

FABRÍCIO DE FAVERI FAVERO

**Avaliação da rigidez arterial pelo método da Velocidade
de Onda de Pulso (VOP) em hipertensos resistentes e
controlados**

UNICAMP

Campinas

2009

FABRÍCIO DE FAVERI FAVERO

**Avaliação da rigidez arterial pelo método da Velocidade
de Onda de Pulso (VOP) em hipertensos resistentes e
controlados**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do título de Mestre em Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior

Co-orientador: Profa. Dra. Maricene Sabha

UNICAMP

Campinas

2009

UNIDADE BC
Nº 84562
T/UNID 10-134-10
V 1100
TOD 14/01/10
PROJ 430938
C 0 X
PREV 1100
DATA 14/01/10
CÓD IIT 430938

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**
Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

F277a

Favero, Fabrício de Favero
Avaliação da rigidez arterial pelo método da Velocidade de Onda de Pulso (VOP) em hipertensos resistentes e controlados / Fabrício de Favero Favero. Campinas, SP : [s.n.], 2009.

Orientador : Heitor Moreno Júnior, Maricene Sabha
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hipertensão. 2. Espironolactona. 3. Doenças cardiovasculares. I. Moreno Júnior, Heitor. II. Sabha, Maricene. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Título em inglês : Evaluation of arterial stiffness by pulse wave velocity method in resistant and controlled hypertensives

Keywords: • Hypertension
• Spironolactone
• Cardiovascular diseases

Titulação: Mestre em Farmacologia

Banca examinadora:

Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior
Prof. Dr. André Fattori
Prof. Dr. Roberto Jorge da Silva Franco

Data da defesa: 26-08-2009

Banca examinadora de Dissertação de Mestrado

Fabício de Faveri Favero

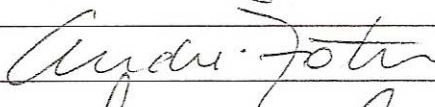
Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Heitor Moreno Junior

Membros:

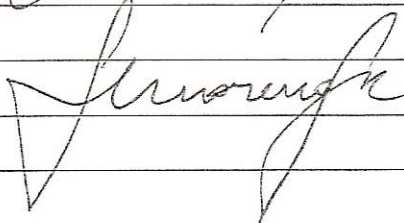
Professor (a) Doutor (a) Roberto Jorge da Silva Franco



Professor (a) Doutor (a) Andre Fattori



Professor (a) Doutor (a) Heitor Moreno Junior



Curso de pós-graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 26/08/2009

Dedico

*Aos meus pais,
Edison e Solange,
pelo amor incondicional,
por acreditarem em mim e
por estarem sempre ao meu lado.*

AGRADECIMENTOS

À Deus por me dar a oportunidade de aprender cada dia mais sobre a vida.

À minha família por me ouvir e respeitar minhas vontades e escolhas.

Ao meu pai Edison, que me mostra sempre com muita sabedoria, paciência, respeito e amor, como um verdadeiro mestre faz, os caminhos pelos quais eu devo seguir e como fazer para superar as dificuldades.

À minha mãe Solange, por me defender sempre com todas as suas forças, como uma leoa faz por sua cria, mas também por me apoiar com toda a sua fé, com todo seu amor e sempre reforçar de que há alguém muito superior que cuida de nós.

À minha avó Glades, por todo o apoio, pelo carinho e por sempre acreditar no meu sucesso.

Ao meu avô Dionísio (in memória) que deixou uma lição de simplicidade ao viver, que ainda estou aprendendo.

Ao meu sobrinho Luiz Fernando, que retribui com o amor sincero de uma criança o amor intenso que eu sinto por ele.

À minha co-orientadora e grande amiga Profa. Dra. Maricene Sabha, por todo o apoio, pela amizade sincera, pelo respeito para com o meu trabalho em todos os momentos, por me ensinar lições preciosas durante o meu aprendizado e por abrir a minha mente para o futuro.

Ao meu orientador Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior, por me dar a oportunidade de realizar essa pós-graduação numa área que eu sempre quis conhecer.

À amiga Walnéia A. de Souza pela boa vontade de sempre em me ajudar e por me fornecer informações fundamentais para esse trabalho, sem pretensões de reconhecimento.

Ao amigo Luiz Cláudio Martins pelo seu grande trabalho no ambulatório, pelo incentivo e pela grande figura humana e exemplo que mostrou ser, a mim, aos colegas de trabalho e a todos os pacientes.

À minha grande amiga Wanessa C. Souto que sempre me apoiou para que eu me qualificasse e acreditou no meu sucesso, dando muito incentivo, atenção, mandando boas energias e me proporciona uma amizade linda, sincera e de coração aberto.

Aos meus colegas de pós-graduação: Samira Giorioli, Letícia Bignotto, Luciana Jankowsky, pela força, incentivo e pronta colaboração sempre que precisei.

Aos técnicos e estagiária: Joaquim, Adilson e Samanta.

Aos colegas do Departamento de Farmacologia: Lourdes, Delano, Renata, Raquel pelas conversas de encorajamento e pela boa vontade em sempre me atender.

À enfermeira Ana Maria, por toda sua disposição em me atender e me orientar na vivência clínica.

Aos pacientes e voluntários que participaram deste projeto.

À CAPES pelo apoio financeiro para a realização desse trabalho.

*“Estarei contando isto com um suspiro,
Em algum lugar daqui a muitas eras,
Duas estradas se bifurcavam numa floresta,
E eu...,
Eu escolhi a estrada menos percorrida,
E isso fez toda a diferença”.*

*Robert Frost
The Road Not Taken*

RESUMO

Introdução: Em pacientes hipertensos, há uma relação entre morbidade e mortalidade e dano arterial, afetando um ou vários órgãos como: coração, cérebro, rins e outros. Portanto, lesões arteriais requerem uma avaliação precoce dos fatores de risco cardiovascular, uma vez que são os maiores contribuintes para doenças cardiovasculares. Entre os métodos simples e não invasivos de avaliação da rigidez arterial, a Velocidade de Onda de Pulso (VOP) é amplamente utilizada como um índice de rigidez arterial e elasticidade, sendo preciso, simples, reproduzível e habitualmente aplicado em estudos clínicos. **Objetivos:** Detectar alterações na velocidade de onda de pulso (VOP) em pacientes com hipertensão arterial resistente e hipertensos controlados quando comparados a indivíduos não hipertensos, durante dois períodos. **Materiais e Métodos:** este estudo avaliou 129 pacientes: 42 com hipertensão arterial resistente (HAR), 46 com hipertensão arterial controlada (HAC) e 41 indivíduos sem doença hipertensiva, representando o grupo controle (CT). O estudo foi realizado em duas fases – inicialmente com terapia medicamentosa otimizada (fase 0) e, após 6 meses, os pacientes foram reavaliados com o tratamento habitual associado à espironolactona na dose de 25 mg/dia (fase 1). **Resultados:** Na fase 0, a VOP do grupo CT ($7,8 \pm 1,06$ m/s) foi inferior a do grupo HAC ($8,6 \pm 1,26$ m/s), que mostrou-se inferior a do grupo HAR ($9,3 \pm 1,5$ m/s). Na fase 1, os resultados seguiram o mesmo padrão: grupo CT = $7,8 \pm 1,12$ m/s, grupo HAC = $8,42 \pm 1,19$ m/s e grupo HAR = $9,4 \pm 1,45$ m/s. **Conclusões:** As alterações da VOP encontradas nos grupos HAR e HAC sugerem um aumento na rigidez arterial desses grupos. Os resultados indicam que valores mais altos de VOP estão associados a níveis de hipertensão moderado a severo. A associação da espironolactona não alterou os valores da VOP, aparentemente, não interferindo no remodelamento vascular. No que se refere à VOP, são necessários estudos adicionais com “n” maior de pacientes, por um período mais prolongado.

Palavras chaves: hipertensão, espironolactona, doenças cardiovasculares

ABSTRACT

Introduction: In hypertensive patients, there is a relationship between morbidity and mortality and arterial damage, affecting one or several organs like: heart, brain, kidney and others. Therefore, large arterial injuries require early evaluation of cardiovascular risk factors, once they are major contributors to cardiovascular diseases. Among the simple and non-invasive methods of arterial assessment, the Pulse Wave Velocity (PWV) measurement is widely utilized as an index of arterial stiffness and elasticity, for being accurate, simple, reproducible and usually applied in clinical trials. **Objectives:** To detect PWV alterations in arterial resistant and controlled hypertensive patients when compared to subjects with no hypertensive disease, during two periods. **Materials and Methods:** This study assessed 129 subjects: 42 Resistant Hypertensive (RH) patients, 46 Controlled Hypertensive (CH) patients and 41 subjects with no hypertensive disease, representing the Control group (CT). The study was performed in two phases – it began at an initial therapeutic optimization time (phase 0) and, after 6 months, patients were reassessed with their usual treatment associated to a spironolactone dose of 25 mg/day (phase 1). **Results:** In phase 0, PWV value of the CT group ($7,8 \pm 1,06$ m/s) was lower than the CH group ($8,6 \pm 1,26$ m/s), which was lower than the RH group ($9,3 \pm 1,5$ m/s). In phase 1, results followed the same pattern: CT group = $7,8 \pm 1,12$ m/s, CH group = $8,42 \pm 1,19$ m/s and RH group = $9,4 \pm 1,45$ m/s. **Conclusions:** PWV alterations found in groups RH and CH suggest an increase in arterial stiffness in these groups. Results indicate that higher PWV values are associated to moderate-to-severe levels of hypertension. The association of spironolactone did not alter PWV values, apparently, not interfering in vascular remodeling. Regarding PWV, additional studies are necessary with an increased number of patients, for a longer period.

Key-words: hypertension, spironolactone, cardiovascular diseases

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1 Valores anormais das médias de pressão arterial para os períodos de 24 horas, vigília e sono.....	32
Tabela 2 Características demográficas e antropométricas dos três grupos	39
Tabela 3 Medidas da pressão arterial sistólica e diastólica dos três grupos estudados.....	40
Tabela 4 Medidas da pressão de pulso dos três grupos.....	41
Tabela 5 Valores da MAPA dos três grupos estudados.....	42
Tabela 6 Valores bioquímicos dos três grupos estudados.....	43
Tabela 7 Valores de referência para os parâmetros bioquímicos.....	43
Tabela 8 Percentual dos grupos farmacológicos utilizados no tratamento dos grupos HAC e HAR.....	44
Tabela 9 Valores de Velocidade de Onda de Pulso dos três grupos.....	46

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Representação da Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial.....	32
Figura 2 Equipamento automático Complior [®] System (Artech-Medical, Pantin - France); cada sensor para uma região arterial específica (verde-femoral, amarelo-distal, azul-radial, vermelho-carótida).....	35
Figura 3 Medida da VOP pelo método “ <i>foot to foot</i> ”.....	36
Figura 4 Representação das regiões dos sensores para análise. Sensor vermelho sobre artéria carótida direita, sensor azul sobre artéria radial direita, sensor amarelo sobre artéria distal direita, sensor verde sobre artéria femoral direita.....	37
Figura 5 Medidas da Pressão arterial sistólica e diastólica dos grupos pelo método auscultatório.....	40
Figura 6 Medidas da pressão de pulso dos grupos.....	41
Figura 7 Percentual dos grupos farmacológicos utilizados no tratamento dos grupos HAC e HAR.....	44
Figura 8 Número de classes de medicamentos dos grupos HAC e HAR em ambas as fases.....	45
Figura 9 Velocidade de onda de pulso dos três grupos.....	46

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CT	Controle
dL	Decilitros
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
HA	Hipertensão arterial
HAC	Hipertensão arterial controlada
HAR	Hipertensão arterial resistente
HDLc	Colesterol de lipoproteína de alta densidade
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IMC	Índice de massa corporal (kg/m^2)
ECA	Enzima conversora de angiotensina
JNC	Joint National Committee
K⁺	Potássio
Kg	Quilograma
LDLc	Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
m	Metros
M$\pm$D	Média $\pm$ Desvio padrão da média
MAPA	Monitoração ambulatorial da pressão arterial
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mmHg	Milímetro de mercúrio
Na⁺	Sódio
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
pg	Picograma
PP	Pressão de pulso
ug	Micrograma
VOP	Velocidade de onda de pulso

SUMÁRIO

	Pág.
1- INTRODUÇÃO.....	15
1.1- Hipertensão arterial.....	16
1.2- Registro da pressão arterial.....	19
1.2.1 Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial – MAPA.....	19
1.3- Rigidez arterial.....	20
1.4- Velocidade de onda de pulso – VOP.....	23
2- OBJETIVOS.....	26
3- CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	28
3.1- Casuística.....	29
3.1.1- Características dos pacientes.....	29
3.1.2 - Seleção e acompanhamento clínico.....	29
3.1.2.1- Critérios de inclusão.....	30
3.1.2.2- Critérios de exclusão.....	31
3.2- Métodos.....	31
3.2.1- Coleta de dados clínicos.....	31
3.2.2- Medida da pressão arterial.....	31
3.2.3- Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA).....	32
3.2.4- Estudo de adesão.....	33
3.2.4.1- Determinação da adesão ao tratamento pelo método de contagem de comprimidos.....	33
3.2.5- Avaliação laboratorial.....	34
3.2.6- Avaliação da Velocidade de Onda de Pulso (VOP).....	35

4- RESULTADOS.....	38
4.1- Dados demográficos e antropométricos.....	39
4.2- Dados da pressão arterial sistólica e diastólica dos grupos pelo método auscultatório.....	40
4.3-Dados da pressão de pulso dos grupos pelo método auscultatório.....	41
4.4- Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA).....	42
4.5- Perfil Bioquímico.....	43
4.6- Caracterização medicamentosa dos grupos.....	44
4.6.1- Grupos farmacológicos utilizados.....	44
4.6.2- Número de classes de medicamentos e ajuste de doses.....	45
4.7- Velocidade de onda de pulso (VOP).....	46
5- DISCUSSÃO.....	47
6- CONCLUSÕES.....	53
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	55
8- ANEXOS.....	66
ANEXO 1 - Aprovação do Projeto de Pesquisa.....	67
ANEXO 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	68
ANEXO 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	70
ANEXO 4 - Submissão de Artigo para publicação.....	73

1-INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Hipertensão arterial

As doenças crônicas não-transmissíveis compõem um quadro das principais causas de morte nos países desenvolvidos e nas grandes cidades brasileiras. Dentre elas, estão as doenças cardiovasculares, que são as principais causas de morte na sociedade moderna (Mion-Jr & Nobre, 1999; Ferreira *et al.*, 2004).

A elevação da pressão arterial (PA) representa um fator de risco independente, linear e contínuo para doença cardiovascular. A hipertensão arterial (HA) apresenta custos médicos e sócio-econômicos elevados, decorrentes principalmente das suas complicações, tais como a doença cérebro-vascular, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica e doença vascular de extremidades (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006). A mortalidade por doença cardiovascular aumenta progressivamente com a elevação da pressão arterial, a partir de 115/75 mmHg (Kannel *et al.*, 1996; Lewington *et al.*, 2002).

No Brasil a prevalência da hipertensão arterial não é conhecida precisamente (de Souza *et al.*, 2009a). A inexistência de um estudo de base populacional com uma representatividade nacional para hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular, não pode ser um obstáculo para a compreensão do impacto do aumento da pressão arterial na população brasileira (Lotufo, 2005).

Um dos melhores meios para verificar a importância desse aumento da pressão arterial é quantificar e comparar a mortalidade por doença cérebro-vascular, pois a hipertensão arterial é um fator de risco com maior força de determinação dessa doença – principalmente hemorragia cerebral – sendo superior a outros fatores de risco cardiovascular como o tabagismo, dislipidemia e diabetes. No Brasil, a doença cérebro-vascular representa a principal causa de mortalidade. Em 2002, considerando todas as causas de morte, a doença cérebro-vascular foi a primeira causa responsável por 86.831 mortes, e a doença coronária foi a segunda, com 81.298 mortes. O acidente vascular encefálico (AVE) acomete mulheres em maior proporção (Lotufo, 2005).

A hipertensão afeta aproximadamente 1 bilhão de indivíduos no mundo (Chobanian *et al.*, 2003). No Brasil, em 2003, 27,4% dos óbitos foram decorrentes de doenças cardiovasculares. Entre os fatores de risco para mortalidade, a hipertensão

arterial representa 40% das mortes por AVC e 25% das mortes por doença coronariana. (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006).

De acordo com a *American Heart Association*, 2008, aproximadamente 73 milhões de norte-americanos apresentaram hipertensão arterial resistente, sendo que 34 milhões eram homens e 39 milhões, mulheres (Fields *et al.*, 2004). A cada três norte-americanos adultos, um apresenta hipertensão arterial (American Heart Association, 2008). De 1988 a 1994, e de 1999 a 2002, a PA aumentou de 35,8% para 41,4% na população negra e de 24,3% para 28,1% na população caucasiana (Hertz *et al.*, 2005). Aproximadamente 300.000 pessoas morreram devido à hipertensão no ano de 2004. Dentre os indivíduos hipertensos da população norte-americana, 69% apresentaram o primeiro ataque cardíaco, 77% sofreram o primeiro AVC, e 74%, insuficiência cardíaca devido à doença hipertensiva (American Heart Association, 2008). Dados do *Framingham Heart Study* apontam que o aumento da PA está associado a uma menor expectativa de vida e um maior período da vida com doenças cardiovasculares (Franco *et al.*, 2005).

A relação entre pressão arterial e risco de doenças cardiovasculares é contínua, consistente e independente de outros fatores de risco. O aumento da PA proporciona uma maior chance de infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, derrame (AVC) e doença renal. Em indivíduos de 40 a 70 anos, a cada aumento de 20 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) e/ou 10 mmHg na pressão arterial diastólica (PAD), dobram as chances de risco de doença cardiovascular (Chobanian *et al.*, 2003).

A hipertensão sistólica isolada ($PAS \geq 140$ mmHg e $PAD < 90$ mmHg) é o subtipo mais comum de hipertensão na meia-idade e a forma preponderante nos idosos. Apresenta-se como o maior fator de risco de derrame, doença cardíaca coronariana e cardiovascular e mortalidade total. Entretanto, medidas da PAS isolada identificam mais de 90% dos hipertensos, enquanto a PAD somente representa aproximadamente 20% deles (Franklin *et al.*, 2001; Chobanian *et al.*, 2003).

Não há medidas de pressão arterial com valores específicos que possam apontar o início de complicações cardiovasculares ou renais, visto que, a definição de hipertensão é arbitrária, porém necessária por razões práticas de diagnóstico e tratamento (Lewington *et al.*, 2002).

De acordo com o JNC 7, a definição de hipertensão arterial resistente ou refratária (HAR) é aquela em que, após duas consultas consecutivas, os valores pressóricos se mantêm acima de 140 mmHg para PAS e de 90 mmHg para PAD, a despeito de tratamento não-farmacológico e farmacológico triplice instituído, incluindo um diurético, em pacientes que tiveram adesão plena ao tratamento dietético e medicamentoso (Chobanian *et al.*, 2003; V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006). Os pacientes que requerem quatro ou mais medicações para controlar a PA são considerados hipertensos resistentes. Pacientes intolerantes a diuréticos e que apresentam pressão arterial descontrolada, sob regime de três medicamentos (monofármaco) de outras classes, também são definidos como hipertensos resistentes (Pimenta *et al.*, 2008).

O aumento da pressão contra as paredes vasculares juntamente com o fluxo sanguíneo normal produz um efeito de cisalhamento no endotélio vascular, o que resulta em lesão das células endoteliais e diminuição da produção de substâncias vasodilatadoras como as envolvidas na cascata do óxido nítrico/guanilato ciclase (Anthony, 2002). A lesão endotelial produzida pelo maior cisalhamento pode também prover um repositório para substâncias lipídicas, facilitando a formação de placas ateroscleróticas que diminuem o diâmetro do vaso e reduzem o fluxo sanguíneo a órgãos críticos. Em adição, a pressão aumentada, a velocidade do fluxo e a resistência periférica total (pós-carga) aumentam o estiramento ventricular, podendo resultar em hipertrofia ventricular e insuficiência cardíaca congestiva (ICC). A falência terminal de órgãos como fígado e rins também podem ocorrer (Anthony, 2002).

As complicações “mecânicas” ou diretas da hipertensão arterial incluem o AVC hemorrágico, a hipertrofia ventricular esquerda, a nefroesclerose e a dissecção da aorta torácica. As complicações indiretas relacionadas ao processo aterosclerótico são a doença arterial coronariana obstrutiva, a doença vascular cerebral isquêmica, e a doença arterial obstrutiva de carótidas e extremidades, responsáveis pela alta morbidade e mortalidade cardiovascular delas decorrentes. Tanto a hipertensão arterial sistólica como a diastólica, lábil ou fixa em qualquer faixa etária de ambos os sexos, está associada à elevada incidência de AVE e doença arterial coronariana, mostrando ser cinco vezes maior do que em indivíduos adultos com pressão arterial normal da mesma faixa etária (Kannel 1999).

1.2 Registro da pressão arterial

O registro da pressão arterial pode ser realizado por método direto ou intra-arterial e métodos indiretos, sendo os mais empregados:

a) Método Auscultatório: identifica pela ausculta o aparecimento e desaparecimento de ruídos de *Korotkoff* que correspondem, respectivamente à PAS e PAD;

b) Método Oscilométrico: identifica por oscilometria o ponto de oscilação máxima que corresponde à pressão arterial média e determina, por meio de algoritmos, a PAS e PAD (Gomes *et al.*, 1998; Williams *et al.*, 2004; IV Diretriz para uso da MAPA, 2005).

A medida da pressão arterial casual no consultório (método auscultatório), apesar de considerada procedimento padrão para o diagnóstico de hipertensão e para o seguimento desses pacientes, está sujeita a vários fatores de erro, destacando-se a influência do observador e do ambiente onde a medida é realizada, além de propiciar um número reduzido de medidas que não apresentam boa reprodutibilidade a longo prazo, dificultando tanto o diagnóstico quanto a avaliação terapêutica (Gomes *et al.*, 1998; IV Diretriz para uso da MAPA, 2005).

Se a medida da pressão arterial casual ou de consultório superestimar o valor real, poderá ser instituído tratamento à pessoa que dele não necessita. De outra forma, em caso de uma medida subestimada, igualmente no consultório, o paciente poderá ser privado de tratamento benéfico. (Nobre *et al.*, 2005).

1.2.1 Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial - MAPA

A MAPA fornece um número maior de informações que as medidas realizadas em clínicas ou nas residências dos pacientes. Esse método permite registrar de forma indireta e intermitente a pressão arterial, realizando um grande número de medidas durante 24 horas, e consequentemente, possibilitando o conhecimento do perfil de variações da PA na vigília e no sono (Chobanian *et al.*, 2003; Williams *et al.*, 2004; IV Diretriz para uso da MAPA, 2005).

Esse método mostra-se útil na avaliação de algumas condições como: suspeita de hipertensão do avental branco, avaliação da eficácia terapêutica anti-hipertensiva, avaliação de normotensos com lesão em órgãos-alvo, avaliação de sintomas, principalmente hipotensão e prognostica melhor os riscos de eventos cardiovasculares (Chobanian *et al.*, 2003; Williams *et al.*, 2004; Nobre *et al.*, 2005; IV Diretriz para uso da MAPA, 2005).

Desde a introdução da MAPA, foi consistentemente relatado que uma extensão de danos a órgãos-alvo e uma incidência de eventos cardiovasculares subseqüentes são melhor correlacionados com a MAPA que a medida de consultório (Yamamoto *et al.*, 2005).

Estudos indicam que hipertensão do jaleco branco (quando a pressão de consultório é persistentemente elevada enquanto a PA na MAPA é normal ou significativamente menor) é tão comum em pacientes com HAR como na população de hipertensos em geral, com uma prevalência de 20% a 30%. Da mesma forma como na população hipertensa em geral, os pacientes com HAR que apresentam o fenômeno do “jaleco branco” manifestam dano em órgãos-alvo menos severo e parecem ter menos risco cardiovascular quando comparados àqueles pacientes com hipertensão persistente durante a MAPA (Calhoun *et al.*, 2008).

O controle inadequado da PA pode estar relacionado à falta de adesão, um simples, mas importante determinante do tratamento anti-hipertensivo e não a refratariedade, devendo, portanto, ser minuciosamente avaliado e excluído na caracterização da HAR (de Souza *et al.*, 2009b).

1.3 Rigidez arterial

Historicamente, as artérias foram descritas como simples condutos de sangue. Hoje o sistema arterial é descrito como um complexo e heterogêneo sistema com grandes diferenças entre as grandes artérias, as pequenas artérias, as arteríolas e a microcirculação (Asmar, 2001).

As células endoteliais vasculares contribuem ativamente para uma variedade de funções fisiológicas essenciais, incluindo regulação do tônus vasomotor e crescimento

das células da musculatura lisa, como também na modulação da função plaquetária, coagulação e inflamação (Joannidès, Richard & Thuillez, 2006).

A idade, fatores genéticos e ambientais são responsáveis por mudanças funcionais e estruturais da parede arterial, levando à diminuição da elasticidade e ao aumento da rigidez arterial (Benetos *et al.*, 1998; Benetos & Safar, 2006). A estrutura e a função das artérias centrais, que se alteram durante a vida de um indivíduo ocasionando esse aumento de rigidez arterial, acompanham o envelhecimento natural (Bulpitt *et al.*, 1999; Bortolotto *et al.*, 2000).

Danos nas grandes artérias são os maiores contribuintes para doenças cardiovasculares, o que conduz às causas de mortalidade e morbidade em países industrializados e por isso requerem uma avaliação precoce nos fatores de risco (Asmar, 2001; Safar *et al.*, 2002).

A elasticidade das grandes artérias é resultado da alta taxa de elastina em relação ao colágeno de suas paredes. O aumento na rigidez arterial que ocorre com a idade é o resultado progressivo da degeneração da fibra elástica e/ou uma superprodução de colágeno (Laurent *et al.*, 2006; Frohlich & Safar, 2006; Wang *et al.*, 2008). Na aorta proximal a elastina é o componente dominante, enquanto que na aorta distal a relação colágeno-elastina é inversa, e nas artérias musculares periféricas, predomina o colágeno (Boudier *et al.*, 2006).

O enrijecimento das grandes artérias elásticas e da aorta possui importantes implicações prognósticas e apresenta-se elevado em condições como insuficiência renal, diabetes e hipertensão, e em cada uma dessas condições se prevê eventos cardiovasculares subseqüentes (Millasseau *et al.*, 2005; Wang & Lakatta, 2006).

Essa mudança estrutural, chamada de arteriosclerose, é primeiramente manifestada por degeneração da camada média, que é generalizada por toda a aorta torácica e artérias centrais causando dilatação, hipertrofia difusa e enrijecimento arterial (Frohlich & Safar, 2006).

A hipertensão e a aterosclerose estão associadas com uma redução da complacência arterial, que é o principal componente que reflete o comportamento dinâmico do sistema arterial. Mudanças na complacência arterial têm sido utilizadas como um indicador das propriedades da parede arterial, como um parâmetro efetivo para avaliação do tratamento terapêutico (Li, 1998). O enrijecimento da parede arterial é

normalmente associado com o início ou progressão da aterosclerose e/ou hipertensão arterial sistêmica. Devido à natureza insidiosa dessa doença, sua rápida identificação pode atrasar processos patológicos. (Ferreira *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2008).

Em pacientes com hipertensão, o fator mecânico representado pela alta pressão arterial, é o maior contribuinte para a reduzida complacência e distensibilidade das artérias centrais em indivíduos jovens. Nessa população hipertensa, a PAS, PAD e a PP aumentam com a idade. O aumento da PAS e da PP com a idade é mais acentuado que o da PAD, na qual, em muitas ocasiões é reduzida (Frohlich & Safar, 2006).

No passado, a PAD, e mais precisamente a PAS, foram apontadas como os primeiros fatores responsáveis pelo risco cardiovascular. Devido à maior incidência da hipertensão sistólica em idosos, e principalmente ao tratamento medicamentoso da hipertensão reduzir mais eficientemente a PAD que a PAS, o aumento da PP é atualmente considerado o mais forte fator representante do risco cardiovascular (Boudier *et al.*, 2006).

Dados do *Framingham Heart Study* têm determinado de que forma a PAS, PAD e a PP (diferença entre PAS e PAD) mudam com o avançar da idade (Franklin *et al.*, 1997). Assim, a PAS e a PP, influenciadas mais pelo enrijecimento das grandes artérias, da mesma forma que a reflexão da onda de pulso periférica e o padrão de ejeção do ventrículo esquerdo, aumentam continuamente com a idade (Franklin *et al.* 2001). O aumento da PAS e da PP têm sido utilizadas como prognósticos independentes de mortalidade (Van Bortel & Segers, 2006; Lantelme *et al.*, 2002).

A alteração da elasticidade das grandes artérias, ou seja, um aumento da rigidez arterial, principalmente da aorta, é responsável por um aumento inadequado na pressão sistólica (PAS) e uma relativa diminuição na pressão diastólica (PAD), gerando um aumento da pós-carga cardíaca, podendo levar à hipertrofia ventricular esquerda e conseqüente redução da perfusão coronariana (Benetos *et al.*, 1998; Bortolotto *et al.*, 1999).

A morbidade e mortalidade na hipertensão são primeiramente relacionadas a danos arteriais que podem afetar um ou vários órgãos; nos rins (nefroangioesclerose), derrame cerebral, angina pectoris, infarto do miocárdio, entre outros (Asmar, 2001; Asmar *et al.*, 2001).

A pressão de pulso e a rigidez arterial determinam o mecanismo de estresse na parede arterial. A rigidez arterial está envolvida em três, entre os quatro maiores fatores de estresse que agem na parede arterial: o pico do estresse (PAS), a mudança do estresse (pressão de pulso) e a velocidade da mudança desse estresse e sua frequência (frequência cardíaca). Mecanismos de estresse e sua distribuição nos vasos doentes são apontados como um dos principais fatores mencionados, determinando a susceptibilidade da ruptura da placa, que é a base da maioria dos eventos cardiovasculares e do rápido crescimento de placas (Van Bortel & Segers, 2006).

1.4. Velocidade de onda de pulso - VOP

A última década testemunhou avanços extraordinários nos aspectos metodológicos das medidas de avaliação arterial. Uma das consequências deste excelente desenvolvimento é a disponibilidade de dispositivos, que permitem não somente avaliar a rigidez arterial, mas também fazer estimativas em diferentes regiões da circulação e avaliação de outros parâmetros hemodinâmicos (Asmar, 2001).

Vários métodos têm sido propostos e empregados para analisar as propriedades mecânicas das paredes (estruturas e funções das grandes artérias). A maioria é complexa ou necessita de equipamentos sofisticados que limita a aplicação. Entre os métodos simples e não-invasivos da avaliação arterial, a medida da VOP é amplamente utilizada como um índice de elasticidade e rigidez arterial. Esse método é preciso e reproduzível, e pode ser facilmente aplicado na avaliação do risco cardiovascular, na prática clínica (Asmar *et al.*, 2001; Safar *et al.*, 2002; Laurent *et al.*, 2003; Podolec *et al.*, 2007).

A VOP é uma medida utilizada para avaliar o *status* das artérias centrais (Safar *et al.*, 2002). Especialmente a VOP da aorta, o maior componente da elasticidade arterial, tem emergido como um importante prognóstico independente de eventos cardiovasculares por ser uma artéria particularmente propensa ao desenvolvimento de aterosclerose (Ni *et al.*, 2003; Podolec *et al.*, 2007; Jerrard-Dunne *et al.*, 2008). Essa medida está relacionada à elasticidade intrínseca da parede arterial e a dimensões anatômicas, sendo recomendada como um dos melhores métodos de avaliação da rigidez arterial, fornecendo uma medida mais direta e a mais utilizada na maioria dos

grandes estudos clínicos (Millasseau *et al.*, 2005; O'Rourke & Franklin, 2006; Jerrard-Dunne *et al.*, 2008).

A medida da VOP pode ser realizada em vários segmentos da circulação arterial. Quando duas ondas de pulso são registradas em duas diferentes regiões da árvore vascular, isso é possível, devido à propagação das ondas, a medida do tempo de atraso entre as bases das ondas e a distância entre elas (Safar *et al.*, 2002; Lemogoum *et al.*, 2004; Podolec *et al.*, 2007; Jerrard-Dunne *et al.*, 2008).

Essa velocidade de propagação constitui um índice de distensibilidade arterial e rigidez: a uma velocidade aumentada sugere-se maior rigidez da parede vascular e menor distensibilidade (Safar *et al.*, 2002). A elevação da VOP contribui no estabelecimento de fatores de risco cardiovascular relacionados à idade, hipercolesterolemia, diabetes tipo II e sedentarismo. Em hipertensão, a VOP carótido-femoral é um prognóstico independente para mortalidade cardiovascular (Jadhav & Kadam, 2005; Laurent *et al.*, 2006; Podolec *et al.*, 2007).

Vários estudos têm mostrado que a VOP pode ser aplicada em prognósticos da doença cardiovascular e também utilizada como um indicador de morbidade e mortalidade (Ferreira *et al.*, 2004).

Durante a sístole, a contração do ventrículo esquerdo e a ejeção do sangue dentro da aorta ascendente dilatam fortemente a parede aórtica, gerando uma onda de pulso que se propaga ao longo da árvore arterial em uma velocidade finita, determinada pelas propriedades elásticas e geométricas da parede arterial (Asmar *et al.*, 2001; Safar *et al.*, 2002). As propriedades da parede arterial, sua espessura, e o diâmetro do lúmen arterial são os fatores que mais influenciam a VOP (Safar *et al.*, 2002).

A onda gerada pela atividade cardíaca percorre os vasos em uma dada velocidade (que é a VOP), em direção à periferia, e é refletida de volta da periferia. A onda pressórica em um dado ponto é uma consequência dessa incidência e das ondas refletidas. Quando um vaso possui boa distensibilidade, como em um jovem por exemplo, a sua VOP é baixa. Quando o vaso encontra-se rígido, como em um idoso, a onda é mais rápida e a onda refletida se funde com parte da onda sistólica, causando uma alta pressão sistólica e uma diminuição da pressão na diástole (Frohlich & Safar, 2006). A VOP elevada e o aumento da rigidez arterial não estão relacionados apenas ao

efeito de estiramento da pressão sanguínea elevada, mas também às mudanças precoces e anormalidades da parede arterial na doença hipertensiva (Asmar, 2001).

Estudos realizados em várias populações mostraram correlações significantes ou fortes interações entre VOP e fatores de risco cardiovascular, tal como a idade, hipertensão, diabetes melitus e tabagismo (Asmar, 2001). A VOP é um sinalizador da aterosclerose. Mudanças estruturais envolvem a composição da parede arterial, correspondendo a danos ou adaptações nos vasos e atuando como importantes prognósticos de mortalidade (Lantelme *et al.*, 2002).

2-OBJETIVOS

2-OBJETIVOS

Detectar alterações na velocidade de onda de pulso (VOP) em pacientes com hipertensão arterial resistente e hipertensão arterial controlada, durante o período inicial de terapêutica otimizada (Fase 0), e, após 06 meses, com tratamento medicamentoso habitual associado à utilização de espironolactona (Fase 1).

3-CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

3.1.1 Características dos pacientes

Foram avaliados 129 indivíduos, dos quais 42 eram pacientes com hipertensão arterial resistente (HAR) que preencheram os requisitos de inclusão no estudo, 46 indivíduos eram hipertensos controlados (HAC) e responsivos a tratamento farmacológico. Os demais indivíduos (n = 41) constituíram o grupo controle (CT). Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP em 27 de fevereiro de 2007. PARECER PROJETO Nº 315/2001 (Anexo 1).

3.1.2 Seleção e acompanhamento clínico dos pacientes

Os pacientes com HAR de ambos os sexos foram encaminhados dos vários setores clínicos do Hospital das Clínicas da UNICAMP, atendidos, tratados e acompanhados clinicamente no Ambulatório de Hipertensão Refratária da FCM-UNICAMP. Os critérios para seleção inicial de grupos estão descritos a seguir:

Grupo HAR - Hipertensão arterial resistente (n = 42): critérios estabelecidos pelo JNC 7 – USA (Chobanian *et al.*, 2003) e V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006. Os pacientes que permaneceram com a PA > 140/90 mmHg na vigência do uso de 3 ou mais fármacos anti-hipertensivos, sendo um deles obrigatoriamente um diurético em dose plena e os outros em doses terapêuticas preconizadas foram classificados como HAR e preencheram os requisitos de inclusão no estudo.

Pacientes que são intolerantes a diuréticos e com pressão arterial descontrolada, sob regime de três drogas de outras classes, também foram considerados hipertensos resistentes (Pimenta *et al.*, 2008). Similarmente, pacientes que requerem quatro ou mais medicações para controlar a PA também foram considerados hipertensos resistentes (Pimenta *et al.*, 2008).

Grupo HAC – Hipertensão arterial controlada (n = 46): critérios estabelecidos pelo JNC 7 – USA (Chobanian *et al.*, 2003) e V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão

Arterial, 2006. Pacientes que permaneceram com $PA \leq 135/85$ mmHg com boa resposta terapêutica a terapia não farmacológica e farmacológica convencional.

Grupo CT – Controle (n = 41): constituído por voluntários normotensos que não apresentaram sinais e ou sintomas de doença arterial hipertensiva e suas complicações.

Todos os pacientes foram acompanhados clinicamente por especialistas e receberam tratamento para suas afecções de acordo com os padrões e normas clínicas vigentes. Para cada paciente foi preenchido um formulário (Anexo 2) e somente incluído o paciente que aceitara as condições do termo de consentimento informado (Anexo 3).

Os pacientes que chegavam ao ambulatório com suspeita de HAR foram acompanhados e avaliados durante 6 meses antes de se iniciar o protocolo. Foram excluídos pacientes com hipertensão secundária e pseudo-resistentes.

Durante esse período, todos pacientes foram submetidos à rigorosa adesão, onde foram realizados: fornecimento integral dos fármacos, contagem de comprimidos, orientação dietética em relação à restrição salina, sendo confirmada com a dosagem de sódio urinário, e otimização terapêutica, obtendo-se 85% de adesão ao final da otimização.

3.1.2.1 Critérios de inclusão

Os critérios para inclusão no estudo para grupo HAR foram: ter diagnóstico de hipertensão arterial refratária - pressão $> 140/90$ mmHg de acordo com protocolo padronizado de diagnóstico de HAR e exclusão das causas de pseudo-refratariedade, não adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico, HA secundária, comorbidades e doenças associadas; ou ter HA controlada; possuir idade entre 20 a 70 anos; não apresentar doenças associadas; estar com consultas médicas programadas de forma habitual; ser capaz de compreender, verbalizar e responder questões; concordar em participar do estudo, assinando o Termo de Consentimento Livre Esclarecido; estar em seguimento na unidade há, pelo menos, seis meses.

3.1.2.2 Critérios de exclusão

Foram considerados critérios de exclusão: presença de cardiopatia isquêmica, valvulopatias, insuficiência cardíaca descompensada, arritmias cardíacas importantes, outras complicações cardiovasculares, diabetes; hipercolesterolemia, nefropatias, hepatopatias; uso de substâncias ilícitas, tabagistas e etilistas.

3. 2 Métodos

3.2.1 Coleta de dados clínicos

Todos os dados clínicos foram coletados pelo autor da pesquisa e profissionais especializados. As informações foram obtidas por meio de anamnese clássica, seguida pela realização de exame físico completo. O peso foi determinado com roupas leves, sem sapatos, utilizando balança mecânica Filizola 31 e a altura mensurada com régua antropométrica de 192 cm. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado com base na fórmula: peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (m); Fórmula $IMC = P / a^2$ Kg/m²).

3.2.2 Medida da pressão arterial

A base necessária para avaliação da HA é a acurácia da mensuração da PA. Foi utilizado um esfigmomanômetro devidamente calibrado e aferido, com manguito de tamanho apropriado para a circunferência braquial em estudo. O ambiente calmo e as mensurações foram precedidas de um período de relaxamento de 5 a 15 minutos, e no mínimo de 60 minutos após ingestão de café, uma vez que a cafeína eleva a pressão arterial. O paciente teve de permanecer sentado confortavelmente com o braço apoiado num suporte, mantendo o mesmo à altura do ápex, ou deitado em decúbito dorsal horizontal, sendo necessárias, no mínimo, duas medidas em cada braço com intervalos

regulares para maior acurácia do método (Beevers *et al.*, 2001a e b; V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006).

Com relação, à medida da PA residencial, foi recomendado aos pacientes, que ela fosse realizada no Posto de Saúde mais próximo de sua moradia, pelo menos duas vezes por semana e anotada no cartão de registro da PA.

3.2.3 Monitoração ambulatorial da pressão arterial - MAPA

A monitoração ambulatorial da PA (MAPA) também foi realizada obedecendo as recomendações das IV Diretrizes para uso da MAPA, 2005. Todos os indivíduos foram submetidos a MAPA por um período de 24 h, pelo processo oscilométrico, utilizando o equipamento Spacelabs (USA) modelo nº 90207. Assim foram obtidas a PA de 24 horas, de vigília, de sono e as respectivas pressões de pulso (PP) (Figura 1).

Tabela 1: Valores anormais das médias de pressão arterial para os períodos de 24 horas, vigília e sono - adaptado de IV Diretriz para uso da MAPA, 2005.

Período	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
24 horas	>130	>80
Vigília	>135	>85
Sono	>120	>70



Figura 1: Representação da Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial

3.2.4 Estudo da adesão

A abordagem dos entrevistados para o estudo da adesão foi realizada em quatro entrevistas: na primeira foi averiguada a aquisição de todos os medicamentos prescritos e se restava, na casa do paciente, algum medicamento de aquisições anteriores. Os medicamentos de custo elevado foram entregues em cada retorno do paciente ao ambulatório. Foi solicitada a entrega das embalagens vazias dos medicamentos anti-hipertensivos no retorno subsequente. Depois de terminada a primeira entrevista, os pacientes foram informados da necessidade, não obrigatória, de serem realizados outros três retornos, para complementar o estudo sobre a adesão ao tratamento. Na segunda entrevista, de posse das embalagens vazias, foi calculado o número de comprimidos consumidos no intervalo entre a primeira e a segunda entrevista e os comprimidos que deveriam ter sido consumidos de acordo com a prescrição médica. Na terceira e quarta entrevistas foram realizados os mesmos procedimentos da segunda entrevista. Em todos os retornos, os pacientes foram orientados em relação ao tratamento farmacológico e não-farmacológico.

3.2.4.1 Determinação da adesão ao tratamento pelo método contagem de comprimidos

Para determinar a adesão ao tratamento pela contagem de comprimidos foi utilizada a combinação das seguintes medidas:

1) A utilizada por Taylor e colaboradores (Taylor *et al.*, 1978; Rand, 1993) que define adesão como a razão entre o número de “doses” prescritas tomadas pelo paciente e o número de “doses” prescritas para o paciente, podendo ser expressa em percentual, como demonstrado abaixo:

$$A_1 = \frac{\text{Nº de comprimidos x nº de vezes administradas X 100}}{\text{Nº de comprimidos x nº de vezes prescrita}}$$

2) Contagem de comprimidos (Matsui *et al.*, 1994), na qual a adesão é definida com base na discrepância entre o número de comprimidos restantes do tratamento prescrito e aqueles que deveriam ter sido utilizados, e pode ser expressa pela fórmula adaptada dos referidos autores, como:

$$A_2 = \frac{\text{Nº de comprimidos consumidos até o dia da entrevista} \times 100}{\text{Nº de comprimidos prescritos que deveriam ter sido consumidos até o dia da entrevista}}$$

O parâmetro para definir adesão, usando a combinação dos dois métodos descritos acima, foi o consumo de pelo menos 80% dos comprimidos prescritos. Os pacientes que consumiram menos que 80% dos comprimidos foram classificados como não aderentes e aqueles que consumiram 80% ou acima dos comprimidos prescritos, foram classificados como aderentes.

3.2.5 Avaliação laboratorial

Os pacientes elegíveis para o estudo foram agendados para coleta do material e triagem através de duas coletas de sangue venoso periférico, de aproximadamente 40 mL em dois tubos de ensaio contendo EDTA (concentração final 1-2 mg/mL), que foram mantidos à temperatura de -20°C até seu uso.

A coleta sangüínea foi realizada por punção da veia antecubital, entre 07h30min e 09h00min, após 10 minutos de repouso em posição sentada. Todos os participantes se encontravam em jejum de 12 hs.

Os exames laboratoriais solicitados foram: glicemia de jejum, ácido úrico, sódio e potássio sérico, sódio e potássio urinário, uréia, creatinina, colesterol total, fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c), triglicérides, renina plasmática, concentração sérica da aldosterona.

3.2.6 Avaliação da VOP

A VOP foi medida pelo equipamento automático Complior[®] System (Artech-Medical, Pantin - France), já validado para aplicação em pesquisas clínicas (Figura 2), em dois períodos distintos; na fase 0 com terapêutica otimizada, e na fase 1, após 6 meses, com tratamento habitual associado à utilização de espironolactona na dosagem de 25 mg, uma vez ao dia.

O Complior[®] System Trata-se de um dispositivo automático que permite o registro contínuo de ondas de pulso e o cálculo da VOP (Asmar *et al.*, 1995; Laurent *et al.*, 2006; Jerrard-Dunne *et al.*, 2008). Esse sistema fornece uma medida mecanizada da VOP baseada sob transdutores mecânicos aplicados diretamente sobre a pele. Dois segmentos arteriais podem ser avaliados simultaneamente, principalmente o tronco aórtico, e os membros superiores e inferiores (Asmar *et al.*, 1995; Podolec *et al.*, 2007; Jerrard-Dunne *et al.*, 2008). Desse modo, os valores de referência da VOP foram focados nos segmentos carótido-femoral direito (trajeto da aorta de componente predominantemente elástico) (Laurent *et al.*, 2006; Jerrard-Dunne, *et al.*, 2008).



Figura 2: Equipamento automático Complior[®] System (Artech-Medical, Pantin - France); cada sensor é utilizado em uma região arterial específica (verde-femoral, amarelo-distal, azul-radial, vermelho-carótida).

A VOP carótido-femoral é calculada pelo tempo de atraso de registro entre a onda proximal (artéria carótida) e distal (artéria femoral), e a distância da medida superficial separando os respectivos transdutores (Figura 3) pela fórmula (Asmar *et al.*, 2001; Laurent *et al.*, 2006; Huck *et al.*, 2007; Jerrard-Dunne *et al.*, 2008):

$$\text{VOP (m/s)} = \frac{\Delta L(\text{distância percorrida entre as duas ondas em metros})}{\Delta T (\text{tempo atraso entre as bases das ondas em segundos})}$$

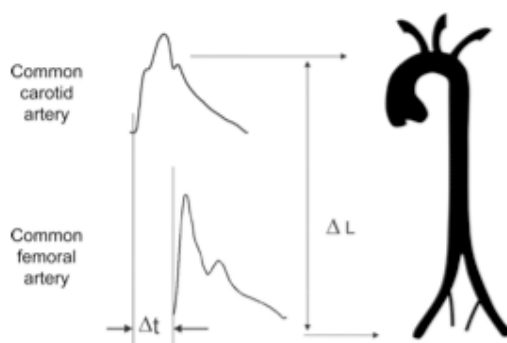


Figura 3: Medida da VOP pelo método “*foot to foot*”
(Adaptado de Laurent *et al.*, 2006)

Os pacientes foram orientados a manter abstinência de cafeína, bebidas alcoólicas, nicotina, bem como de realizar quaisquer atividades físicas no dia do exame, no sentido de evitar influências de curto prazo sobre os mesmos (Van Bortel *et al.*, 2002). O ambiente onde é realizado o exame é silencioso, com temperatura controlada de aproximadamente 24°C. As análises foram realizadas no período da manhã, entre 10 e 12hs. Os pacientes foram colocados em posição supina e permaneceram por 15 minutos de repouso.

Foram obtidos os seguintes dados dos pacientes: número de identificação, nome completo, data nascimento, peso, altura, pressão arterial anterior à análise, medida da distância do dedo médio ao pulso (que somada ao valor emitido pelo equipamento, fornece a medida completa carótido-distal). Esses dados foram registrados no equipamento antes das leituras.

Com o paciente na posição supina, iniciou-se a análise da VOP, posicionando-se os quatros sensores do equipamento em suas respectivas posições: sensor vermelho sobre a artéria carótida direita, sensor azul sobre a artéria radial direita, sensor amarelo sobre a artéria distal direita e sensor verde sobre a artéria femoral direita (Figura 4).



Figura 4: Representação das regiões dos sensores para análise. Sensor vermelho sobre artéria carótida direita, sensor azul sobre artéria radial direita, sensor amarelo sobre artéria distal direita e sensor verde sobre artéria femoral direita.

Um *buffer* de memória armazena as ondas de pulso digitalizadas pelo equipamento. Após as ondas apresentarem qualidade suficiente mostradas na tela do computador, o operador interrompe a leitura das ondas e o Complior® aceita a finalização da análise, mostrando os perfis das ondas dos últimos 10 segundos (Asmar *et al.*, 1995) Os cálculos automáticos são efetuados partindo da onda de pulso que atravessa a carótida em relação às outras regiões (radial, distal e femoral). Portanto, o equipamento calcula, as três medidas esperadas (carótido-femoral, carótido-radial, carótido-distal). Como medida de referência da VOP foi utilizado o segmento carótido-femoral.

O estudo começou no tempo inicial já com o tratamento otimizado (fase 0) e, após 6 meses com uso de tratamento habitual associado à 25mg/dia de espironolactona, uma nova avaliação foi realizada (fase 1). Parâmetros numéricos foram expressos como Média $\pm$ Desvio Padrão. Para análise estatística foi realizada ANOVA e teste de Bonferroni. Considerou-se $p < 0.005$ como diferença estatística significante.

4-RESULTADOS

4. RESULTADOS

Este estudo permitiu caracterizar pacientes hipertensos (HAC e HAR) e indivíduos normotensos (CT), através da análise do perfil clínico, antropométrico e bioquímico de cada grupo.

4.1 Dados demográficos e antropométricos

As características demográficas e antropométricas dos três grupos estudados (CT = grupo controle, HAC = Hipertensos controlados e HAR = Hipertensos resistentes) estão expressas na Tabela 2.

Com relação à idade, peso e IMC observaram-se diferenças estatisticamente significantes ($P < 0,05$) quando comparados os grupos: CT vs HAC e CT vs HAR. Não ocorreu diferença estatística significativa entre os outros parâmetros.

Tabela 2: Características demográficas e antropométricas dos três grupos

	CT	HAC	HAR
N	41	46	42
Gênero (F/M)	28 /13	36 /10	30/12
Idade (anos)	45,51± 7,43	52,71±12,7*	52,62±9,8*
Etnia (caucasiano/não-caucasiano)	25/16	31/15	23/19
Peso (kg)	70,40±12,49	76,25±18,12*	85,84±21,09*
Estatura (m)	1,60±0,07	1,59±0,08	1,60±0,10
IMC (kg/m²)	26,10±3,28	29,96±5,55*	32,93±7,06*

Os valores estão expressos em $M \pm DP$. * $P < 0,05$ CT vs HAC e CT vs HAR.

4.2 Dados de pressão arterial sistólica e diastólica dos grupos pelo método auscultatório

Os resultados das medidas da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) pelo método auscultatório estão apresentados na Figura 5 e Tabela 3.

Na fase 0 as médias dos valores da pressão arterial sistólica e diastólica pelo método auscultatório do grupo CT ($118,1 \pm 7,64$ / $78,23 \pm 5,12$ mmHg) foram inferiores às do grupo HAC ($139,2 \pm 11,55$ / $87,7 \pm 8,43$ mmHg), que foram inferiores às do grupo HAR ($157,9 \pm 13,6$ / $101,2 \pm 10,03$ mmHg). Nesta fase ocorreu diferença estatística significativa ($P < 0,05$) entre os grupos CT vs HAC, CT vs HAR, e entre HAC vs HAR. Na fase 1 as medidas do grupo CT ($117,6 \pm 7,45$ / $77,94 \pm 5,21$ mmHg) foram inferiores às do grupo HAC ($122 \pm 9,34$ / $81,1 \pm 7,5$ mmHg), que foram inferiores às do grupo HAR ($138,7 \pm 13,23$ / $92 \pm 9,78$ mmHg). Assim, esta fase apresentou diferença estatística significativa ($P < 0,05$) entre os grupos CT vs HAR e HAC vs HAR. Entre as fases 0 e 1, ocorreu diferença estatística significativa ($P < 0,05$) entre grupos HAC vs HAC e HAR vs HAR.

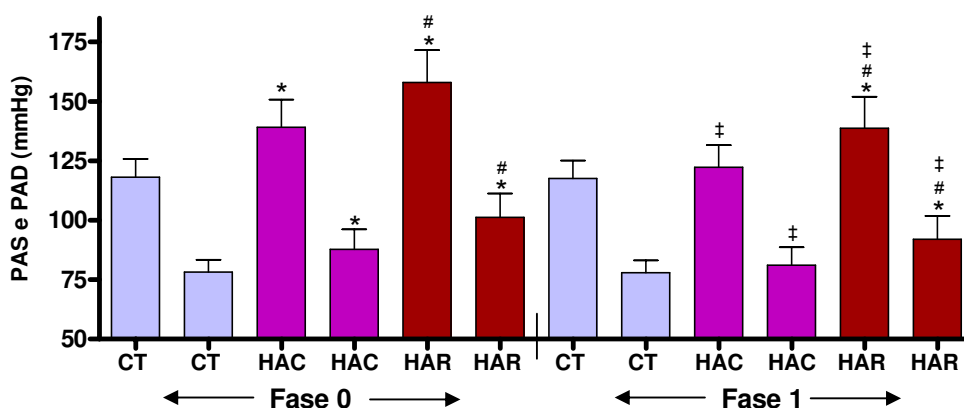


Figura 5: Medidas da pressão arterial sistólica e diastólica dos grupos pelo método auscultatório. Valores expressos em M ± DP. * $P < 0,05$ CT vs HAC e CT vs HAR; # $P < 0,05$ HAC vs HAR; ‡ $P < 0,05$ Fase 0 vs Fase 1.

Tabela 3: Medidas da Pressão arterial sistólica e diastólica dos três grupos estudados

Grupos	Fase 0		Fase 1	
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
CT	118,1 ± 7,64	78,23±5,12	117,6±7,45	77,94±5,21
HAC	139,2±11,55 *	87,7±8,43 *	122±9,34 ‡	81,1±7,5 ‡
HAR	157,9±13,6 * #	101,2±10,03 * #	138,7±13,23 * # ‡	92±9,78 * # ‡

Valores expressos em M ± DP. * $P < 0,05$ CT vs HAC e CT vs HAR; # $P < 0,05$ HAC vs HAR; ‡ $P < 0,05$ Fase 0 vs Fase 1.

4.3 Dados de pressão de pulso dos grupos pelo método auscultatório

Os resultados das medidas da pressão de pulso (PP), obtidos pela diferença entre PAS e PAD, pelo método auscultatório antes da análise da VOP estão expressos na Figura 6 e Tabela 4.

Na fase 0, a média dos valores da pressão de pulso pelo método auscultatório do grupo CT ($40,17 \pm 4,3$ mmHg) foi inferior à do grupo HAC ($51,6 \pm 4,1$ mmHg), que foi inferior à do grupo HAR ($56,6 \pm 7,23$ mmHg). Na fase 1, a média do grupo CT ($40,11 \pm 4,3$ mmHg) foi inferior à do grupo HAC ($43,5 \pm 4,34$ mmHg), que foi inferior à do grupo HAR ($46,6 \pm 6,4$ mmHg). Houve diferença estatística significativa ($P < 0,05$) entre os grupos CT vs HAC e CT vs HAR, na fase 0. Na fase 1, a diferença ocorreu entre os grupos CT vs HAC e CT vs HAR. Entre as fases 0 e 1 ocorreu diferença estatística significativa ($P < 0,05$) entre os grupos HAC vs HAC e HAR vs HAR.

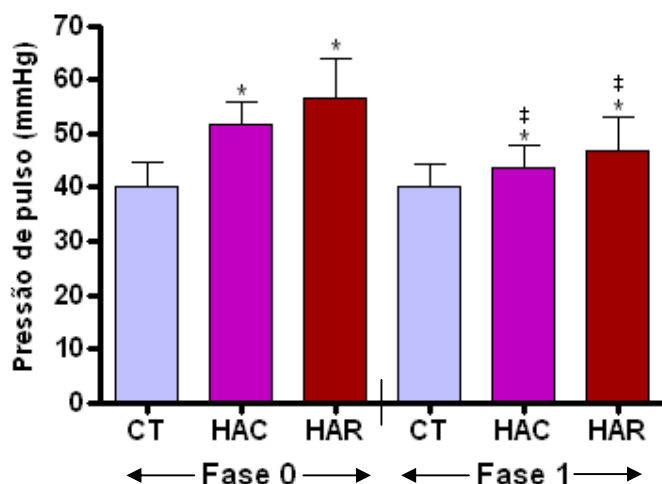


Figura 6: Medidas da pressão de pulso dos grupos. Valores expressos em $M \pm DP$.

* $P < 0,05$ CT vs HAC e CT vs HAR; ‡ $P < 0,05$ Fase 0 vs Fase 1.

Tabela 4: Medidas da pressão de pulso dos grupos.

Grupos	Fase 0	Fase 1
	PP (mmHg)	PP (mmHg)
CT	40,17±4,3	40,11±4,3
HAC	51,6±4,1*	43,5±4,34*‡
HAR	56,6±7,23*	46,6±6,4*‡

Valores expressos em $M \pm DP$. * $P < 0,05$ CT vs HAC e CT vs HAR; ‡ $P < 0,05$ Fase 0 vs Fase 1.

4.4 Monitoração Ambulatorial da Pressão Arterial - MAPA

Os valores médios da pressão arterial sistólica de 24 h (PAS 24h), pressão arterial diastólica de 24 h (PAD 24 h), pressão de pulso de 24 h (PP 24 h), pressão arterial sistólica em vigília (PAS vigília), pressão arterial diastólica em vigília (PAD vigília), pressão de pulso em vigília (PP vigília), pressão arterial sistólica durante o sono (PAS sono), pressão arterial diastólica durante o sono (PAD sono) e pressão de pulso durante o sono (PP sono) dos grupos avaliados encontram-se na Tabela 5.

Todos os valores pressóricos registrados por intermédio da MAPA foram superiores no grupo HAC em comparação ao grupo CT. O grupo HAC apresentou valores de pressão de PAS sono, PAD sono e PP sono superiores aos do grupo HAR. Nas medidas restantes, o grupo HAR apresentou valores superiores aos do grupo HAC.

Os valores de PAS 24 h, PAD 24 h, PAS vigília e PAD vigília que representam o grupo HAR formam considerados anormais de acordo com os valores de referência de anormalidade para MAPA: PA 24 h: > 130/80 mmHg; PA vigília: > 135/85mmHg. (IV Diretriz para MAPA, 2005).

Tabela 5: Valores da MAPA dos três grupos estudados.

	CT	HAC	HAR
N	41	46	42
PAS 24 h (mmHg)	114,60±7,36	127,21±13,87*	139,52±19,11*
PAD 24 h (mmHg)	73,37±5,97	80,06±12,13*	85,18±12,97*
PP 24 h (mmHg)	41,35±3,75	47,06±8,13 *	53,78±10,41 * #
PAS vigília (mmHg)	117,31±8,55	129,94±13,77 *	141,56±18,25 * #
PAD vigília (mmHg)	76,43±7,03	83,21±11,99 *	87,91±12,93 *
PP vigília (mmHg)	41,04±4,58	46,85±8,07	53,78±11,11 * #
PAS sono (mmHg)	108,83±7,24	117,97±26,35	110,58±51,02
PAD sono (mmHg)	66,89±6,40	71,88±18,46	65,20±30,70
PP sono (mmHg)	41,91±3,84	46,47±11,83	45,47±22,04

Valores expressos em M ± DP. * $P < 0,05$ CT vs HAC e CT vs HAR; # $P < 0,05$ HAC vs HAR.

4.5 Perfil bioquímico

Os resultados dos exames laboratoriais realizados nos grupos estão inseridos na Tabela 6.

Tabela 6. Valores bioquímicos dos três grupos estudados.

	CT	HAC	HAR
N	41	46	42
Glicemia (mg/dL)	87,03±11,64	95,21±15,03	100,16±17,40 *
Ácido úrico (mg/dL)	4,26±0,82	5,79±1,14 *	6,12±1,70 * #
Na (mEq/L)	139,03±1,85	140,91±1,75 *	140,60±2,36 *
K (mEq/L)	4,17±0,35	4,19±0,40	4,34±0,51
Na urinário (mEq/L)	144,92±62,58	199,02±83,70 *	216,26±107,03
K urinário (mEq/L)	43,12±9,83	46,16±16,28	47,10±19,42
Uréia (mg/dL)	29,17±7,53	34,03±12,11	33,38±14,80
Creatinina (mg/dL)	0,73±0,08	0,91±0,38	0,98±0,39 *
Colesterol Total (mg/dL)	164,03±27,94	200,00±32,99 *	193,11±34,47
LDL-c (mg/dL)	93,77±19,70	102,32±20,01*	104,71±26,89*
HDL-c (mg/dL)	53,71±12,64	52,47±14,73	48,56±15,38
Triglicérides (mg/dL)	92,00±43,01	148,88±72,71 *	157,51±64,96 *
Renina (pg/ml)	10,89±7,77	12,59±5,82	17,15±14,48 *
Aldosterona (pg/ml)	108,21±45,61	154,78±58,44 *	158,91±72,97 *

Valores expressos em M ± DP. * $P < 0,05$ CT vs HAC e CT vs HAR; # $P < 0,05$ HAC vs HAR.

Tabela 7: Valores de referência para os parâmetros bioquímicos.

Glicemia (mg/dL)	60-100	Creatinina (mg/dL)	H<1,20; M<0,90
Ácido úrico (mg/dL)	Homem <7 Mulher < 5,7	Coolest. T(mg/dL)	≥20anos: <200mg/dL
Na (mEq/L)	≤ 65 anos 136-145; >65 anos 132-146	LDL-c (mg/dL)	<100mg/dL
K (mEq/L)	≤ 60 anos 3,1-5,1; > 60 anos 3,7-5,4	HDL-c (mg/dL)	≥ 40anos: ótimo >60 mg/dL
Na urinário (mEq/L)	30 -300mEq/24h	Triglicérides (mg/dL)	≥ 20anos ≤ 150mg/dL
K urinário (mEq/L)	25 -125mEq/24h	Renina (pg/ml)	2,4 - 21,6 pg/ml
Uréia (mg/dL)	≤65anos ≤50, >65anos ≤71	Aldosterona (pg/ml)	10 -160 pg/ml

Na = sódio, K= potássio, HDL-c = colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-c = colesterol de lipoproteína de baixa densidade.

4.6 Caracterização medicamentosa dos grupos

4.6.1 Grupos farmacológicos utilizados

Os grupos farmacológicos utilizados no tratamento anti-hipertensivo dos grupos HAC e HAR estão expressos na Figura 7 e Tabela 8.

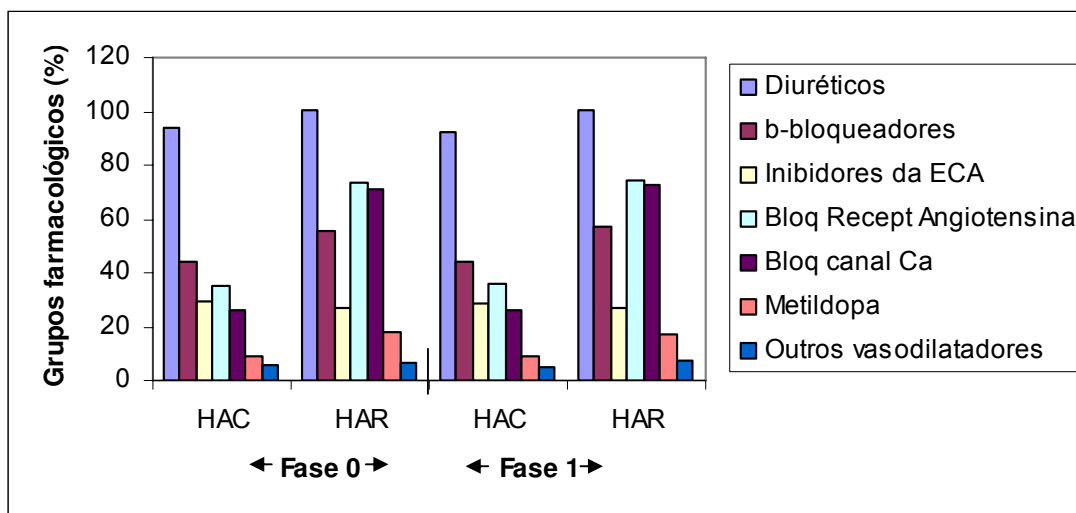


Figura 7: Percentual dos grupos farmacológicos utilizados no tratamento dos grupos HAC e HAR.

Tabela 8: Percentual dos grupos farmacológicos utilizados no tratamento dos grupos HAC e HAR

Grupos Farmacológicos (%)	Fase 0		Fase 1	
	HAC	HAR	HAC	HAR
Diuréticos	94,11	100	92,34	100
β-bloqueadores	44,11	55,55	43,99	57,12
Inibidores da ECA	29,41	26,66	28,88	27,04
Bloqueadores dos Receptores Angiotensina	35,29	73,73	35,57	74,03
Bloqueadores de Canal de Cálcio	26,47	71,11	26,06	72,34
Metildopa	8,82	17,77	8,63	17,45
Outros Vasodilatadores	5,88	6,66	5,03	6,97

4.6.2 Número de classes de medicamentos e ajuste de doses

O número de classes de medicamentos utilizados em ambas as fases pelo grupo HAC foi de 2,5 e pelo grupo HAR foi de 3,6.

Após a introdução da terapia com espironolactona na fase 1, foi realizado o ajuste posológico dos outros medicamentos que já faziam parte do tratamento otimizado habitual na fase 0. Obtêve-se redução no percentual das doses dos outros anti-hipertensivos após a introdução da espironolactona (27% para grupo de HAC e 32% para HAR).

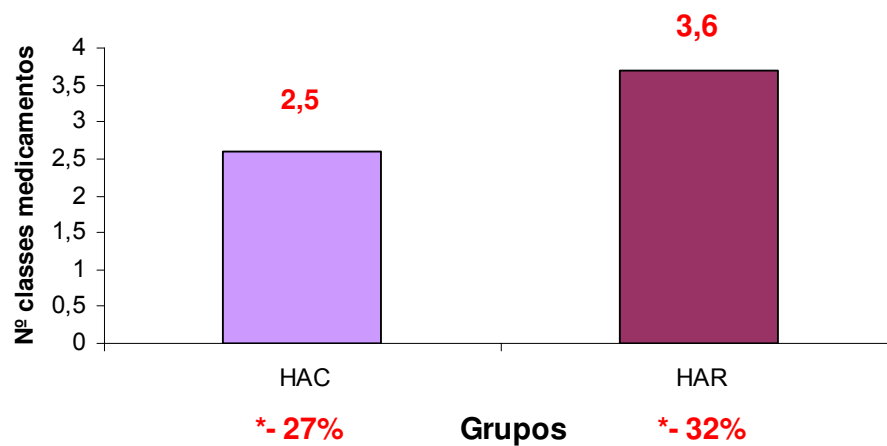


Figura 8: Número de classes de medicamentos dos grupos HAC e HAR em ambas as fases. * Percentuais de redução das doses dos medicamentos anti-hipertensivos da fase 0 para fase 1.

4.7 Velocidade de onda de pulso (VOP)

Os resultados das medidas da VOP carótido-femoral estão expressos na Figura 9 e Tabela 9.

Na fase 0 o valor médio da velocidade de onda de pulso do grupo CT ($7,8 \pm 1,06$ m/s) foi inferior ao do grupo HAC ($8,6 \pm 1,26$ m/s), que mostrou-se inferior ao do grupo HAR ($9,3 \pm 1,5$ m/s). Na fase 1 o valor do grupo CT ($7,8 \pm 1,12$ m/s) foi inferior ao do grupo HAC ($8,42 \pm 1,19$ m/s), que foi inferior ao grupo HAR ($9,4 \pm 1,45$ m/s). Houve diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$) entre os grupos CT vs HAC, CT vs HAR em ambas as fases. Não foram observadas diferenças estatísticas significantes entre as VOPs das fases.

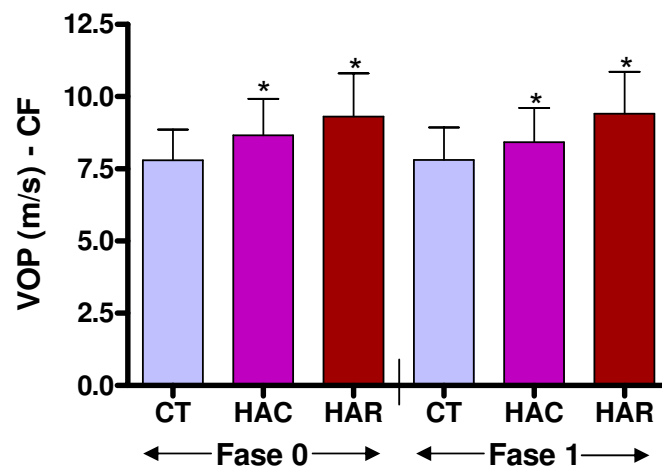


Figura 9: Velocidade de onda de pulso dos três grupos. Valores expressos em $M \pm DP$.
* $P < 0,05$ CT vs HAC e CT vs HAR.

Tabela 9: Valores de Velocidade de onda de pulso dos três grupos

Grupos	Fase 0	Fase 1
	VOP (m/s)	VOP (m/s)
CT	7,8±1,06	7,8±1,12
HAC	8,6±1,26 *	8,42±1,19 *
HAR	9,3±1,5 *	9,4±1,45 *

Valores expressos em $M \pm DP$. * $P < 0,05$ CT vs HAC e CT vs HAR.

5-DISSCUSSÃO

5-DISCUSSÃO

Alguns estudos têm analisado as relações entre rigidez arterial e parâmetros antropométricos e clínicos na população hipertensa, mostrando que a VOP está relacionada ao peso, idade, pressão arterial sistólica e pressão de pulso (Albaladejo *et al.*, 2003; Millasseau *et al.*, 2005; Li *et al.*, 2006). Neste trabalho também foi observada a correlação entre a VOP e esses fatores. Os pacientes hipertensos controlados e hipertensos resistentes mostraram uma média de idade superior à do grupo controle, fato que pode influenciar nos resultados da VOP, já que a idade mais avançada aponta maior prevalência para fatores de risco de aterosclerose e danos a órgãos-alvo (Lantelme *et al.*, 2002; Laurent *et al.*, 2006) devido ao maior tempo de exposição dos níveis pressóricos elevados; assim, espera-se encontrar maior rigidez arterial nos grupos de hipertensos (Muxfeldt *et al.*, 2008). Estudo publicado por Ni *et al.*, 2003, demonstrou que mesmo em uma população normotensa, há um progressivo aumento da VOP com a idade. A idade é, portanto, um fator que causa impacto na rigidez arterial alterando os valores de VOP.

Apesar do “n” deste estudo não ser elevado, houve predominância do sexo feminino nos três grupos estudados, devendo ser considerada a maior proporção de mulheres como uma possível influência nos valores da VOP encontrados. Estudo realizado (Asmar *et al.*, 1999) demonstrou que em indivíduos saudáveis ou sujeitos a doenças, o valor da VOP foi maior entre homens adultos do que em mulheres adultas. Willum-Hansen *et al.*, 2006 também mostraram uma VOP superior em homens comparada a mulheres, assim como Muxfeldt *et al.*, 2008, apontaram que homens hipertensos apresentaram VOP superior às mulheres hipertensas. De acordo com a literatura sugere-se que essas mudanças aparecem mais tardiamente em mulheres do que em homens (Asmar 1999). Em contraste, em pesquisa realizada por Smulyan *et al.*, 2001, homens e mulheres com a mesma faixa etária de idade não apresentaram diferenças significativas na VOP carótido-femoral.

Em estudos clínicos, a idade, a pressão sanguínea e o gênero, são os principais fatores que alteram os níveis de VOP. Esses parâmetros representam mais de 50% da variabilidade dos valores (Safar *et al.*, 2002; Lantelme *et al.*, 2002). Muxfeldt *et al.*, 2008, demonstraram que a velocidade de onda de pulso aórtica é principalmente determinada pela idade e níveis pressóricos, enquanto outros autores (Frohlich & Safar,

2006) observaram que com a idade o aumento da PAS e PP é mais acentuado do que na PAD. Em estudos epidemiológicos, a VOP reflete a rigidez arterial independentemente da idade e pressão arterial. Acima dos 70 anos de idade, a VOP aórtica é exclusivamente influenciada pela pressão sanguínea, não mais pela idade. (Safar *et al.*, 2002).

Em relação à etnia, os três grupos avaliados durante a pesquisa apresentaram predominância de caucasianos, entretanto, a literatura aponta que a prevalência e severidade de doenças cardiovasculares são maiores em descendentes de africanos do que em caucasianos. Uma das hipóteses seria a de que uma excessiva produção de colágeno na população negra, como as observadas na formação de quelóide, pode estar presente nas paredes dos vasos, resultando em mudanças na estrutura e função vascular (Dustan, 1995). De acordo com Ferreira *et al.*, 1999 a idade relacionada à VOP carótido – femoral e pressão arterial sistólica mostrou uma inclinação maior em relação a negros do que em brancos. Em indivíduos saudáveis, comparando-se apenas a VOP entre negros e brancos, concluiu-se que a VOP em negros foi superior à de brancos (Wildman *et al.*, 2005).

De acordo com Asmar 1999, em hipertensos obesos e não-obesos, a VOP está correlacionada com o IMC. Um aumento significativo da VOP foi registrado anteriormente em pacientes obesos independentemente da idade, gênero e níveis pressóricos (Sutton-Tyrrell *et al.*, 2001; Wildman *et al.*, 2003). Esse fator também pode ter influenciado nos resultados da VOP deste estudo, considerando-se as diferenças encontradas no IMC entre grupos e o fato de pacientes obesos não terem sido excluídos. Wildman *et al.*, 2005 também explicou que há uma relação da progressão da rigidez arterial (pela VOP aórtica) e ganho de peso em adultos saudáveis, além da diminuição da rigidez diretamente relacionada à perda de peso, melhorando a distensibilidade arterial.

De acordo com os resultados obtidos nesse estudo, a diminuição significativa da pressão arterial sistólica e diastólica dos grupos HAC e HAR da fase 0 para fase 1, evidenciou a eficácia na associação da espirolactona ao tratamento anti-hipertensivo (Calhoun, 2007; Chapman *et al.*, 2007, Lane *et al.*, 2007). O controle pressórico com valores abaixo de 140 / 90 mmHg em hipertensos está associado à uma diminuição dos riscos de doença cardiovascular e mostra uma alta eficiência na redução de morbidade e mortalidade cardiovascular (Oparil, 2002; Chobanian *et al.*, 2003). Em pacientes

hipertensos os riscos de AVC, infarto agudo do miocárdio, doença arterial coronariana, doença arterial periférica, mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas encontram-se aumentados (Chobanian *et al.*, 2003), assim, a redução da PA e o antagonismo da aldosterona tornam-se ferramentas indispensáveis no tratamento de pacientes com HAR.

Neste estudo as diferenças encontradas entre a VOP dos três grupos, em que a VOP do grupo de normotenso foi inferior às dos grupos de hipertensos, está relacionada com a diminuição da pressão arterial e pressão de pulso, já que os níveis pressóricos têm influência direta na determinação da rigidez e elasticidade vascular. Em uma aorta normal, as ondas pressóricas refletem da periferia e retornam para o coração durante a diástole. Na aorta enrijecida, a velocidade das ondas pressóricas aumentam, e as ondas refletidas eventualmente alcançam o coração mais adiantadas, isto é, no final da sístole (ao invés da diástole), causando um aumento de pressão sistólica e um aumento da pós-carga cardíaca. Portanto o enrijecimento arterial pode estar associado com um aumento da pressão de pulso que se origina da diferença entre pressão arterial sistólica e diastólica (Laurent *et al.*, 2003; Frohlich & Safar, 2006; Wang *et al.*, 2008).

Após a introdução da espironolactona (fase 1), foi realizado o ajuste posológico dos outros anti-hipertensivos utilizados, obtendo-se uma redução de 27% nas doses dos medicamentos do grupo HAC e 32% do grupo HAR, corroborando com Parthasarathy e colaboradores (2007), que também observaram uma diminuição no número de classes de anti-hipertensivos após associação com espironolactona. A espironolactona mostrou ser bem tolerada pelos voluntários e poucos foram os efeitos colaterais registrados, como: náusea (5,8%), ginecomastia e mastalgia (5,2%), conforme resultados de outros trabalhos (Chapman *et al.*, 2007; Pimenta & Calhoun 2007).

De acordo com alguns autores (Boutouyrie, Laurent & Briet, 2008), ainda é debatida a questão se a redução da rigidez arterial após tratamento anti-hipertensivo é somente devido à diminuição da pressão arterial ou se estão envolvidos efeitos adicionais independentes da pressão arterial. Boutouyrie *et al.*, 2000 demonstraram que a pressão sanguínea por ela mesma, tem a capacidade de influenciar no remodelamento vascular de grandes artérias.

Vários estudos (Breithaupt-Grögler *et al.*, 1996; Klingbeil *et al.*, 2002; Mahmud & Feely, 2003) tem mostrado a utilização de fármacos anti-hipertensivos indicados para o remodelamento vascular, utilizando beta-bloqueadores, inibidores da ECA,

antagonistas dos receptores de angiotensina, bloqueadores de canal de cálcio e antagonistas de aldosterona, como a espironolactona (McEniery *et al.*, 2004; Mahmud & Feely, 2005), como ferramentas farmacológicas que promoveram diminuição da VOP e que diuréticos como a indapamida e hidroclorotiazida reduzem a pressão arterial, mas não alteram a VOP (Asmar *et al.*, 1993; Wang *et al.*, 2008). Medicamentos à base de inibidores da ECA e bloqueadores de canal de cálcio também apresentaram efeitos benéficos na elasticidade arterial independente dos efeitos pressóricos (Asmar *et al.*, 2001; Guerin *et al.*, 2001). Mahmud & Feely, 2002 mostraram que os antagonistas dos receptores de angiotensina têm efeitos similares aos inibidores da ECA na rigidez arterial em pacientes hipertensos. De acordo com os estudos mencionados e os resultados obtidos nesse estudo, o controle e/ou diminuição da rigidez arterial nos grupos HAC e HAR ocorreram devido ao tratamento associado dos grupos farmacológicos utilizados. Embora existisse a probabilidade da espironolactona poder alterar os valores na VOP, não foram encontradas alterações após sua inclusão na terapêutica medicamentosa (fase 1).

De acordo com Laurent *et al.*, 2006, algumas limitações na avaliação da VOP podem ser apontadas: a onda de pulso da artéria femoral pode ser difícil de ser registrada em pacientes com síndrome metabólica, diabetes, doença arterial periférica e obesidade. Como foram excluídos os pacientes com essas condições, a não ser pelo fato de um número considerável de pacientes apresentar certo grau de obesidade, este foi um fator que dificultou a obtenção dos dados pela dificuldade de atingir as proximidades dos vasos com os sensores. Na presença de estenose aórtica, ilíaca ou femoral proximal, a onda pressórica pode ser atenuada ou atrasada. Conforme consta na literatura (Laurent *et al.*, 2006), a obesidade abdominal, particularmente em homens e o busto largo de mulheres podem fornecer medidas imprecisas de distância para o cálculo da VOP. Medidas exatas são apenas fornecidas por procedimentos invasivos (Asmar *et al.*, 2001). O método da VOP permite uma avaliação global da parede arterial que está relacionada à geometria e função da parede, isto é, não fornece informações sobre os exatos mecanismos ou fatores específicos que podem estar envolvidos com o aparecimento de anormalidades arteriais e suas mudanças. Essa limitação não se torna um problema desde que o primeiro objetivo não seja analisar mecanismos precisos das mudanças observadas das propriedades das paredes. (Asmar *et al.*, 2001).

As diferenças encontradas entre os grupos, nos valores da VOP, em ambas as

fases, sugerem que a doença hipertensiva influencia a rigidez arterial, causando um aumento da VOP. Esse processo de enrijecimento arterial se intensifica com a idade associada à uma maior duração da doença sem terapia medicamentosa adequada, acelerando o progresso da doença. Portanto, os resultados encontrados indicam que controlar a doença é essencial para não permitir sua progressão e/ou diminuir futuras complicações cardiovasculares em pacientes hipertensos.

6-CONCLUSÕES

6-CONCLUSÕES

Alterações da VOP encontradas nos grupos HAR e HAC sugerem um aumento na rigidez arterial desses grupos.

Os resultados indicam que valores mais altos de VOP estão associados a níveis de hipertensão moderado a severo.

A associação da espironolactona não alterou os valores da VOP, aparentemente, não interferindo no remodelamento vascular.

No que se refere à VOP, são necessários estudos adicionais com “n” maior de pacientes, por um período mais prolongado.

7-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albaladejo P, Laurent P, Pannier B, Achimastos A, Safar M, Benetos A. Influence of sex on the relation between heart rate and aortic stiffness. *J Hypertens* 2003; 21(3):487-90.
2. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics — 2008 Update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2008.
3. Anthony, PK. Segredos em Farmacologia. São Paulo. Editora Artmed; 2002. 366 p.
4. Asmar R. Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity Clinical Applications. Paris. Ed. Elsevier; 1999. 167p.
5. Asmar, R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity – clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1 (5) 387-397.
6. Asmar RG, Benetos A, Chaouche-Teyara K, Raveau-Landon CM, Safar ME. Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse-wave velocity in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 72(11):794-8.
7. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26:485-90.
8. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Benetos A, Safar M. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J Hypertens* 2001; 19(4):813-8.

9. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 32:560-564.
10. Benetos A, Safar ME. Genetic aspects of arterial stiffness and pulse pressure in clinical hypertension. In: Safar ME, O'Rourke MF. *Arterial stiffness in hypertension*. Amsterdam. Ed. Elsevier B. V.; 2006. Vol 23. 267-77p.
11. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part I-sphygmomanometry: factors common to all techniques. *BMJ* 2001a; 322(7292):981-5.
12. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. Part II-conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement. *BMJ* 2001b; 322(7293):1043-7.
13. Bortolotto LA, Blacher J, Kondo T, Takazawa K, Safar ME. Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: second derivate of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. *Am J Hypertension* 2000; 13(2): 165 - 71.
14. 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.
15. Boudier HAJ, Baumann M, Cohuet G, Safar ME. Large arteries, microcirculation and the mechanism of hypertension. In: Safar ME, O'Rourke MF. *Arterial stiffness in hypertension*. Amsterdam. Ed. Elsevier B. V.; 2006. Vol 23. 21-33p.
16. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, Hengstler J, Dartois N, Laloux B et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000; 101(22):2601-6.
17. Boutouyrie P, Laurent S, Briet M. Importance of arterial stiffness as cardiovascular risk factor for future development of new type of drugs. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008;

22(3):241-6.

18. Breithaupt-Grögler K, Leschinger M, Belz GG, Butzer R, Erb K, de May C et al. Influence of antihypertensive therapy with cilazapril and hydrochlorothiazide on the stiffness of the aorta. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10(1):49-57.
19. Bulpitt, CJ, Rajkumar C, Cameron JD. Vascular compliance as a measure of biological age. *J Am Geriatr Soc*. 1999; 47(6):657-63.
20. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008; 117(25):e510-26.
21. Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? *Pro. Hypertension* 2007; 50(3):447-53.
22. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9:19-24.
23. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H et al. Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49(4):839-45.
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560–2572.
25. de Souza WA, Sabha M, de Faveri Favero F, Bergsten-Mendes G, Yugar-Toledo JC, Moreno Jr H. Intensive Monitoring of Adherence to Treatment Helps to Identify “True” Resistant Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009a;11:183–191.

26. de Souza WA, Sabha M, Bergsten-Mendes G, Yugar-Toledo JC, Moreno Jr H. Monitorização da adesão ao tratamento anti-hipertensivo em pacientes com hipertensão arterial resistente. *Revista Factores de Risco* 2009b;12:22-31.
27. Dustan HP. Does keloid pathogenesis hold the key to understanding black/white differences in hypertension severity?. *Hypertension* 1995; 26(6 Pt 1):858-62.
28. Ferreira AS, Santos MAR, Barbosa Filho J, Cordovil I, Souza MN. Determination of radial artery compliance can increase the diagnostic power of pulse wave velocity measurement. *Physiol Meas* 2004; 25:37-50.
29. Ferreira AV, Viana MC, Mill JG, Asmar RG, Cunha RS. Racial differences in aortic stiffness in normotensive and hypertensive adults. *J Hypertens* 1999; 17(5):631-7.
30. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension* 2004, 44(4):398-404.
31. Franco OH, Peeters A, Bonneux L, de Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis. *Hypertension* 2005;46(2):280-6.
32. Franklin SS, Gustin WIV, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:308–315.
33. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103:1245–1249.
34. Frohlich ED, Safar ME. Arterial stiffness and wave reflection at the different stages of the hypertensive vascular disease. In: Safar ME, O'Rourke MF. *Arterial stiffness in hypertension*. Amsterdam. Ed. Elsevier B. V.; 2006. Vol 23. 411-25p.

35. Gomes MAM, Pierín AMG, Segre CA, Mion Júnior D. Monitorização Residencial da Pressão Arterial e Monitorização Ambulatorial da Pressão Artéria versus Medida da Pressão Arterial no Consultório. *Arq Bras Cardiol* 1998; 7(4):581-585.
36. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103(7):987-92.
37. Hertz RP, Unger AN, Cornell JA, Saunders E. Racial disparities in hypertension prevalence, awareness, and management. *Arch Intern Med* 2005;165(18):2098-104.
38. Huck CJ, Bronas UG, Williamson EB, Draheim CC, Duprez DA, Dengel DR. Noninvasive measurements of arterial stiffness: repeatability and interrelationships with endothelial function and arterial morphology measures. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(3):343-9.
39. IV Diretriz para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. Vol 85, Suplemento II, Julho de 2005.
40. Jadhav UM, Kadam NN. Non-invasive assessment of arterial stiffness by pulse wave velocity correlates with endothelial dysfunction. *Indian Heart J* 2005; 57: 226-232.
41. Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Ambulatory arterial stiffness index, pulse wave velocity and augmentation index – interchangeable or mutually exclusive measures? *J Hypertension* 2008; 26(3):259-534.
42. Joannidès R, Richard V, Thuillez C. Pulsatile stress, arterial stiffness and endothelial function. In: Safar ME, O'Rourke MF. *Arterial stiffness in hypertension*. Amsterdam. Ed. Elsevier B. V.; 2006. Vol 23. 99-124p.
43. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275(20):1571-6.

44. Kannel WB. Historic perspectives on the relative contributions of diastolic and systolic blood pressure elevation to cardiovascular risk profile. *Am Heart J.* 1999; 138(3 Pt 2):205-10.
45. Klingbeil AU, John S, Schneider MP, Jacobi J, Weidinger G, Schmieder RE. AT1-receptor blockade improves augmentation index: a double-blind, randomized, controlled study. *J Hypertens* 2002; 20(12):2423-8.
46. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007; 25(4):891-4.
47. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate: An important confounder of Pulse Wave Velocity assessment. *Hypertension* 2002; 39(6):1083-87.
48. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27(21):2588-605.
49. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B et al. Aortic stiffness is a independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34(5):1203-6.
50. Lemogoum D, Van Bortel L, Najem B, Dzudie A, Teutcha C, Madu E et al. Arterial stiffness and wave reflections in patients with sickle cell disease. *Hypertension* 2004; 44(6): 924-9.
51. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9349):1903-13.
52. Li JK. A new description of arterial function: The compliance-pressure loop. *Angiology* 1998; 49(7):543-8.

53. Li Y, Wang JG, Dolan E, Gao PJ, Guo HF, Nawrot T et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2006; 47(3):359-64.
54. Lotufo PA. Epidemiologia da Hipertensão Arterial no Brasil. In: Nobre F, Serrano-Júnior CV. *Tratado de Cardiologia – SOCESP*. 1ª edição. São Paulo; 2005. Ed. Manole. 395-96p.
55. Mahmud A, Feely J. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition. *Am J Hypertens* 2002; 15:321-5.
56. Mahmud A, Feely J. Aldosterone-to-renin ratio, arterial stiffness, and the response to aldosterone antagonism in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18(1):50-5.
57. Mahmud A, Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1(1):65-78.
58. Matsui D, Hermann C, Klein J, Berkovitch M, Olivieri N, Koren G. Critical comparison of novel and existing methods of compliance assessment during a clinical trial of an oral iron chelator. *J Clin Pharmacol* 1994; 34(9):944-9.
59. McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, Webb DJ, Avolio AP, Wilkinson IB et al. Nebivolol increases arterial distensibility in vivo. *Hypertension* 2004; 44(3):305-10.
60. Mion-Júnior D; Nobre F. *Risco Cardiovascular Global*. São Paulo. Ed. Lemos Editorial 1999.185p.
61. 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; 45:222-226.
62. 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: 607–613.

63. Ni Y, Wang H, Hu D, Zhang W. The relationship between Pulse Wave Velocity and Pulse Pressure in chinese patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2003; 26: 871-74.
64. Nobre F, Coelho EB, Mion-Júnior, D. Epidemiologia da Hipertensão Arterial no Brasil. In: Nobre F, Serrano-Júnior CV. *Tratado de Cardiologia – SOCESP*. 1ª edição. São Paulo; 2005. Ed. Manole. 280-95p.
65. Oparil S. Are there meaningful differences in blood pressure control with current antihypertensive agents? *Am J Hypertens* 2002; 15:14S-21S.
66. O'Rourke M, Franklin S. Arterial stiffness: reflections on the arterial pulse. *European Heart Journal* 2006; 27:2497-2498.
67. Parthasarathy HK, Alhashmi K, McMahon AD, Struthers AD, Connell JM, McInnes GT et al. Does the aldosterone-renin ratio predict the efficacy of spironolactone over bendroflumethiazide in hypertension? A clinical trial protocol for RENALDO (RENin-ALDOsterone) study. *BMC Cardiovasc Disord* 2007; 7:14.
68. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension and aldosteronism. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9(5):353-9.
69. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2008; 10(3):239-44.
70. Podolec P, Kopec G, Podolec J, Wilkokek P, Krochin M, Rubis P et al. Aortic Pulse Wave Velocity and carotid-femoral - Pulse Wave Velocity: similarities and discrepancies. *Hypertens Res* 2007; 30: 1151–58.
71. Rand CS. Measuring adherence with therapy for chronic diseases: implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1993; 72(10):68D-74D.

72. Safar H, Mourad JJ, Safar M, Blacher J. Aortic pulse wave velocity, an independent marker of cardiovascular risk. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002; 95(12):1215-8.
73. Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, London GM, Safar ME. Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(5):1374-80.
74. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension* 2001; 38(3):429-33.
75. Taylor DW, Sackett DL, Haynes RB, Johnson AL, Gibson ES, Roberts RS. Compliance with antihypertensive drug therapy. *Ann NY Acad Sci* 1978; 304:390-403.
76. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006. *Arq. Bras. Cardiol.* vol.89 no.3 São Paulo Set, 2007.
77. Van Bortel LM, Segers P. Direct measurement of local arterial stiffness and pulse pressure. In: Safar ME, O'Rourke MF. *Arterial stiffness in hypertension*. Amsterdam. Ed. Elsevier B. V.; 2006. Vol 23. 35-51p.
78. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002; 15(5):445-52.
79. Wang M, Lakatta E. Central arterial aging: humans to molecules. In: Safar ME, O'Rourke MF. *Arterial stiffness in hypertension*. Amsterdam. Ed. Elsevier B. V.; 2006. Vol 23. 137-60p.
80. Wang X, Keith JC Jr, Struthers AD, Feuerstein GZ. Assessment of arterial stiffness: a translational medicine biomarker system for evaluation of vascular risk. *Cardiovasc Ther* 2008; 26(3):214-23.
81. Wildman RP, Farhat GN, Patel AS, Mackey RH, Brockwell S, Thompson T et al.

Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension* 2005; 45(2):187-92.

82. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension* 2003; 42(4):468-73.

83. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF et al. British Hypertension Society. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004; 18(3):139-85.

84. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113(5):664-70.

85. Yamamoto Y, Oiwa K, Hayashi M, Ohara T, Muranishi M. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril on 24-hour blood pressure in patients with lacunar infarction: comparison between dippers and non-dippers. *Hypertens Res* 2005; 28(7):571-8.

8-ANEXOS

ANEXO 1



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 27/02/07.
(PARECER PROJETO: Nº 315/2001)

PARECER

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “AVALIAÇÃO FUNCIONAL DO ENDOTÉLIO E CORRELAÇÃO COM FATORES GENÉTICOS ENVOLVIDOS NA GÊNESE DA HIPERTENSÃO RESISTENTE”.

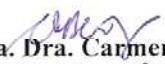
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Heitor Moreno Júnior.

II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou o Adendo que acrescenta o projeto intitulado “**COMPLÊNCIA ARTERIAL (VOP) EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL REFRÁTARIA**”, a ser desenvolvido com a finalidade de Dissertação de Mestrado do aluno Fabrício de Faveri Favero, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 27 de fevereiro de 2007.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

ANEXO 2

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA COM SERES HUMANOS

Nome do projeto: Complacência arterial (VOP) em pacientes com hipertensão arterial refratária

Responsável pela condução das pesquisas: **Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior e Fabrício de Faveri Favero**

Nome do voluntário:

RG:

CIC:

Endereço:

Telefone (s):

Local:

Data:

Responsável Legal do paciente:

CIC:

RG:

Grau de parentesco

Endereço:

Prova documental:

Local

Data ____/____/____

CARTA DOS DIREITOS DO VOLUNTÁRIO EM PESQUISA MÉDICA

Os indivíduos que participam da pesquisa médica adquirem certos direitos. Esses direitos incluem:

a) Informações e explicações a respeito:

- Dos procedimentos, aparelhos e fármacos a serem utilizados;
- Da natureza e proposta da pesquisa;
- De possíveis desconfortos e riscos que possam possivelmente ocorrer ou estarem sujeitos;
- De possíveis benefícios advindos da pesquisa;
- De outras alternativas de tratamento que possam lhe ser vantajosas;
- Da evolução da pesquisa e dos resultados referentes a si próprio.

b) Encaminhamento a tratamento médico, caso complicações ocorram;

c) Fazer questões a respeito dos experimentos ou procedimentos envolvidos;

d) Ser instruído de que o consentimento para participar do estudo pode ser retirado a qualquer momento, inclusive sem justificativas, sem prejuízo do tratamento/seguimento do voluntário por parte da instituição de saúde;

e) Receber uma cópia deste consentimento datada e assinada pelo pesquisador ou seus auxiliares autorizados para tal;

f) Consentir ou não em participar do estudo sem qualquer coerção ou outro tipo de influência por parte de elementos envolvidos na pesquisa;.

Assinatura do voluntário

Data

Assinatura do investigador ou testemunha

Data

ANEXO 3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está convidado a participar de um estudo para obter informações de **Complacência arterial (VOP) em pacientes com hipertensão arterial refratária.**

O objetivo desse trabalho consiste em identificar alterações da velocidade de onda de pulso (VOP) associadas à rigidez das artérias em pacientes com hipertensão arterial difícil de controlar com remédios, para esclarecer como é a rigidez arterial nesses pacientes, incluindo a evolução no ambulatório de Farmacologia Cardiovascular no HC – UNICAMP.

Este estudo não acarretará riscos adicionais para a sua saúde, posto que não interfere nas condutas diagnósticas ou terapêuticas. Esclarecemos que pacientes com hipertensão arterial refratária necessitam de investigação diagnóstica e acompanhamento em hospitais de nível assistencial terciário, sendo, portanto este o único benefício ao voluntário: **“orientação e acompanhamento multidisciplinar por profissionais da área de saúde, incluindo médico especialista em hipertensão arterial”**. Ressalte-se ainda, que esta condição não é disponível na maior parte dos centros de assistência terciária de nosso país. No entanto, a sua participação não é obrigatória e você poderá cancelar este consentimento a qualquer momento, se esta for a sua vontade. Também, poderá solicitar todos os resultados dos exames médicos realizados.

NÓS NÃO PODEMOS E NÃO GARANTIREMOS QUE VOCÊ RECEBERÁ QUALQUER BENEFÍCIO DIRETO DESTE ESTUDO.

O trabalho será realizado no Ambulatório de Farmacologia Cardiovascular (HC-UNICAMP). Caso o paciente decida participar do estudo, o Prof. Dr. Heitor Moreno

Júnior., o aluno de mestrado Fabrício de Faveri Favero ou outros médicos descreverão detalhadamente o estudo.

Este trabalho contribuirá na determinação do grau de elasticidade e rigidez de seus vasos sanguíneos. A VOP é baseada na observação da velocidade na qual a pulsação arterial corre ao longo dos vasos sanguíneos pelo corpo. Os resultados contribuem para um melhor conhecimento dessas condições, visto que os dados obtidos contribuem no melhor controle da pressão arterial e na qualidade de vida dos pacientes.

As informações serão sigilosas e qualquer dado que possa ser publicado posteriormente em revistas científicas, não revelará a sua identidade, entretanto, órgãos governamentais ligados à saúde podem solicitar informações a respeito da pesquisa e da identidade dos voluntários envolvidos nela.

Os voluntários serão entrevistados durante as consultas médicas, portanto, não havendo ressarcimento pelas entrevistas. Entretanto, quando a entrevista for realizada fora da data da consulta, os voluntários receberão, quando necessário, R\$ 20,00 como ressarcimento pelo tempo dispensado, gastos com transporte e alimentação. No caso de interrupção precoce do estudo, você receberá o montante proporcional às entrevistas que foram realizadas fora das datas das consultas.

A duração prevista do estudo será de 24 meses. A duração do exame é variável com tempo entre 5 a 20 minutos.

FASES DO ESTUDO A SEREM DESENVOLVIDAS

Primeira etapa: Seleção do paciente. Serão selecionados pacientes hipertensos resistentes de ambos os sexos, tratados e acompanhados clinicamente no Ambulatório de Hipertensão Resistente (Farmacologia Cardiovascular – HC UNICAMP).

Todos os pacientes serão acompanhados clinicamente por especialistas e receberão tratamento para suas afecções de acordo com os padrões e normas clínicas vigentes estabelecidas anteriormente.

Segunda etapa: a data do exame será agendada previamente no consultório.

Qualquer questão a respeito do estudo ou de sua saúde deve ser dirigida ao Dr. Heitor Moreno Júnior (fone:19-32565801), Professor do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP; teremos satisfação em esclarecê-las. O telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/ UNICAMP é (19) 35218936.

A SUA ASSINATURA EM CADA PÁGINA DESTE DOCUMENTO SIGNIFICA QUE:

- VOCÊ LEU E ENTENDEU AS INFORMAÇÕES CONTIDAS ACIMA;
- VOCÊ DISCUTIU O ESTUDO COM O INVESTIGADOR PRINCIPAL E/OU SUA EQUIPE;
- VOCÊ DECIDIU PARTICIPAR NO ESTUDO COM BASE NAS INFORMAÇÕES FORNECIDAS;
- UMA CÓPIA DESTE CONSENTIMENTO FOI DADA À VOCÊ.

Assinatura do voluntário

Data

Assinatura do investigador ou testemunha

Data

ANEXO 4

From: admin-htr@jpnsh.org
To: cene@fcm.unicamp.br
CC:
Subject: Hypertension Research - Manuscript ID HTR-2009-0288
Body: 24-Jul-2009

Dear Dr. Sabha:

Your manuscript entitled "Arterial Stiffness Assessment by Pulse Wave Velocity (PWV) Method Points Disparity Regarding Resistant and Controlled Hypertensive Patients" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Hypertension Research.

Your manuscript ID is HTR-2009-0288.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <http://mc.manuscriptcentral.com/htr> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <http://mc.manuscriptcentral.com/htr>.

Thank you for submitting your manuscript to the Hypertension Research.

Sincerely,
Hypertension Research Editorial Office

Date Sent: 24-Jul-2009

**Arterial Stiffness Assessment by Pulse Wave Velocity (PWV)
Method Points Disparity Regarding Resistant and Controlled
Hypertensive Patients**

Journal:	<i>Hypertension Research</i>
Manuscript ID:	draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	
Complete List of Authors:	Favero, Fabricio; State University of Campinas, Pharmacology Sabha, Maricene; State University of Campinas (UNICAMP) - Faculty of Medical Sciences, Pharmacology Martins, Luiz; State University of Campinas, Pharmacology da Silva, Delano; State University of Campinas, Pharmacology Jankowsky, Luciana; State University of Campinas, Pharmacology Girioli, Samira; State University of Campinas, Pharmacology de Souza, Walneia; Federal University of Alfenas, Pharmacy Moreno Jr, Heitor; State University of Campinas, Pharmacology
Keyword:	arterial stiffness, resistant hypertension, pulse wave velocity
Category:	Blood Vessels, BP Measurement



TITLE PAGE

Arterial Stiffness Assessment by Pulse Wave Velocity (PWV) Method Points Disparity Regarding Resistant and Controlled Hypertensive Patients

Fabrício de Faveri Favero ¹; Maricene Sabha ¹; Luiz Cláudio Martins ¹; Delano Aníbal da Silva ¹; Luciana Jankowsky ¹; Samira Ubaid Girioli ¹, Walnéia Aparecida de Souza ²; Heitor Moreno Júnior. ¹

¹ State University of Campinas (UNICAMP), Faculty of Medical Sciences, Department of Pharmacology, Cardiovascular Pharmacology Laboratory

² Department of Pharmacy, Federal University of Alfenas, Alfenas, MG, Brazil

Coordination of Improvement of Higher Education (CAPES), the National Counsel of Technological and Scientific Development (CNPq) and the State of São Paulo Research Foundation (FAPESP)

Fabrício de Faveri Favero and Maricene Sabha contributed equally to this work

Corresponding Author

Fabrício de Faveri Favero

Address: Tessália Vieira Camargo 126, Departamento de Farmacologia, Laboratório de Farmacologia Cardiovascular. Campinas, SP. Brazil. Zip code:13084-971

Telephone: +55 19 3521 9538

Fax: +55 19 3289 2968

e-mail: fabricioffavero@yahoo.com.br

ABSTRACT

In hypertensive patients, there is a relationship between morbidity and mortality and arterial damage, affecting one or several organs. Therefore, large arterial injuries require early evaluation of cardiovascular risk factors, once they are major contributors to cardiovascular diseases. Among the simple and non-invasive methods of arterial assessment, the Pulse Wave Velocity (PWV) measurement is widely utilized as an index of arterial stiffness and elasticity. This work intended to detect PWV alterations in arterial resistant and controlled hypertensive patients when compared to subjects with no hypertensive disease. This study assessed 129 subjects: 42 Resistant Hypertensive (RH) patients, 46 Controlled Hypertensive (CH) patients and 41 subjects with no hypertensive disease, representing the Control group (CT). It was performed in two phases: at an initial therapeutic optimization time (phase 0), and after 6 months patients were reassessed with their usual treatment associated to a spironolactone dose of 25 mg/day (phase 1). In phase 0, PWV value of the CT group was lower than the CH group, which was lower than the RH group. In phase 1, results followed the same pattern (CT group < CH group < RH group). PWV alterations found in groups RH and CH suggest an increase in arterial stiffness in these groups. Results indicate that higher PWV values are associated to moderate-to-severe levels of hypertension. Association of spironolactone did not alter PWV values, not interfering in vascular remodeling, although additional studies are necessary with an increased number of patients, for a longer period.

Key-Words: arterial stiffness, resistant hypertension, pulse wave velocity (PWV)

TEXT

INTRODUCTION

Hypertension affects approximately one billion people worldwide¹. Refractory or resistant arterial hypertension (RAH) is defined by the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)¹ and the 2007 European Society of Hypertension /European Society of Cardiology Guidelines for Management of Arterial Hypertension², as systolic or diastolic blood pressure (BP) that remains above goal levels in spite of the concurrent use of 3 antihypertensive agents of different classes, including a diuretic. Patients intolerant to diuretics, with uncontrolled hypertension, that require four or more medications to control blood pressure are also considered resistant hypertensives³.

In hypertensive patients, there is a relationship between morbidity and mortality and arterial damage, affecting one or several organs like: heart (angina pectoris, myocardial infarction), brain, kidney and others^{4,5}. Therefore, large arterial injuries require early evaluation of cardiovascular risk factors, once they are major contributors to cardiovascular diseases^{6,7}.

Along the arterial tree, elastic properties are different in several parts and vary due to molecular, cellular and histological structure of the arterial wall⁸. Besides geometric and structural properties, additional factors as environmental, genetic, age, gender and Blood Pressure (BP) determine arterial stiffness⁹.

In conditions such as hypertension, renal failure and diabetes, arterial stiffness measurement is elevated and it is predictive of subsequent cardiovascular events in each one of them^{9,10,11,12}.

In order to analyze the mechanical properties of the arterial wall, several methods have been used. Some of them have limited application in clinical practice

because they are too complex ^{6,8}. Among the simple and non-invasive methods of arterial assessment, the Pulse Wave Velocity (PWV) measurement is widely utilized as an index of arterial stiffness and elasticity, for being accurate, simple, reproducible and usually applied in clinical trials ^{4, 6, 9, 10, 12-16}

The main objective of this study was to identify PWV variations in arterial resistant and controlled hypertensive patients when compared to subjects with no hypertensive disease, during two periods.

METHODS

This study assessed 129 subjects: 42 Resistant Hypertensive (RH) patients, 46 Controlled Hypertensive (CH) patients and 41 subjects with no hypertensive disease, representing the Control group (CT).

The patients were referred to the Cardiovascular Pharmacology and Hypertension Clinic at the University Hospital, State University of Campinas (UNICAMP), Sao Paulo, Brazil, for evaluation and treatment of hypertension. All participants signed a written informed consent and the local ethics committee approved the study protocol. Patients had been followed up for at least 12 months in the hospital clinics before participating in the study and were highly compliant to treatment. To be included in the study resistant hypertensive patients presented Systolic Blood Pressure [SBP] >140 mm Hg and / or Diastolic Blood Pressure [DBP] >90 mm Hg, according to the mean of 2 consecutive visits separated by at least 35 to 40 days, despite their prescribed triple antihypertensive drug regimen for the HAR group. Secondary hypertension, sleep apnea, insulin resistance, myocardial infarction and cerebral vascular accident were exclusion factors.

Three BP measurements were performed using a calibrated mercury sphygmomanometer, after the patients rested for fifteen minutes in sited position, at each regular clinical appointment and the average of the last 2 readings was used for the analysis. Patients should not ingest caffeine or use nicotine less than 60 minutes before BP measures and no less than 12h before PWV and IMT exams.

The groups also underwent Ambulatory Blood Pressure Monitoring [ABPM] (Spacelabs 90207; Spacelabs Healthcare, WA, USA) for 24 hours. ABPM was performed at the start (baseline measurement) of the study and all subjects with high blood pressure had the diagnosis confirmed by this method, also used as an additional tool to predict white coat hypertensive patients ^{1,5}. IMT was evaluated through high resolution ultra-sound using Powervision 6000 (Toshiba, Japan) equipment. PWV was measured using Complior[®] System (Artech-Medical, Pantin - France), which is already validated in clinical research, allowing assessment of two arterial segments simultaneously, mainly the aortic trunk, and the upper and lower limbs ¹⁴⁻¹⁶. The PWV reference values were focused in the carotid-femoral segment, for being an aortic path with predominant elastic component^{12, 16}.

The study was performed in two phases – it began at an initial therapeutic optimization time (phase 0) and, after 6 months, patients were reassessed with their usual treatment associated to a spironolactone dose of 25 mg/day (phase 1). Patient compliance was assessed by the tablets counting ¹⁷. Numerical parameters were expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD). The statistical analysis utilized ANOVA and Bonferroni's test. A $p < 0.05$ indicated statistical significance.

RESULTS

General characteristics of the groups are shown in Table 1.

Office Systolic and Diastolic blood pressure, Pulse pressure, Carotid Intima Media Thickness, Pulse Wave Velocity and Antihypertensive reduction of the groups in both phases are shown in Table 2.

Pulse Wave Velocity (PWV) of the groups in m/s in both phases is shown in Figure 1.

DISCUSSION

Two important results were presented in this study: higher PWV values are frequent in both hypertensive groups when compared to the control group, so they are associated to moderate-to-severe hypertension levels. The second important result is that spiranolactone does not alter PWV values in hypertensives, when associated to their habitual treatment, not interfering in vascular remodeling.

In this study, as in other ones^{10,18,19}, the relationship between arterial stiffness and anthropometric or clinical parameters in hypertensive population has shown PWV is directly proportional to age, race, weight, systolic blood pressure and pulse pressure. Both hypertensive groups presented higher average age than CT group, fact that may have influenced PWV, once advanced age points to prevalent risk factors such as atherosclerosis and target organ injuries^{8,20} due to a longer exposition to elevated pressoric levels⁹. Thus, higher arterial stiffness is expected in hypertensives^{9,21}, emphasizing the differences observed between CH and RH groups in our study. Although Ni and collaborators¹⁴ have shown there is an increase in PWV with age in a normotensive population. Therefore, age is a factor that causes impact in arterial stiffness, altering PWV values. Also, the predominance of women subjects in all groups

may be considered as a possible influence to the low PWV values encountered, which tend to be higher in men ^{7, 22} even in a hypertensive population ⁹ .

In regards to the race, white subjects presenting high PWV values predominated in all groups in this study. However, literature shows prevalence of severe cardiovascular diseases in African descent, hypothesizing that excessive collagen production by black population may be present in blood vessel walls, like the ones observed in keloid formation, resulting in structural and vascular function changes ²³. In contrast to our research, Wildman and colleagues²⁴ observed PWV results were higher in black subjects than in white subjects, in a healthy population.

BMI is another parameter which may have influenced increases in PWV in this work, considering both are correlated in obese and non-obese hypertensives ²⁵ stated the fact obese subjects were not excluded and that significant differences were found in PWVs between the studied groups. A significant increase in PWV was previously registered in obese patients, independently on age, gender and pressure levels ^{26, 27}. The relationship between PWV and BMI can also explain progressive arterial stiffness through aortic PWV and weight gain in healthy adults, besides arterial stiffness decrease is directly associated to weight loss, improving arterial distensibility ²⁴ .

The lowest PWV results were found in the CT group and can be explained by decreases in Blood Pressure (BP) and Pulse Pressure (PP), once pressoric levels have a direct influence on the determination of arterial stiffness and vascular elasticity ^{8, 28}. So, as PWV is closely related to arterial stiffness, PWV alterations suggest arterial stiffness is prominent in CH and RH patients ^{8, 20} .

Resistant hypertension has been associated with increases in IMT, as published by our group ²⁹ and is indeed related to PWV and arterial stiffness when CH and RH groups were analyzed. Though PWV and IMT values remained higher in the RH group, in both phases, spironolactone did not seem to affect vascular remodeling.

Significant decreases in SBP and DBP, observed in phases 0 and 1, expressed efficacy when spironolactone was associated to habitual anti-hypertensive medication in the hypertensive groups, as shown by some authors ^{30, 31, 32}. This way, reduction of arterial pressure due to the use of spironolactone became an essential tool to treat hypertensive patients, lowering the risks of cardiovascular diseases, which are augmented in the hypertensive population.

CONCLUSIONS

PWV alterations found in groups RH and CH suggest an increase in arterial stiffness in these groups. Results indicate that higher PWV values are associated to moderate-to-severe levels of hypertension. The association of spironolactone did not alter PWV values, apparently, not interfering in vascular remodeling. Regarding PWV, additional studies are necessary with an increased number of patients, for a longer period.

ACKNOWLEDGEMENTS

Fabrício de Faveri Favero and Maricene Sabha were supported by CAPES and FAPESP, respectively. Spironolactone was provided by BIOLAB (São Paulo, Brazil).

REFERENCES

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–1252.
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. ESH / ESC 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:968 e1–968 e94.
3. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 3:239-44.
4. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, et al. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior[®] Study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. *J Hypertens* 2001, (4): 813-8.
5. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004; 3 139-185.
6. Safar H, Mourad JJ, Safar M, Blacher J. Aortic pulse wave velocity, an independent marker of cardiovascular risk. *Arch Mal Couer Vaiss* 2002; 12: 1215-8.
7. Willeum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 5:601-3.
8. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006 ; 21:2588-605.
9. 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: 607–613.
10. 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; 45:222-226.
11. Paini A, Boutouyrie P, Calvet D, et al. Carotid and Aortic Stiffness - Determinants of discrepancies. *Hypertension*. 2006; 3:371-6.
12. Podolec P, Kopec G, Podolec J, et al. Aortic Pulse Wave Velocity and carotid-femoral - Pulse Wave Velocity: similarities and discrepancies. *Hypertens Res* 2007; 12: 1151–8.
13. Laurent S, Katsahian S, Fassot C. et al. Aortic stiffness is a independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003; 5:1203-6.

14. Ni Y, Wang H, Hu D, Zhang W. The Relationship between Pulse Wave Velocity and Pulse Pressure in Chinese Patients with Essential Hypertension. *Hypertens Res* 2003; 11: 871-4).
15. Ferreira AS, Santos MAR, Barbosa Filho J. et al. Determination of radial compliance can increase the diagnostic power of pulse wave velocity measurement. *Physiol Meas* 2004; 1:37-50.
16. Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Ambulatory arterial stiffness index, pulse wave velocity and augmentation index – interchangeable or mutually exclusive measures?. *J Hypertension* 2008; 3:529-34.
17. Taylor DW, Sackett DL, Haynes RB, Johnson AL, Gibson ES, Roberts RS: Compliance with antihypertensive drug therapy. *Ann N Y Acad Sci* 1978; 304: 390-403.
18. Albaladejo P, Laurent P, Pannier B, Achimastos A, Safar M, Benetos A. Influence of sex on the relation between heart rate and aortic stiffness. *J Hypertens* 2003; 3: 555-62
19. Li Y, Wang JG, Dolan E, et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2006; 3:359-64.
20. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, et al. Heart rate: An important confounder of Pulse Wave Velocity assessment. *Hypertension* 2002; 6: 1083-7.
21. Safar ME, O'Rourke MF (eds). *Arterial stiffness in hypertension*. Elsevier, Amsterdam. 2006. pp 241-256
22. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Rudnichi A, Safar M. Reversion of arterial abnormalities by lon-term antihypertensive therapy in a large population: the Complior® Study. *J Hypertens* 1999; 17 Suppl 3: S9.
23. Dustan HP. Does keloid pathogenesis hold the key to understanding black/white differences in hypertension severity?. *Hypertension*. 1995; 6 Pt 1:858-62.
24. Wildman RP, Farhat GN, Patel AS, et al. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension* 2005; 2:187-92.
25. Asmar R. *Arterial Stiffness and pulse Wave Velocity Clinical Applications*. Elsevier Paris, 1999, pp57 - 88.
26. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body

composition. Hypertension 2001; 3:429-33.

27. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. Hypertension 2003; 4: 468-73.

28. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. Circulation 2001; 9:1245-9.

29. Cittadino M, Gonçalves de Sousa M, Ugar-Toledo JC, Rocha JC, Tanus-Santos JE, Moreno H Jr. Biochemical endothelial markers and cardiovascular remodeling in refractory arterial hypertension. Clin Exp Hypertens 2003; 1:25-33.

30. Calhoun D. A. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension J Clin Hypertens (Greenwich) 2007; 1 Suppl 1:19-24.

31. Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. Hypertension 2007; 4:839-45.

32. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. J Hypertens 2007; 4:891-4.

RESULTS

Table 1: General characteristics of the groups

	CT	CH	RH	P
N	41	46	42	-
Gender (W/M)	28 /13	36 /10	30/12	CT x CH > 0.05 CT x RH > 0.05 CH x RH > 0.05
Age (years)	45,51± 7,43	52,71±12,7*	52,62±9,8*	CT x CH < 0.01 CT x RH < 0.01 CH x RH > 0.05
Race (W/B)	25/16	31/15*	23/19 #	CT x CH < 0.05 CT x RH > 0.05 CH x RH < 0.05
BMI (kg/m²)	26,10±3,28	29,96±5,55*	32,93±7,06*	CT x CH < 0.05 CT x RH < 0.001 CH x RH > 0.05
24 h SPB (mmHg)	114,60±7,36	127,21±13,87*	139,52±19,11*	CT x CH < 0.05 CT x RH < 0.001 CH x RH > 0.05
24 h DBP(mmHg)	73,37±5,97	80,06±12,13*	85,18±12,97*	CT x CH < 0.05 CT x RH < 0.001 CH x RH > 0.05
Glycemia (mg/dL)	87,03±11,64	95,21±15,03	100,16±17,40 *	CT x CH > 0.05 CT x RH < 0.05 CH x RH > 0.05
Cholesterol (mg/dL)	164,03±27,94	200,00±32,99 *	193,11±34,47	CT x CH < 0.001 CT x RH < 0.001 CH x RH > 0.05
LDL (mg/dL)	93,77±19,70	102,32±20,01	104,71±26,89	CT x CH < 0.01 CT x RH < 0.01 CH x RH > 0.05
HDL (mg/dL)	53,71±12,64	52,47±14,73	48,56±15,38	CT x CH > 0.05 CT x RH > 0.05 CH x RH > 0.05
Triglycerides (mg/dL)	92,00±43,01	148,88±72,71 *	157,51±64,96 *	CT x CH < 0.001 CT x RH < 0.001 CH x RH > 0.05
Renin (pg/ml)	10,89±7,77	12,59±5,82	17,15±14,48 *	CT x CH > 0.05 CT x RH < 0.05 CH x RH > 0.05
Aldosterone (pg/ml)	108,21±45,61	154,78±58,44 *	158,91±72,97 *	CT x CH < 0.01 CT x RH < 0.01 CH x RH > 0.05

Values expressed as Mean ± Standard Deviation or percentiles. * $P < 0,05$ CT vs CH and CT vs RH; # $P < 0,05$ CH vs RH.

Abbreviations: 24 h SPB, 24 h systolic blood pressure; 24 h DBP, 24 h diastolic blood pressure; BMI, body mass index; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.

Table 2: Office Systolic and Diastolic blood pressure, Pulse pressure, Carotid intima media thickness, Pulse Wave Velocity and Antihypertensive reduction of the groups in both phases.

Groups	Phase 0				Phase 1			
	CT	CH	RH	<i>P</i>	CT	CH	RH	<i>P</i>
SBP (mmHg)	118,1 ± 7,64	139,2±11,55 *	157,9± 13,6 * #‡	CT x CH < 0.01 CT x RH < 0.01 CH x RH < 0.01	117,6±7,45	122±9,34 ‡	138,7±13,23 * #‡	CT x CH > 0.05 CT x RH < 0.01 CH x RH < 0.01 Ph 0 x Ph 1 < 0.05
DBP (mmHg)	78,23±5,12	87,7±8,43 *	101,2±10,03 *#	CT x CH < 0.05 CT x RH < 0.01 CH x RH < 0.01	77,94±5,21	81,1±7,5 ‡	92±9,78 * #‡	CT x CH > 0.05 CT x RH < 0.05 CH x RH < 0.01 Ph 0 x Ph 1 < 0.05
PP(mmHg)	40,17±4,3	51,6±4,1*	56,6±7,23*‡	CT x CH < 0.05 CT x RH < 0.01 CH x RH > 0.05	40,11±4,3	43,5±4,34*	46,6±6,4*‡	CT x CH < 0.05 CT x RH < 0.05 CH x RH > 0.05 Ph 0 x Ph 1 < 0.05
IMT (mm)	0,56± 0,08	0,68±0,12*	0,75±0,13*	CT x CH < 0.01 CT x RH < 0.01 CH x RH > 0.05	0,57±0,07	0,67±0,13*	0,74±0,12*	CT x CH < 0.01 CT x RH < 0.01 CH x RH > 0.05 Ph 0 x Ph 1 > 0.05
PWV (m s ⁻¹)	7,8±1,06	8,6±1,26 *	9,3±1,5 *	CT x CH < 0.05 CT x RH < 0.01 CH x RH > 0.05	7,8±1,12	8,42±1,19 *	9,4±1,45 *	CT x CH < 0.05 CT x RH < 0.01 CH x RH > 0.05 Ph 0 x Ph 1 > 0.05
Antihypertensive reduction (%)	-	-	-	-	-	27	32	-

Values represent Mean ± Standard Deviation. * *P* < 0,05 CT vs CH and CT vs RH; #*P* < 0,05 CH vs RH; ‡ *P* < 0,05 Phase 0 vs Phase 1.

Abbreviations: SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PP, pulse pressure; IMT, intima-media thickness; Ph 0, Phase 0; Ph 1, Phase 1; PWV, Pulse Wave Velocity

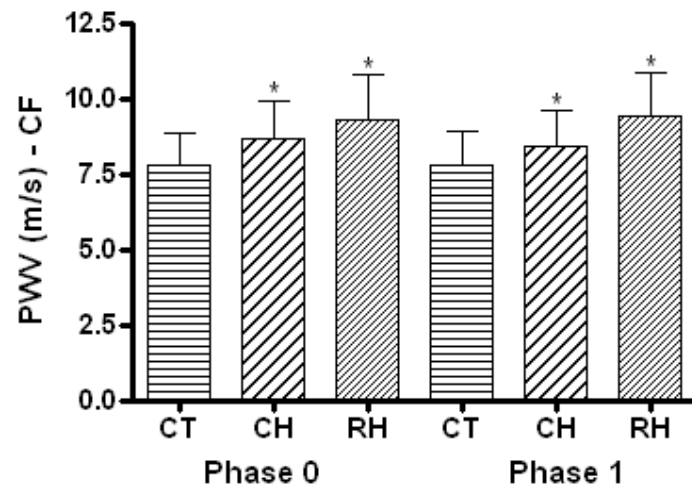


Figure 1: Pulse wave velocity (m/s) of the groups.

Values are expressed as Mean $\pm$ Standard Deviation. * $P < 0,05$ CT vs CH and CT vs RH.