE	Fração de Ejeção	Microalbuminúria	IARA
AG	5.23	29.3	44.3	224.68	120.59	71.74	34.37	0.55
AAS	10.9	34	37.3	215.02	125.72	68.29	59.9	0.24
ABS	1.67	39	42.8	248.86	142.26	73.99	55	0.25
ACPS	1.5	35.2	42.7	212.9	103.74	69.44	3.8	0.25
ACS	...	30.7	36.7	148.97	96	84.52	2.69	0.74
CVB	1.65	36.7	36.7	342.15	178.54	75.59	10	0.83
CC	2.67	38.5	30.5	182.62	111.28	69.2	8.2	0.35
CPG	7.3	32	36	144.48	76.69	78.18	6.11	0.26
DBP	1.69	34.5	47.3	178.35	84.8	79.26	185	0.65
EMS	0.73	28.7	40.7	213.9	116.47	72.66	13.9	0.48
EMF	6.61	32.7	44.7	107.09	59.15	77.42	15.5	0.7
EMS	0.15	33.3	43.8	198.71	111.42	77.27	62	0.27
EFL	7.35	31.3	41.3	240.66	141.1	85.98	13.4	0.57
FATS	0.57	25.7	26.8	103.98	61.09	69.71	6.2	0.3
GSS	0.16	30	37.3	153.06	95.88	82.74	2.3	0.36
IF	3.88	38.3	40.8	258.65	130.6	67.96	12.35	0.48
IM	0.17	33.2	39.4	189.76	121.94	72.99	17.5	0.25
IAO	0.15	33	40.5	288.24	140.82	75.61	11.3	0.23
JAL	0.33	39.7	43.5	216.51	116.23	99.98	12.7	0.36
JAO	0.87	34.5	41.3	283.66	134.44	84.39	2.9	0.32
JCMS	1.89	34	44	222.36	121.66	77.29	86.3	0.37
JNMS	0.15	33.3	42.7	198.39	96.91	79.26	9.3	0.54
JAS	2.65	28.6	36.7	336.44	197.59	82.16	23.2	0.26
JASS	1.82	40.7	46	260.29	144.82	76.76	8.9	0.64
LNR	21.1	32	38	185.32	105.22	82.81	15.7	0.13
LSRF	1.01	30.3	38.5	170.06	91.75	80.69	6.3	0.47
LCS	5.42	32	31.5	137.09	89.16	79	6.5	0.27
MAPC	3.59	37.3	32.7	250.47	131.89	70.82	2.1	0.78
MAMM	2.38	33.8	42	184.78	110.05	66.39	66.7	0.41
MBJM	3.76	33.3	40.3	158.02	94.42	75.71	2.1	0.4
MFLLR	0.65	31.8	33.5	125.47	77.02	73.55	6.5	0.14
MLS	0.83	32.1	32.1	159.81	88.65	77.25	4.9	0.48
MHP	6.53	30.9	35	128.53	64.92	75.09	17.2	0.28
MJBTS	0.89	30.7	45.3	197.96	113.38	80.32	2.1	0.32
MJS	2.33	28.7	40	206.14	128.95	73.17	10.4	0.69
MLC	1.46	28	31.5	204.42	126.1	81.66	22.17	0.45
MRS	9.19	33.3	37.3	187.06	109.15	82.39	4.7	0.35
MSOF	2.98	26	41	179.32	103.43	70.28	27.4	0.39
MZS	0.42	31.6	37	192.14	101.85	79.53	2.6	0.32
PMB	89.96	3.4	0.25
PMM	27.1	33.8	36.2	132.86	76.83	75.55	21.4	0.37
SPS	18.5	38	41.3	290.42	161.32	71.85	14.2	0.34
SRFB	2.95	32.3	45	301.38	158.78	72.47	12.4	0.44
VVP	0.89	32.5	34	131.2	68.89	66.44	28.43	0.24
VMSF	4.7	30.9	37.3	250	164	80.83	72	0.45
WSF	2.59	32	32	161.59	83.81	83.75	2.2	0.18
ZSL	2.85	34.7	39.3	248.35	121.35	70.37	5.8	0.29
ZAS	6.65	38.3	40	207.91	120.91	84.11	2.3	0.32

Paziente	PAS (MAPA) vigilia	PAD (MAPA) vigilia	PAS sono	PAD sono	PP (MAPA) sono	PP (MAPA) vigilia
AG	136	73	143	75	68	63
AAS	110	66	112	68	44	44
ABS	143	84	116	64	52	59
ACPS	170	118	148	99	49	52
ACS	125	69	110	59	51	56
CVB	165	102	146	91	55	63
CC	140	92	132	83	49	48
CPG	109	69	94	61	33	40
DBP	163	99	157	97	60	64
EMS	144	87	112	66	46	57
EMF	143	84	153	84	69	59
EMS	127	80	112	62	50	47
EFL	153	91	132	69	63	62
FATS	120	77	107	64	43	43
GSS	127	84	114	72	42	43
IF	145	86	141	82	59	59
IM	140	93	123	81	42	47
IAO	123	82	113	70	43	41
JAL	121	78	122	75	47	43
JAO	125	77	106	63	43	48
JCMS	166	107	139	85	54	59
JNMS	127	71	122	64	58	56
JAS	151	96	121	69	52	55
JASS	130	70	121	61	60	60
LNR	138	97	126	82	44	41
LSRF	134	80	125	68	57	54
LCS	129	80	96	55	41	49
MAPC	134	77	131	67	64	57
MAMM	127	81	119	74	45	46
MBJM	112	73	104	68	36	39
MFLLR	121	81	111	66	45	40
MLS	120	75	110	58	52	45
MHP	116	69	90	50	40	47
MJBTS	125	78	110	65	45	47
MJS	153	98	154	95	59	55
MLC	147	89	136	86	50	58
MRS	135	88	129	84	45	47
MSOF	138	72	124	60	64	66
MZS	123	74	106	60	46	49
PMB	103	64	87	50	37	39
PMM	132	79	119	69	50	53
SPS	158	107	132	90	42	51
SRFB	131	74	101	48	53	57
VVP	130	74	96	41	55	56
VMSF	151	91	159	90	69	60
WSF	133	88	104	65	39	45
ZSL	139	82	114	65	49	57
ZAS	120	77	104	63	41	43

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williams R, Hunt SC, Hopkins PN, Hasstedt SJ, Wu LL, Lalouel JM. Tabulations and expectations regarding the genetics of human hypertension. *Kidney Int.* 1994; 45:57-64.
2. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation.* 2000; 101:329-35.
3. Kannel WB. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens.* 2000; 14:83-90.
4. Cittadino M, Sousa MG, Toledo JCY, Rocha JC, Tanus-Santos JE, Moreno Jr H. Biochemical endothelial markers and cardiovascular remodeling in refractory arterial hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension.* 2003; 25:25-33.
5. Leoncini G, Viazzi F, Parodi D, Ratto E, Vettoretti S, Vaccaro V et al. Mild renal dysfunction and cardiovascular risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:S88-90.
6. Karpha M, Lip GV. The pathophysiology of target organ damage in hypertension. *Minerva Cardioangiol.* 2006; 54:417-29.
7. Persu A, De Plaen JF. Recent insights in the development of organ damage caused by hypertension *Acta Cardiol.* 2004; 59:369-81.
8. Kaplan NM (ed). *Clinical Hypertension.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p.47-108: Primary Hypertension: Pathogenesis.
9. Protogerou AD, Papaioannou TG, Blacher J, Papamichael CM, Lekakis JP, Safar ME. Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? *J Hypertens.* 2007; 25(2):265-72.

10. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries. London, United Kingdom: Arnold; 2005.
11. Bortolotto LA, Safar ME. Blood pressure profile along the arterial tree and genetics of hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86(3):166-9.
12. Safar ME, O'Rourke MF. Handbook of hypertension: Arterial stiffness and wave reflection. Paris, France: Elsevier; 2005.
13. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D et al. The CAFE Investigators, for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. *Circulation.* 2006; 113:1213-25.
14. Safar ME, Smulyan H. Atherosclerosis, arterial stiffness and antihypertensive drug therapy. *Adv Cardiol.* 2007; 44:331-51.
15. Hirata K, Vlachopoulos C, Adji A, O'Rourke ME. Benefits from angiotensin-converting enzyme inhibitor 'beyond blood pressure lowering': beyond blood pressure or beyond the brachial artery? *Journal of Hypertension.* 2005; 23:551-6.
16. Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME. REASON Project coordinators and investigators. Improvement in Blood Pressure, Arterial Stiffness and Wave Reflections With a Very-Low-Dose Perindopril/Indapamide Combination in Hypertensive Patient A Comparison With Atenolol. *Hypertension.* 2001; 38:922-6.

17. Stokes GS, Barin ES, Gilfillan KL. Effects of Isosorbide Mononitrate and AII Inhibition on Pulse Wave Reflection in Hypertension. *Hypertension*. 2003; 41:297-301.
18. Pannier BM, Guerin AP, Marchais SJ, London GM. Different aortic reflection wave responses following long term angiotensin-converting enzyme inhibition and beta-blocker in essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001; 28:1074–7.
19. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T et al. Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure. The Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007; 50:197-203.
20. Waddell TK, Dart AM, Medley TL, Cameron JD, Kingwell BA. Carotid pressure is a better predictor of coronary artery disease than brachial pressure. *Hypertension*. 2001; 38:927-31.
21. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*. 2005; 45:980-5.
22. 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; 50:154-60.
23. Cohn JN. Arterial stiffness, vascular disease, and risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006; 113:601-3.

24. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*. 2005; 111:3384-90.
25. Bortolotto LA, Hanon O, Franconi G, Boutouyrie P, Legrain S, Girerd X. The aging process modifies the distensibility of elastic but not muscular arteries. *Hypertension*. 1999; 34:889-92.
26. Niederhoffer N, Lartaud-Idjouadiene I, Giummelly P, Duvivier C, Peslin R, Atkinson J. Calcification of medial elastic fibers and aortic elasticity. *Hypertension*. 1997; 29:999-1006.
27. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21:2046-50.
28. Dornellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension*. 2005; 45:426-31.
29. Millasseau SC, Stewart AD, Patel SJ, Redwood SR, Chowienczyk PJ. Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity: influence of timing algorithm and heart rate. *Hypertension*. 2005; 45:222-6.
30. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension*. 2002; 39:1083-7.

31. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999; 33:1111-7.
32. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension*. 1999; 34:201-6.
33. Hashimoto J, Chonan K, Aoki Y, Nishimura T, Ohkubo T, Hozawa A et al. Pulse wave velocity and the second derivative of the finger photoplethysmogram in treated hypertensive patients: their relationship and associating factors. *J Hypertens*. 2002; 20:2415-22.
34. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension*. 2005; 46:454-62.
35. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003; 107:2864-9.
36. Paini A, Boutouyrie P, Calvet D, Tropeano AI, Laloux B, Laurent S. Carotid and aortic stiffness: determinants of discrepancies. *Hypertension*. 2006; 47:371-6.
37. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension*. 2007; 49:981-5.
38. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation*. 2004; 109:184-9.

39. Bortolotto LA, Blacher J, Kondo T, Takazawa K, Safar ME. Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. *Am J Hypertens.* 2000; 13:165-71.
40. Bulpitt CJ, Rajkumar C, Cameron JD. Vascular compliance as a measure of biological age. *J Am Geriatr Soc.* 1999; 47:657-63.
41. Assmann G, Cullen P, Evers T, Petzinna D, Schulte H. Importance of arterial pulse pressure as a predictor of coronary heart disease risk in PROCAM. *Eur Heart J.* 2005; 26:2120-6.
42. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:932-43.
43. Laurent S, Caviezel B, Beck L, Girerd X, Billaud E, Boutouyrie P. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension.* 1994; 23:878-83.
44. Rowe JW. Clinical consequences of age-related impairments in vascular compliance. *Am J Cardiol.* 1987; 60:68-71.
45. Van Bortel LM. What does intima-media thickness tell us? *J Hypertens.* 2005; 23:37-9.
46. V Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2007; 89:24-79.
47. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of

Cardiology (ESC)2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007; 25:1105–87.

48. Weber T, Auer J, Lamm G, O'Rourke MF, Eber B. Arterial stiffness, central blood pressures, and wave reflections in cardiomyopathy-implications for risk stratification. *J Card Fail.* 2007; 13:353-9.
49. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:554-66.
50. Bortolotto LA, Costa-Hong V, Jorgetti V, Consolim-Colombo F, Rosa K, Silva BC et al. Vascular changes in chronic renal disease patients with secondary hyperparathyroidism. *J Nephrol.* 2007; 20:66-72.
51. Martinez LR, Miname MH, Bortolotto LA, Chacra AP, Rochitte CE, Sposito AC et al. No correlation and low agreement of imaging and inflammatory atherosclerosis' markers in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2008; 200:83-8.
52. Arruda CG, Aldrighi JM, Bortolotto LA, Alecrin IN, Ramires JA. Effects of estradiol alone and combined with norethisterone acetate on pulse-wave velocity in hypertensive postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2006; 22:557-63.
53. Miname MH, Ribeiro MS 2nd, Parga Filho J, Avila LF, Bortolotto LA, Martinez LR et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2010; 213:486-91.

54. Vieira CL, Cury PR, Miname MH, Martinez LR, Bortolotto LA, Giuliano IB et al. Severe periodontitis is associated with diastolic blood pressure elevation in individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia: a pilot study. *J Periodontol.* 2011; 82:683-8.
55. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest.* 2007; 131:1379-86.
56. Caldas CA, Borba EF, Bortolotto LA, Medeiros DM, Bonfa E, Gonçalves CR. Increased arterial stiffness assessed by pulse wave velocity in Behçet's disease and its association with the lipid profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; e-pub ahead of print 13 feb 2012; doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04458.
57. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16:31-41.
58. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation.* 1978; 58:1072-83.
59. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002; 15:167-84.

60. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation*. 1977; 55:613-8.
61. Lang RM, Bierig M, Devereaux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18:1440-63.
62. Du Bois. Body surface area of adults. *Arch Intern Med*. 1916; 17:863.
63. Pombo JF, Troy BL, Russell RO Jr. Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography. *Circulation*. 1971; 43:480-90.
64. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent S, Pannier B, Brisac AM. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995; 26:485-90.
65. Markert MS, Della-Morte D, Cabral D, Robert EL Jr, Gardener H, Dong C et al. Ethnic differences in carotid artery diameter and stiffness: The Northern Manhattan Study. *Atherosclerosis*. 2011; 219:827-32.
66. Kikuya M, Staessen JA, Ohkubo T, Thijs L, Asayama K, Satoh M et al. How many measurements are needed to provide reliable information in terms of the ambulatory arterial stiffness index? The Ohasama study. *Hypertens Res*. 2011; 34:314-8.

67. Dolan E, Li Y, Thijs L, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E et al. Ambulatory arterial stiffness index: rationale and methodology. *Blood Press Monit.* 2006; 11:103-5.
68. Guelen I, Westerhof BE, van der Sar GL, van Montfrans GA, Kiemeneij F. Validation of brachial artery pressure reconstruction from finger arterial pressure. *J Hypertens.* 2008; 26:1321-7.
69. Sonia Vieira. *Introdução a bioestatística*, 3rd edn. Editora Campus: Rio de Janeiro, 1980.
70. 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; 52:1038-44.
71. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension.* 2002; 39:10-5.
72. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003; 63:1852-60.
73. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation.* 2002; 106:2085-90.
74. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21:2046-50.

75. van Popele NM, Mattace-Raso FU, Vliegenthart R, Grobbee DE, Asmar R. Aortic stiffness is associated with atherosclerosis of the coronary arteries in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens*. 2006; 24:2371-6.
76. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010; 31:2338-50.
77. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004; 43:1239-45.
78. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:1377-83.
79. Castelpoggi CH, Pereira VS, Fiszman R, Cardoso CR, Muxfeldt ES, Salles GF. A blunted decrease in nocturnal blood pressure is independently associated with increased aortic stiffness in patients with resistant hypertension. *Hypertens Res*. 2009; 32:591-6.
80. Bortolotto LA, Hanon O, Franconi G, Boutouyrie P, Legrain S. The aging process modifies the distensibility of elastic but not muscular arteries. *Hypertension*. 1999; 34:889-92.
81. Laurent S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients. *Hypertension*. 1995; 26:355-62.

82. Charvat J, Chlumsky J, Zakovicova E, Kvapil M. Common carotid artery intima-media thickness is not increased but distensibility is reduced in normotensive patients with type 2 diabetes compared with control subjects. *J Int Med Res.* 2010; 38:860-9.
83. Paini A, Boutouyrie P, Calvet D, Tropeano A-I, Laloux B. Carotid and Aortic Stiffness. Determinants of discrepancies. *Hypertension.* 2006; 47:371-6.
84. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension.* 2004; 43(2):176-81.
85. Airaksinen KE, Salmela PI, Linnaluoto MK, Ikaheimo MJ, Ahola K, Ryhanen LJ. Diminished arterial elasticity in diabetes: association with fluorescent advanced glycosylation end products in collagen. *Cardiovasc Res.* 1993; 27(6):942-5.
86. Yokoyama H, Katakami N, Yamasaki Y. Recent advances of intervention to inhibit progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stroke.* 2006; 37(9):2420-7.
87. Westerbacka J, Leinonen E, Salonen JT, Salonen R, Hiukka A, Yki-Jarvinen H, et al. Increased augmentation of central blood pressure is associated with increases in carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 2005; 48(8):1654-62.
88. Boutouyrie P, Laurent S, Girerd X, Benetos A, Lacolley P. Common carotid artery stiffness and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Hypertension.* 1995; 25:651-9.

89. Tomiyama H, Kimura Y, Sakuma Y, Shiojima K, Yamamoto A, Saito I, et al. Effects of an ACE inhibitor and a calcium channel blocker on cardiovascular autonomic nervous system and carotid distensibility in patients with mild to moderate hypertension. *Am J Hypertens.* 1998; 11:682-9.
90. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172:613-8.
91. Leone N, Ducimetière P, Gariépy J, Courbon D, Tzourio C, Dartigues JF, et al. Distension of the carotid artery and risk of coronary events: the three-city study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28:1392-7.
92. Drager LF, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Left atrial diameter is independently associated with arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: potential implications for atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2010; 144(2):257-9.
93. Kang , Fan H , Li J, Fan L, Chen M , Liu Z. Relationship of aortic stiffness, central systolic blood pressure and left atrium enlargement in general middle and aged population. *Int J Cardiol.* 2012; 154(3):344-7.
94. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens.* 2005; 23(8):1589-95.

95. Lantelme P , S Laurent , Besnard C , Bricca G , Vincent M , Legedz L , H Milon . Arterial stiffness is associated with left atrial size in hypertensive patients. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008; 101(1):35-40.
96. Gosse P, Papaioanou G, Coulon P, Reuter S, Lemetayer P, Safar M. Can ambulatory blood-pressure monitoring provide reliable indices of arterial stiffness? *Am J Hypertens*. 2007; 20:831-8.
97. Gavish B, Ben-Dov IZ, Bursztyn M. Linear relationship between systolic and diastolic blood pressure monitored over 24 h: assessment and correlates. *J Hypertens*. 2008; 26:199-209.
98. Li Y, Wang JG, Dolan E, Gao PJ, Guo HF. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2006; 47:359-64.
99. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi A. Metabolic syndrome and ambulatory arterial stiffness index in non-diabetic patients with primary hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007; 21:802-7.
100. Ratto E, Leoncini G, Viazzi F, Vaccaro V, Falqui V. Ambulatory arterial stiffness index and renal abnormalities in primary hypertension. *J Hypertens*. 2006; 24:2033-8.
101. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi A. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. *Hypertension*. 2006; 48:397-403.
102. Kollias A, Stergiou GS, Dolan E, O'Brien E. Ambulatory arterial stiffness index: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012 May 8. [Epub ahead of print]

103. Aznaouridis K, Vlachopoulos C, Protogerou A, Stefanadis C. Ambulatory systolic-diastolic pressure regression index as a predictor of clinical events: a meta-analysis of longitudinal studies. *Stroke*. 2012; 43(3):733-9. Epub 2012 Jan 26.
104. 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; 47:365-70.
105. 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*. 2007; 38(4):1161-6.
106. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Li Y, Dolan E, et al. Ambulatory arterial stiffness index predicts stroke in a general population. *J Hypertens*. 2006; 24(11):2247-53.
107. Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Gómez-Sánchez L, Agudo-Conde C, Gómez-Sánchez M, et al. Ambulatory arterial stiffness indices and target organ damage in hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012; 27:12:1.
108. Stergiou GS, Kollias A, Givas PP, Papagiannis J, Roussias LG. Ambulatory arterial stiffness index, pulse pressure and pulse wave velocity in children and adolescents. *Hypertens Res*. 2010; 33(12):1272-7.
109. Muxfeldt ES, Fiszman R, Castelpoggi CH, Salles GF. Ambulatory arterial stiffness index or pulse pressure: which correlates better with

arterial stiffness in resistant hypertension? *Hypertens Res.* 2008; 31:607-13.

110. Matsui Y, O'Rourke MF, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Association of Changes in Ambulatory Arterial Stiffness Index and Pulse Wave Velocity During Antihypertensive Treatment: The J-CORE Study. *Am J Hypertens.* 2012 May 31. doi: 10.1038/ajh.2012.64. [Epub ahead of print]
111. Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Patino-Alonso MC, Agudo-Conde C, Gómez-Sánchez, Rodriguez-Sanchez E, et al. Relationship between intima-media thickness of the common carotid artery and arterial stiffness in subjects with and without type 2 diabetes: a case-series report. *Cardiovascular Diabetology.* 2011; 10:3.