



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Alessandra Beatriz Balduino Mendes

Avaliação da Rigidez Arterial e Pressão
Aórtica Central em Pacientes Hipertensos
Resistentes

São José do Rio Preto
2015

Alessandra Beatriz Balduino Mendes

**Avaliação da Rigidez Arterial e Pressão
Aórtica Central em Pacientes Hipertensos
Resistentes**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto para
obtenção do Título de Mestre no Curso
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde,
Eixo Temático: Medicina e Ciências
Correlatas

Orientador: Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin
Coorientador: Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo

São José do Rio Preto
2015

Mendes, Alessandra Beatriz Balduino

Avaliação da Rigidez Arterial e Pressão Aórtica Central em
Pacientes Hipertensos Resistentes/ Alessandra Beatriz Balduino Mendes

São José do Rio Preto, 2015

84p

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto –
FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin

Coorientador: Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo

1. Hipertensão Arterial Resistente (HAR); 2. Rigidez Arterial; 3. Pressão
Aórtica Central; 4. Velocidade de Onda de Pulso (VOP); 5. Monitorização
Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA 24h)

ALESSANDRA BEATRIZ BALDUINO MENDES

Avaliação da Rigidez Arterial e Pressão Aórtica
Central em Pacientes Hipertensos Resistentes

BANCA EXAMINADORA

DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE

Presidente e Orientador: Prof. Dr. José Fernando Vilela
Martin

2º Examinador: Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo

3º Examinador: Prof. Dr. Roberto Jorge da Silva Franco

Suplentes: Prof. Dr. José Paulo Cipullo

Profª Drª Claudia Bernardi Cesarino

São José do Rio Preto, 24/09/2015.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Epígrafe.....	iv
LISTA DE FIGURAS	v
LISTA DE TABELAS E QUADROS.....	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	x
RESUMO.....	xi
RESUMO.....	xii
ABSTRAT.....	xiii
ABSTRAT.....	xiv
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Hipertensão Arterial Sistêmica.....	01
1.2 Hipertensão Arterial Resistente.....	02
1.2.1 Causas da resistência.....	03
1.2.1.1 Pseudo-resistência: pseudo-hipertensão e fenômeno do avental branco e mensuração inadequada da PA.....	03
1.2.1.2 Adesão ao tratamento.....	05
1.2.1.3 Prescrição inapropriada dos agentes anti-hipertensivos.....	05
1.2.1.4 Interação medicamentosa.....	06
1.2.1.5 Presença de comorbidades e fatores de risco.....	06
1.2.1.6 Hipertensão arterial secundária.....	07
1.3 Alterações vasculares do hipertenso resistente.....	08
1.3.1 Rigidez arterial.....	09
1.3.1.1 Velocidade de Onda de Pulso.....	10
1.3.1.2 Pressão Sistólica Central.....	11
1.3.1.3 Augmentation Index.....	12
1.4 Objetivos.....	13

2. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	15
2.1 Participantes.....	15
2.2 Critérios de Inclusão.....	16
2.3 Critérios de Exclusão.....	16
2.4 Avaliação Física.....	16
2.5 Avaliação Bioquímica.....	17
2.6 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.....	20
2.7 Análise Estatística.....	21
3. RESULTADOS.....	22
3.1 Características demográficas e antropométricas.....	22
3.2 Pressão de consultório.....	23
3.3 Dados bioquímicos.....	23
3.4 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.....	25
3.4.1 MAPA 24 horas.....	25
3.4.2 MAPA vigília.....	27
3.4.3 MAPA sono.....	29
3.5 Correlação entre PSC e VOP nos três grupos estudados.....	30
3.6 Classes de medicamentos anti-hipertensivos.....	31
3.7 Regressão linear múltipla.....	33
3.8 Análise de correlação.....	33
4. DISCUSSÃO.....	35
4.1 Características demográficas e antropométricas.....	35
4.2 Dados bioquímicos.....	37
4.3 Parâmetros hemodinâmicos.....	40
4.3.1 Periférico.....	40
4.3.1.1 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.....	40
4.3.2 Central.....	43
4.3.2.1 Pressões centrais.....	43
4.3.2.2 Augmentation index.....	46
4.3.2.3 Velocidade de onda de pulso.....	46
4.4 Uso de medicamentos anti-hipertensivos.....	48
4.5 Regressão Linear Múltipla.....	50
4.6 Análise de correlação.....	50

Limitações do estudo.....	51
5. CONCLUSÕES.....	52
6. REFERÊNCIAS.....	53
ANEXOS.....	83

Dedico este trabalho

Acima de tudo a Jesus, toda honra e glória. Ao meu marido Leandro, companheiro e amigo fiel, pelo amor, dedicação, incentivo e orgulho ao meu trabalho. Obrigada pela compreensão e por acreditar tanto em mim e ao meu filho Rafael, que é a minha inspiração e fôlego de vida. Aos meus pais, José e Célia, meus avós Nair e Manoel (in memoriam), meu irmão Alex, que sempre me educaram, apoiaram e incentivaram. Estiveram sempre presentes com todo amor e compreensão, ajudando-me nessa caminhada. Obrigada por todos os ensinamentos e pelo amor incondicional a mim devotado. Meu eterno amor e gratidão. Amo muito vocês!

AGRADECIMENTOS

A Deus, que é o meu alicerce, por me oferecer tantas bênçãos e por ter iluminado os meus passos durante esta caminhada.

Ao meu marido Leandro, sua fé e seu amor me mantêm forte diante de todas as dificuldades. Ao meu filho Rafael, pela ternura, você é a expressão do amor de Deus em minha vida.

Aos meu pais José e Célia por todo o incentivo, amor e torcida pelo meu sucesso. Faltariam linhas neste texto para eu descrever o meu amor e agradecimento à vocês.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin, e ao meu co-orientador Prof. Dr. Juan Carlos Yugar, pelo incentivo, apoio e credibilidade. Agradeço-os pela oportunidade, por todos os ensinamentos, por acreditarem no meu trabalho e contribuírem para o meu desenvolvimento científico. Obrigada pela paciência que vocês tiveram comigo, que o Senhor Jesus conduza sempre a vida de vocês e de suas famílias.

À querida equipe de trabalho da Sala 6: Luiz Tadeu Giollo Jr., Carolina Cosenso Sacomani, Flavia Valente, Days Oliveira, Andressa Aguera, Letícia Barufi e Dr. Manoel Landim. Agradeço a parceria, a colaboração e a amizade. Vocês fazem parte da minha história.

Aos pacientes, familiares e cuidadores pela colaboração, carinho e entendimento para a realização desta pesquisa. Obrigada por entenderem a importância deste estudo e colaborarem com a nossa pesquisa. Sem vocês nada poderia ser feito.

À minha mãe, a minha sogra Toninha e as tias Conceição e Neusa que me ajudaram e cuidaram do meu filho nos momentos que precisei estudar e digitar.

AGRADECIMENTOS

Aos meus preciosos pastores Rose e Germano Gayde pelas orações e amizade. Sempre presentes em minha família.

À Michele Gregório e Days Oliveira que esclareceram muitas dúvidas na elaboração da Dissertação, obrigada pela ajuda e amizade. Que Jesus ilumine sempre a vida de vocês.

À Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP e Hospital de Base - HB e seus dirigentes, pela cooperação e apoio. Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FAMERP, pela oportunidade oferecida, atenção, eficiência e por todo o suporte necessário.

À equipe CARDIOS - Equipamentos Avançados em Holter e MAPA, em especial na figura do Dr Ricardo Miglino, gostaria de agradecer o apoio incondicional para realização da pesquisa com a possibilidade da utilização do Mobil O Graph.

Agradeço a todas as pessoas que estiveram ao meu lado durante meu mestrado na FAMERP, àqueles que dedicaram-me um pouquinho do seu tempo, da sua amizade e ajuda, pelos conselhos que me engrandeceram, pelo carinho e apoio que me ajudaram a crescer e a entender melhor o mundo da ciência. Muito Obrigada a todos que de alguma forma vivenciaram comigo a minha história acadêmica na FAMERP.

“Assim diz o Senhor, o seu redentor, o Santo de Israel: Eu sou o Senhor, o seu Deus, que lhe ensina o que é melhor para você, que o dirige no caminho em que você deve ir”. (Isaías 48:17).

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”.
(Martin Luther King).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Dados de Pressão arterial sistólica e diastólica em consultório (média \pm desvio padrão) em indivíduos Normotensos (NT), Hipertensos controlados (HC) e Hipertensos resistentes (HR).....	25
Figura 2.	Dados de Pressão arterial sistólica e diastólica em 24 horas (média \pm desvio padrão) em indivíduos Normotensos (NT), Hipertensos controlados (HC) e Hipertensos resistentes (HR).....	27
Figura 3.	Dados de Pressão arterial sistólica e diastólica em vigília (média \pm desvio padrão) em indivíduos Normotensos (NT), Hipertensos controlados (HC) e Hipertensos resistentes (HR).....	28
Figura 4.	Dados de Pressão arterial sistólica e diastólica em sono (média \pm desvio padrão) em indivíduos Normotensos (NT), Hipertensos controlados (HC) e Hipertensos resistentes (HR).....	30
Figura 5.	Dados de Pressão sistólica central e Velocidade de onda de pulso em indivíduos Normotensos, Hipertensos controlados e Hipertensos resistentes (média \pm desvio padrão).....	30
Figura 6.	Classes de medicamentos anti-hipertensivos utilizadas pelo grupo hipertenso controlado.....	32
Figura 7.	Classes de medicamentos anti-hipertensivos utilizadas pelo grupo hipertenso resistente.....	32
Figura 8.	Correlação entre pressão arterial sistólica central e pressão de pulso em hipertensos resistentes.....	34
Figura 9.	Correlação entre pressão arterial sistólica central e velocidade de onda de pulso em hipertensos resistentes.....	34

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Quadro 1	Causas da Hipertensão Arterial Resistente.....	03
Quadro 2	Fluxograma dos participantes ao longo do estudo.....	15
Quadro 3	Valores de referência para variáveis bioquímicas.....	20
Tabela 1.	Características demográficas e antropométricas dos três grupos estudados: normotensos, hipertensos controlados e hipertensos resistentes.....	23
Tabela 2.	Valores pressóricos periféricos e bioquímicos dos três grupos estudados: normotensos, hipertensos controlados e hipertensos resistentes.....	24
Tabela 3.	Resultados da MAPA 24 horas dos três grupos estudados: normotensos, hipertensos controlados e hipertensos resistentes.....	26
Tabela 4.	Resultados da MAPA em vigília nos três grupos estudados: normotensos, hipertensos controlados e hipertensos resistentes.....	28
Tabela 5.	Resultados da MAPA durante o sono nos três grupos estudados: normotensos, hipertensos controlados e hipertensos resistentes.....	29
Tabela 6.	Resultado da utilização de medicamentos nos três grupos estudados: normotensos, hipertensos controlados e hipertensos resistentes.....	31
Tabela 7.	Regressão linear múltipla. Influência de fatores sob a pressão Central.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor
>	Maior
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
+	Mais
=	Igual
h	Hora (s)
kg	Kilogramas
m ²	Metro quadrado
mg	Miligramas
°C	Graus Celsius
mg/dL	Miligramas por decilitro
ng/dL	Nanograma por decilitro
mEq/L	Miliequivalente por litro
nm	Nanômetro
μL	Microlitro
μg	Micrograma
mmHg	Milímetro de mercúrio
g	Gramas
mmol/L	Milimol por litro
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

PA	Pressão Arterial
FR	Fator (es) de Risco (s)
DCV	Doença Cardiovascular
AVE	Acidente Vascular Encefálico
DAC	Doença Arterial Coronariana
HAR	Hipertensão Arterial Resistente
HRC	Hipertenso Resistente Controlado
HVE	Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo
MAPA	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
MRPA	Monitorização Residencial da Pressão Arterial
LOA	Lesão de Órgão-alvo
DC	Débito Cardíaco
DM	Diabetes Mellitus
IC	Insuficiência Cardíaca
PP	Pressão de Pulso
MMP9	Metaloproteinase
PCR	Proteína C-reativa
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
VOP	Velocidade de Onda de Pulso
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

VE	Ventrículo Esquerdo
PAC	Pressão Arterial Central
Aix	Augmentation Index
FC	Frequência Cardíaca
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
IMC	Índice de Massa Corporal
CT	Colesterol Total
HDL-c	Colesterol de lipoproteína de alta densidade
LDL-c	Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
TG	Triglicérides
MA	Microalbuminúria
TSH	Hormônio Tireo-estimulante
RFG	Rítmo de Filtração Glomerular
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
DLP	Dislipidemia
DN	Descenso Noturno
DP	Desvio Padrão
P	Nível de Significância
NT	Normotensos
HC	Hipertensos Controlados
HR	Hipertensos Resistentes

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

NS	Não Significante
PAScons	Pressão Arterial Sistólica de consultório
PADcons	Pressão Arterial Diastólica de consultório
PASc	Pressão Arterial Sistólica central
PADc	Pressão Arterial Diastólica central
RVP	Resistência Vascular Periférica
PSC	Pressão Sistólica Central
BCC	Bloqueador do Canal de Cálcio
BRA	Bloqueador do Receptor de Angiotensina
IECA	Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina
R	Coefficiente de correlação

RESUMO

Introdução: A Hipertensão Arterial Resistente (HAR) é definida por pressão arterial (PA) de consultório $\geq 140/90$ mmHg, em paciente usando, pelo menos, três classes de anti-hipertensivos em dosagens otimizadas, incluindo um diurético. A rigidez arterial é uma das principais manifestações da HAR e é determinante para o aumento da pressão arterial central (PAC) e de pulso (PP). A rigidez arterial pode ser avaliada por três parâmetros: pressão arterial central (PAC), *augmentation index* (AIx) e velocidade de onda de pulso (VOP). Esses parâmetros podem ser estimados por métodos simples, não invasivos e com boa sensibilidade, tais como, a tonometria de aplanção ou a monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas. **Objetivos:** Estudar e comparar o perfil antropométrico, bioquímico e os valores de hemodinâmica central (PAC, AIx e VOP) por meio da MAPA 24 horas em hipertensos resistentes (HR), hipertensos controlados (HC) e normotensos (NT). **Metodologia:** Foram selecionados 59 pacientes hipertensos resistentes, 62 hipertensos controlados e 60 normotensos; todos submetidos à MAPA. O nível de significância admitido foi para valor- $P < 0,05$. **Resultados:** Indivíduos do grupo HC e HR tiveram maior média de idade e maior índice de massa corpórea (60,4; 60,2 anos e 29,6; 29,7 Kg/m², respectivamente) em relação ao grupo NT (53,2 anos e 26,2 Kg/m²) ($P < 0,05$). HR apresentaram maior nível de creatinina e de redução da função renal (1,1mg/dL e 67,3mL/min/m²) comparados ao HC (0,9mg/dL e 79,3mL/min/m²; $P < 0,05$) e NT (0,8mg/dL e 85,3mL/min/m²; $P < 0,05$). Glicemia e ácido úrico foram maiores e HDL-c menor no grupo HR em comparação aos HC e NT, mas sem significância estatística. Pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) de consultório foram significativamente maiores no grupo HR (137,1/80,7 mmHg) quando comparados ao HC (124,3/74

mmHg) e NT (117,5/74,3 mmHg). PAS e PAD na MAPA 24h, na vigília e no sono foram maiores em HR (129,4/78,9; 130/80 e 128,3/76,9 mmHg, respectivamente) em comparação ao HC (119,4/72,7; 121,3/75 e 115,7/68,3 mmHg, respectivamente) e NT (114,8/71,8; 117,8/74,8 e 109,3/66,4 mmHg, respectivamente). Frequência cardíaca (FC) e pressão de pulso (PP) foram significativamente mais elevadas no HR (72,4 bpm/min e 52,2 mmHg, respectivamente) do que nos grupos HC (67,5 bpm/min e 47,2 mmHg, respectivamente) e NT (67,3 bpm/min e 42,9 mmHg, respectivamente) durante o período de sono. HR apresentaram menor descenso noturno do que HC e NT ($P<0,05$). PAS central de 24h, na vigília e no sono foram significativamente maiores nos HR (119,2; 118,8 e 119,8 mmHg, respectivamente) comparadas aos HC (110,4; 111,5 e 109 mmHg, respectivamente) e NT (107,2; 109,2 e 104,2 mmHg, respectivamente). VOP foi maior no HR em comparação a HC e NT nos três períodos avaliados, apesar de não haver significância estatística. Os valores de AIX não apresentaram diferença entre os três grupos em todos os períodos. Em HR, a idade e a VOP foram significativamente associadas à PAC. Houve correlação positiva entre PAS central e PP e entre PAS central e VOP no grupo HR. **Conclusão:** Hipertensos resistentes apresentaram maior nível de PAC do que hipertensos controlados e normotensos; fato que demonstra maior rigidez arterial nesse grupo e, conseqüentemente, maior risco cardiovascular.

Palavras-chave: Hipertensão Arterial Resistente, Rigidez Arterial, Pressão Aórtica Central, Velocidade de Onda de Pulso, Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA).

ABSTRACT

Background: Hypertension Resistant (RH) is defined as office blood pressure (BP) $\geq 140 / 90$ mmHg in patients using at least three antihypertensive classes at optimal doses, including a diuretic. Arterial stiffness is a major manifestation of RH, a determining factor, for increasing central pressure and pulse pressure. Arterial stiffness can be measured by three parameters: the central arterial pressure (CAP), augmentation index (AIx) and pulse wave velocity (PWV). These parameters can be estimated by simple methods, non-invasive and with high sensitivity, such as tonometry or 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). **Objectives:** To study and compare the anthropometric, biochemical profile and central hemodynamic values (CAP, AIx and PWV) by 24-hour ABPM in patients resistant hypertension (RH), controlled hypertensive (CH) and normotensive (NT). **Methodology:** We selected 59 patients with resistant hypertension, 62 controlled hypertensive and 60 normotensive, all submitted to ABPM. The level of significance was accepted for P-value < 0.05 . **Results:** Individuals CH and RH group presented higher mean age and higher body mass index (60.4; 60.2 years and 29.6; 29.7 kg/m², respectively) compared to the NT group (53.2 years and 26.2 kg/m²) (P < 0.05). RH showed higher levels of creatinine and decreased renal function (1.1 mg/dL and 67.3 mL/min/m²) compared to CH (0.9 mg/dL and 79.3 mL/min/m², P < 0.05) and NT (0.8 mg/dl and 85.3 mL/min/m²; P < 0.05). Glucose and uric acid were higher and HDL-C lower in the RH group compared to CH and NT, but without statistical significance. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic pressure (DBP) of office were significantly higher in the RH group (137.1/80.7 mmHg) compared to CH (124.3/74.0 mmHg) and NT (117.5/74.3 mmHg). SBP and DBP in the 24-hour ABPM in daytime and night were higher in RH (129.4/78.9, 130/80 and

128.3/76.9mmHg, respectively) compared to CH (119.4/72.7; 121.3/75.0 and 115.7/68.3mmHg, respectively) and NT (114.8/71.8, 117.8/74.8 and 109.3/66.4mmHg, respectively). Heart rate (HR) and pulse pressure (PP) were significantly higher in RH (72.4bpm/min and 52.2mmHg, respectively) than in groups CH (67.5bpm/min and 47.2mmHg, respectively) and NT (67.3bpm/min and 42.9mmHg, respectively) during the sleep period. RH showed less nocturnal than CH and NT ($P < 0.05$). SBP and DBP in the 24-hour ABPM in daytime and night were significantly higher in RH (119.2, 118.8 and 119.8mmHg, respectively) compared to CH (110.4, 111.5 and 109mmHg, respectively) and NT (107.2; 109.2 and 104.2mmHg, respectively). PWV was higher in RH compared to CH and NT during the three periods assessed, although there was no statistical significance. The AIX values did not differ among the three groups in all periods. In RH, age and PWV were significantly associated to the CAP. There was a positive correlation between central SBP and PP and between central SBP and PWV in the RH group. **Conclusion:** The patients with resistant hypertension presented CAP_ higher level than the ones with controlled hypertensive and normotensive; this clearly demonstrates a greater arterial stiffness and a growing cardiovascular risk.

Keywords: Resistant Hypertension, Arterial Stiffness, Central Aortic Pressure, Pulse Wave Velocity, Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM).

1. INTRODUÇÃO

1.1 Hipertensão Arterial Sistêmica

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Frequentemente, alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e alterações metabólicas se associam à HAS, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais.⁽¹⁻⁵⁾

A HAS tem alta prevalência e baixas taxas de controle, é considerada um dos principais fatores de risco (FR) modificáveis e um dos mais importantes problemas de saúde pública. A mortalidade por doença cardiovascular (DCV) aumenta progressivamente com a elevação da PA a partir de 115/75 mmHg de forma linear, contínua e independente.^(1,2) Em 2001, cerca de 7,6 milhões de mortes no mundo foram atribuídas à elevação da PA (54% por acidente vascular encefálico – AVE e 47% por doença arterial coronariana – DAC),^(1,6) sendo a maioria em países de baixo e médio desenvolvimento econômico e mais da metade em indivíduos entre 45 e 69 anos.⁽¹⁾

No Brasil, cerca de 80% dos casos de AVE (100.194) e 40 a 60% dos casos de DAC têm a HAS como responsável direta e indireta nessas situações.^(7,8)

Os principais FR associados e também fortes precursores da HAS são: tabagismo, sedentarismo, stress, etilismo, idade avançada, obesidade, alimentação inadequada, fatores socioeconômicos,^(1,9) genética, gênero e etnia.⁽¹⁾ Todas essas variáveis alteram a integridade endotelial vascular levando a uma série de complicações. Desta forma, o diagnóstico precoce da HAS tornou-se o padrão ouro para minimizar complicações futuras que cursam com índices progressivos de morbidade e mortalidade em todo o mundo.⁽¹⁰⁾

1.2 Hipertensão Arterial Resistente

A Hipertensão Arterial Resistente (HAR) é definida pela constatação de valores da PA casual (em consultório) persistentemente acima das metas de controle ($\geq 140/90$ mmHg) em paciente usando pelo menos três classes de anti-hipertensivos, incluindo um diurético, sempre que possível, em dosagens otimizadas. Esta definição revisada inclui um subgrupo de pacientes hipertensos resistentes cuja PA é controlada com a utilização de quatro ou mais medicamentos anti-hipertensivos, e são referidos como Hipertensos Resistentes Controlados (HRC).⁽¹¹⁾ Esta designação pode ser útil em termos de melhorar a categorização no que diz respeito à etiologia e prognóstico da hipertensão resistente.⁽¹²⁾

Vários fatores influenciam a identificação da HAR, tais como: técnica incorreta de mensuração da PA, baixa adesão ao tratamento e elevação da PA apenas em ambiente médico (efeito do avental branco).⁽¹¹⁾ Esses fatores podem levar à "pseudo-resistência", que é uma aparente falta de controle da PA quando verificada em consultório. Se a técnica e a adesão forem satisfatórias, mas o efeito do avental branco alterar o diagnóstico, configura-se a chamada HAR do avental branco.⁽¹³⁾

É importante diferenciar entre HAS não controlada por diversos fatores e a HAS verdadeiramente resistente, pois o primeiro grupo destes pacientes, muitas vezes, é submetido a avaliações desnecessárias e a mudanças inconvenientes no tratamento.⁽¹⁴⁾ A única forma de identificar corretamente esta condição é por meio da monitorização da PA.⁽¹⁵⁾

Não é conhecida a prevalência exata da HAR, estima-se que essa condição atinja 12-15% dos hipertensos.⁽¹⁶⁾

Algumas características favorecem a ocorrência da HAR como idade avançada, pressão sistólica basal muito elevada, obesidade, consumo excessivo de sal, insuficiência renal crônica, diabetes, hipertrofia ventricular esquerda (HVE), raça negra, sexo feminino, menor atividade física e apnéia do sono.^(11,17)

1.2.1 Causas da Resistência

O quadro 1 mostra os fatores que contribuem para a HAR, que devem ser investigados para seu melhor diagnóstico.⁽¹⁸⁾

Quadro 1: Causas da Hipertensão Arterial Resistente⁽¹⁸⁾

Pseudo-resistência
• Efeito do avental branco
• Pseudo-hipertensão
• Mensuração inadequada da PA
Falta de adesão ao tratamento
Inércia terapêutica
Interação medicamentosa
Condições clínicas associadas
• Obesidade/resistência insulínica
• Abuso do álcool
• Uso do tabaco
• Apnéia do sono
Hipervolemia por dieta hipersódica ou por insuficiência renal
Hipertensão arterial secundária

1.2.1.1 Pseudo-resistência: Pseudo-hipertensão, efeito do avental branco e mensuração inadequada da PA

A pseudo-hipertensão ocorre, principalmente, em pacientes idosos com rigidez arterial, eventualmente com a parede da artéria calcificada, condição em que há dificuldade do manguito colabar a parede arterial, resultando em medidas falsamente elevadas.⁽¹⁹⁾

O efeito do avental branco é definido como o valor referente à diferença entre a medida da PA no consultório e a média da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) na vigília ou monitorização residencial da pressão arterial (MRPA), sem que haja mudança no diagnóstico de normotensão ou hipertensão. Considera-se efeito do avental branco significativo quando essa diferença for superior a 20 na pressão sistólica e 10 mmHg na pressão diastólica. A prevalência se situa em aproximadamente 40%.⁽²⁰⁻²²⁾ Jovens ou idosos, sexo feminino, relato de medidas normais fora do consultório e hipertensão estágio I sem lesão de órgão-alvo (LOA) são as principais características que orientam essa apresentação clínica.⁽²²⁾

O efeito do avental branco pode levar ao tratamento desnecessário em hipertensos, pois pode ocasionar acréscimo de medicamentos ou aumento das doses, portanto expondo o paciente a doses e/ou medicações excessivas, aos seus efeitos colaterais e sobrecarregar o sistema de saúde.⁽²³⁾

Atualmente, não se pode mais diagnosticar HAR levando-se em consideração somente a PA medida no consultório, pois ela sofre influência do “fenômeno do avental branco”, apresentando valores falsamente mais elevados que a medida obtida pela MAPA. Com o uso da MAPA e da MRPA na prática clínica diária, a identificação das diferenças entre estas medidas de PA realizadas fora do consultório e os valores obtidos no consultório passaram a ser amplamente acessíveis e facilitaram o diagnóstico do efeito do avental branco.⁽²¹⁾

Os procedimentos de medida da PA são simples e de fácil realização, contudo, nem sempre são realizados de forma correta.^(1,24,25) Para a mensuração adequada da PA deve-se considerar as limitações do método na utilização da medida indireta da PA, em que vão desde o equipamento e o ambiente até o paciente e seu observador. Tais

interferências podem ser minimizadas quando as medidas são realizadas estritamente de acordo com o recomendado pelas diretrizes. O uso de aparelhos eletrônicos, cada vez mais simples, baratos, de fácil manuseio e manutenção, permite acessibilidade de medidas acuradas, mesmo pelo leigo, constituindo assim uma boa recomendação.^(26,27)

1.2.1.2 Adesão ao tratamento

A adesão ao tratamento é definida como o grau de coincidência entre a prescrição e o comportamento do paciente. Vários são os determinantes para a não-adesão ao tratamento, dentre os principais são: falta de conhecimento do paciente sobre sua doença ou de motivação para tratar uma doença assintomática e crônica; baixo nível socioeconômico, aspectos culturais e crenças erradas adquiridas em experiências com a doença no contexto familiar; baixa auto-estima; relacionamento inadequado com a equipe de saúde; tempo de atendimento prolongado, dificuldade na marcação de consultas, falta de contato com os faltosos e com aqueles que deixam o serviço; custo elevado dos medicamentos e ocorrência de efeitos indesejáveis; interferência na qualidade de vida após o início do tratamento.^(1,28-30) A adesão é um importante fator em busca da melhora dos baixos índices de controle da PA, requerendo múltiplas estratégias para atingir esse objetivo.⁽³¹⁾

1.2.1.3 Prescrição inapropriada dos agentes anti-hipertensivos

Podemos chamar a prescrição inapropriada dos anti-hipertensivos de “inércia terapêutica”, que representa a falta de atividade do médico para mudar a conduta terapêutica. Isso contribui para alta prevalência de hipertensão não controlada, devido a não prescrição correta de fármacos em doses individualizadas ou a não prescrição de

novas classes de medicamentos, sendo que o mesmo percebe a necessidade para realizar tais modificações, mas muitas vezes por insegurança não as modifica.^(32,33)

Para conseguir uma apropriada prescrição de anti-hipertensivos, visando um melhor controle da PA, ajustes da medicação e o uso de diferentes classes terapêuticas deveriam ser baseados nas medidas de débito cardíaco (DC), resistência vascular sistêmica e na bioimpedância corpórea total.⁽³⁴⁾

1.2.1.4 Interação medicamentosa

É importante conhecer as principais interações de anti-hipertensivos e medicamentos de uso contínuo que podem ser prescritos para o paciente hipertenso.⁽¹⁾ Pacientes hipertensos graves necessitam de diferentes classes de fármacos sinérgicos potentes nas maiores doses possíveis, sendo uma delas sempre um diurético, este último visando eliminar a possibilidade de expansão de volume extracelular. A adequação do regime farmacológico pode corrigir pelo menos a metade dos casos de refratariedade.⁽³⁵⁾

Os medicamentos e as drogas que geralmente induzem a HAS são: imunossupressores; anti-inflamatórios não-esteroides, inibidores da cicloxigenase 1 e cicloxigenase 2; vasoconstritores, incluindo os derivados do ergot; hormônios; antidepressivos; drogas ilícitas e bebidas alcoólicas.⁽³⁶⁾ Entre as mais comumente utilizadas se destacam os anticoncepcionais orais, principalmente os de alta dosagem estrogênica, os anti-inflamatórios não-hormonais e os descongestionantes nasais.⁽³⁷⁾

1.2.1.5 Presença de comorbidades e fatores de risco

Deve-se considerar, além dos níveis de pressão, a presença de FR, comorbidades e LOA. De acordo com a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão⁽¹⁾ os FR maiores são: tabagismo; dislipidemias; diabetes miellitus (DM); idade acima de 60 anos; história

familiar de DCV em mulheres com menos de 65 anos e homens com menos de 55 anos. E as LOA e DCV são: doenças cardíacas, incluindo a HVE, a angina do peito ou infarto do miocárdio prévio, a revascularização miocárdica prévia, e a insuficiência cardíaca (IC); episódio isquêmico ou AVE; nefropatia; doença vascular arterial de extremidades; retinopatia hipertensiva⁽¹⁾.

1.2.1.6 Hipertensão arterial secundária

De acordo com a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, antes de se investigarem causas secundárias de HAS deve-se excluir: medida inadequada da PA, hipertensão do avental branco; tratamento inadequado, não-adesão ao tratamento, progressão das LOA da HAS, presença de comorbidades e interação com medicamentos.⁽¹⁾

Devemos investigar algumas situações que possibilitam a HAS secundária, tais como a suspeita diagnóstica e seus achados: apneia obstrutiva do sono (ronco, sonolência diurna, síndrome metabólica), hiperaldosteronismo primário (HAR ao tratamento e/ou com hipocalemia e/ou com nódulo adrenal), doença renal parenquimatosa (insuficiência renal, DCV aterosclerótica, edema, ureia elevada, creatinina elevada proteinúria/hematuria), doença renovascular (sopro sistólico/diastólico abdominal, edema pulmonar súbito, alteração de função renal por medicamentos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina), catecolaminas em excesso (uso de simpaticomiméticos, perioperatório, estresse agudo, taquicardia), coarctação da aorta (pulsos em femorais reduzidos ou retardados, raios-x de tórax anormal), síndrome de Cushing (ganho de peso, fadiga, fraqueza, hirsutismo, amenorreia, face em “lua cheia”, “cor-cova” dorsal, estrias purpúricas, obesidade central, hipopotassemia), feocromocitoma (hipertensão paroxística com cefaleia, sudorese e palpitações),

hipotireoidismo (fadiga, ganho de peso, perda de cabelo, hipertensão diastólica, fraqueza muscular), hipertireoidismo (intolerância ao calor, perda de peso, palpitações, hipertensão sistólica, exoftalmia, tremores, taquicardia), hiperparatireoidismo (litíase urinária, osteoporose, depressão, letargia, fraqueza muscular) e acromegalia (cefaleias, fadiga, problemas visuais, aumento de mãos, pés e língua).⁽¹⁾

1.3 Alterações Vasculares do Hipertenso Resistente

A hipertensão é um conhecido FR para DCV.^(38,39) Lesão das células endoteliais é uma característica presente nas doenças vasculares hipertensivas,⁽⁴⁰⁻⁴³⁾ uma vez que evidências indicam que a perda da integridade endotelial desencadeia as DCV em indivíduos hipertensos.⁽⁴⁴⁾

Devido ao efeito prejudicial da alteração funcional de células endoteliais na patogênese das DCV relacionadas à hipertensão, diversos estudos relatam a importância do desenvolvimento de estratégias de reparo endotelial em pacientes hipertensos. Assim, a hipertensão se relaciona à diminuição da homeostase endotelial e, desta maneira, o melhor tratamento seria não apenas reduzir os valores da PA, mas também reverter a lesão endotelial⁽³⁹⁾. As alterações vasculares podem estar presentes nas fases iniciais da HAS. No entanto, HAR se associa com grau mais acentuado de disfunção vascular, avaliada por vasodilatação dependente do endotélio e pela presença de biomarcadores séricos, podendo justificar a ausência de descenso noturno e maior pressão de pulso (PP) durante a MAPA.⁽⁴⁵⁾

Avaliação de marcadores da disfunção vascular mostra que a vasodilatação vascular e biomarcadores inflamatórios estão alterados em pacientes com HAR.⁽⁴⁶⁾ Outro estudo mostrou que os níveis de metaloproteinase-9 (MMP-9), que são proteínas capazes de degradar componentes da matriz extracelular, foram associados com

proteína C reativa (PCR) em indivíduos jovens, o que indica uma possível ligação entre a inflamação e aumento da rigidez arterial.^(47, 48)

Além do efeito hemodinâmico isolado funcional e estrutural nos grandes vasos, a hipertensão pode modificar essas propriedades, alterando os diferentes sistemas envolvidos no controle da PA. O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) tem importante papel na regulação da rigidez arterial em hipertensos, pois a angiotensina II estimula a hipertrofia de células musculares lisas dos vasos e o acúmulo de colágeno, enquanto a aldosterona irá promover o aumento da matriz extracelular pelos fibroblastos. Estas alterações irão repercutir nas funções dos grandes vasos.⁽⁴⁹⁾ A aldosterona plasmática aumentada e a rigidez arterial estão diretamente relacionadas em pacientes hipertensos,⁽⁵⁰⁾ pois o nível sérico da aldosterona está significativamente associado a velocidade de onda de pulso (VOP),^(51,33) marcador de rigidez arterial.

1.3.1 Rigidez Arterial

A rigidez arterial está relacionada à elasticidade da parede arterial que depende de vários fatores, entre os quais se destacam os elementos estruturais da parede do vaso como elastina e colágeno, a pressão de distensão vascular e o tônus do músculo liso vascular. As mudanças no tônus muscular e a quebra da integridade do colágeno e elastina alteram a distribuição de forças na parede arterial remodelando a parede do vaso, o que o torna mais rígido.^(52,53)

A aorta, vaso com características dinâmicas e que mantém um determinado coeficiente pressórico conhecido como pressão central, possui funções parócrinas e autócrinas, sendo capaz de sofrer alterações rápidas em sua morfologia, devido sua capacidade de se distender. Esta capacidade é mediada por mecanismos de regulação de alta complexidade, comandado por fatores hemodinâmicos, reflexos locais e sistêmicos,

ativação neuro-humoral, alterações na reatividade vascular que podem ser determinadas geneticamente e que acabam por originar alterações na estrutura e função da parede arterial, propiciando o desenvolvimento da rigidez arterial.⁽⁵⁴⁾

A rigidez arterial é um dos principais determinantes para o aumento da pressão de pulso e central, variáveis consideradas preditores de risco para infarto do miocárdio, AVE e insuficiência cardíaca. Além disso, maior morbidade e mortalidade cardiovascular têm sido associadas ao aumento da pressão central, sobretudo em hipertensos, diabéticos, idosos e nefropatas crônicos.^(55, 56)

Fisiologicamente, estima-se que as artérias, especialmente aorta e carótidas, enrijeçam a cada década cerca de 10 a 15% em homens e 5 a 10% em mulheres.⁽⁵⁷⁾ Em meio a estas complexas alterações, a forma mais eficaz para prognosticar se há ou não elevação na rigidez é avaliar a VOP ou estimar a pressão central. Sendo assim, a idade avançada e a elevação da PA periférica são duas variáveis importantes para o espessamento arterial. Determinantes moleculares de espessamento arterial estão relacionados a componentes fibróticos da matriz extracelular, principalmente elastina, colágeno e fibronectina.⁽⁵⁸⁻⁶¹⁾

1.3.1.1 Velocidade de Onda de Pulso

Entre os métodos simples e não-invasivos da avaliação arterial, a medida da velocidade de onda de pulso (VOP) é amplamente utilizada como um índice de elasticidade e rigidez arterial.⁽⁶²⁻⁶⁵⁾ Ela avalia o status das artérias centrais,⁽⁶³⁾ representando importante preditor independente de eventos cardiovasculares.⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ Em hipertensão, a VOP carótido-femoral é um preditor independente para mortalidade cardiovascular.^(65,68,69) A VOP pode ser aplicada no prognóstico da doença cardiovascular e também utilizada como um indicador de morbidade e mortalidade.⁽⁷⁰⁾

Estudos realizados em várias populações mostraram correlações significantes ou fortes interações entre VOP e FR cardiovascular.⁽⁷¹⁾ A VOP é um sinalizador da aterosclerose.⁽⁷²⁾

As propriedades da parede arterial, sua espessura e o diâmetro do lúmen arterial são os fatores que mais influenciam a VOP.⁽⁶³⁾ 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. Quando um vaso possui boa distensibilidade, como em um jovem, 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.⁽⁷³⁾

1.3.1.2 Pressão Sistólica Central

Atualmente, sabe-se que alterações no mecanismo de micro e macrocirculação não podem ser totalmente observadas pelas medidas de PA periférica. Assim, as alterações vasculares podem ser mais bem visualizadas pela avaliação da PA em outros segmentos da árvore arterial.⁽⁷⁴⁾ Apesar da PA braquial ser um poderoso preditor de morbidade e mortalidade cardiovascular, essa medida não reflete a pressão na circulação central. Evidências recentes mostraram que a PA central parece ser mais relevante para os desfechos cardiovasculares do que a PA braquial.⁽⁷⁵⁾

Os valores da PA diferem muito entre os pontos periféricos e centrais da árvore arterial, de tal forma que a pressão arterial sistólica (PAS) é mais alta na artéria braquial do que nas artérias centrais, enquanto a pressão arterial diastólica (PAD) e a pressão arterial média (PAM) diferem apenas discretamente. Uma elevação na PA central aumentaria diretamente a pós-carga do ventrículo esquerdo (VE), ocasionando importante HVE e suas eventuais consequências, como IC e isquemia miocárdica.⁽⁷⁶⁾ A

idade e as diferenças genéticas influenciam bastante na diferença entre as curvas de pressão. Em indivíduos jovens, a PAS central (aórtica) é cerca de 20 mmHg mais baixa que a PAS periférica (braquial), enquanto a PAM e a PAD permanecem estáveis ao longo da árvore arterial, sendo esse efeito conhecido como amplificação da PAS ou da PP. Em indivíduos mais velhos (> 60 anos), a amplificação da PP é diminuída em consequência de maior rigidez arterial e de retorno precoce das ondas de reflexão, de modo que a pressão aórtica central (PAC) praticamente se iguala à PAS periférica, isto é, torna-se mais elevada do que a PAC do indivíduo mais jovem. Por isso, o intervalo de tempo relativo das curvas de pressão, que são transmitidas para frente e para trás na aorta, é considerado importante parâmetro que define a PAC.^(74,76,77)

Nos últimos anos tem aumentado o número de estudos avaliando a correlação da PAC com desfechos de grande interesse na prática clínica, devido a disponibilidade e precisão da medida não invasiva da PAC.⁽⁷⁸⁾ Um estudo com 1.014 indivíduos, em que foram avaliadas variáveis centrais e periféricas, apenas a PP central se manteve como preditor de mortalidade por todas as causas, após a correção para outros FR cardiovasculares conhecidos. Já a medida da PAS de 24 horas se mostrou um preditor independente de desfechos cardiovasculares. Os autores concluem que a PP central e a medida de pressão de 24 horas são importantes e podem se complementar para melhorar o manejo de pacientes hipertensos.⁽⁷⁹⁾

1.3.1.3 Augmentation Index

O *Augmentation Index* (Aix) ou também conhecido como índice de incremento é usado atualmente para descrever a relação da PAC pela onda de reflexão, incorporando a magnitude e velocidade das ondas de pressão refletidas. Assim, depende tanto da rigidez arterial quanto da FC.⁽⁷⁶⁾ O Aix representa um índice alternativo derivado da

análise da curva de pressão central da aorta e quantifica o efeito da reflexão da onda,^(80,81,82) assim tendo a vantagem de levar em consideração o tempo das ondas anterógrada e retrograda, que são as principais determinantes da PAC.^(10,83)

O AIX permite prever o risco cardiovascular na população em geral e em pacientes com doenças cardíacas^(84,85), e está inversamente relacionada com a frequência cardíaca (FC).⁽⁸⁶⁾ O AIX se associa ao risco cardiovascular, constituindo-se em preditor de desfechos, tais como DAC, AVE, HVE, excreção urinária de albumina, eventos cardiovasculares, e mortalidade por todas as causas.^(75,87,88) Assim, o AIX se associa a maior risco cardiovascular e LOA.⁽⁸⁸⁻⁹²⁾

London et al. (2001) mostraram em pacientes em estágio final de disfunção renal que, para cada elevação de 10% no AIX, o risco para mortalidade por todas as causas aumenta em 51% e, para mortalidade cardiovascular, um aumento em 48%. Em um estudo de avaliação do AIX da pressão radial foi observado associação significativa para peso, altura e FC. A composição corporal afeta o tempo de reflexão de onda arterial, explicando a correlação do AIX da pressão radial com o peso e altura.⁽⁹³⁾

As análises da VOP, da PAC e do AIX podem proporcionar uma avaliação diferencial nos efeitos dos anti-hipertensivos sobre a árvore arterial, uma vez que a ação deles influi diferentemente nas propriedades estruturais/funcionais vasculares e na hemodinâmica central.⁽⁷⁶⁾

1.4 Objetivos

- 1) Avaliar e comparar o perfil antropométrico e bioquímico de hipertensos resistentes, hipertensos controlados e normotensos.

- 2) Comparar os níveis de pressão arterial de consultório entre hipertensos resistentes, hipertensos controlados e normotensos.
- 3) Investigar parâmetros de hemodinâmica periférica (pressão arterial sistólica e diastólica, pressão de pulso e frequência cardíaca) em hipertensos resistentes, hipertensos controlados e normotensos durante a monitorização ambulatorial da pressão arterial em três períodos: 24 horas, vigília e sono.
- 4) Estudar parâmetros de hemodinâmica central, representados por pressão arterial central, augmentation index e velocidade de onda de pulso, medidos por meio da monitorização ambulatorial da pressão arterial, comparando a diferença existente entre hipertensos resistentes, hipertensos controlados e normotensos em três períodos de avaliação: 24 horas, vigília e sono.

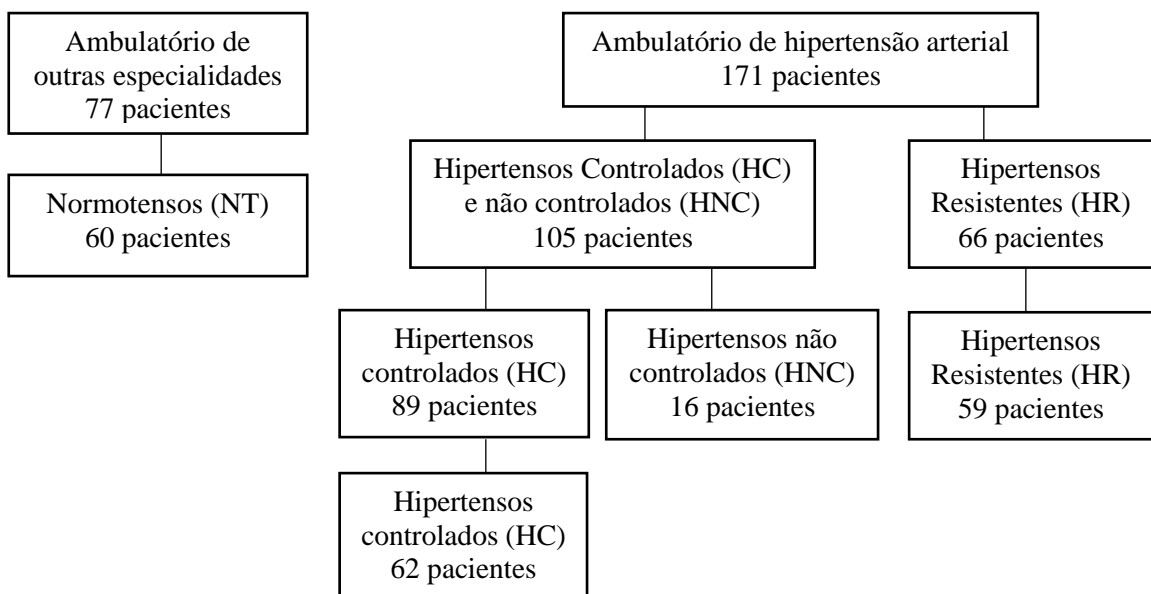
2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O projeto de pesquisa CAAE nº 01186712.2.0000.5415 está de acordo com a resolução do CNS 196/196 e foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP. Cada participante desta pesquisa assinou um termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo CEP.

2.1 Participantes

Foram selecionados 59 pacientes hipertensos resistentes, 62 hipertensos controlados e 60 normotensos entre os indivíduos que realizavam acompanhamento no Ambulatório do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, FAMERP. Os hipertensos considerados resistentes foram acompanhados regularmente durante um período de pelo menos seis meses, durante o qual foi feita uma otimização do tratamento para o diagnóstico definitivo de hipertensão resistente. O fluxograma resume a seleção dos pacientes que participaram do presente estudo.

Quadro 2: Fluxograma dos participantes ao longo do estudo



2.2 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes acima de 30 anos e até 80 anos que procuraram o serviço na Clínica de Hipertensão do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, FAMERP. Os participantes foram divididos em 3 grupos, hipertensos resistentes, hipertensos controlados e normotensos. Os indivíduos normotensos foram selecionados a partir de outras especialidades. Todos os indivíduos tiveram uma história e exame físico completos realizados, além de testes laboratoriais.

2.3 Critérios de Exclusão

Os pacientes com hipertensão secundária, DAC, doença hepática, AVE, doença vascular periférica, doença inflamatória ou quaisquer outras doenças importantes foram excluídos.

2.4 Avaliação Física

Avaliamos o grau de obesidade dos indivíduos usando o índice de massa corporal (IMC), obtido pela relação $\text{Peso (Kg)} / \text{Altura (m}^2\text{)}$. O IMC classificou os indivíduos como normal (< 25), sobrepeso (25 a 29,9) ou obeso ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$).⁽⁹⁴⁾

Os pacientes foram avaliados quanto à adesão ao tratamento, e submetidos à otimização clínica de terapia anti-hipertensiva. A PA de consultório foi aferida pelo menos três vezes com os pacientes em posição sentada, utilizou-se o aparelho com monitor digital (Omron Healthcare Inc., Bannockburn, IL, EUA). Foi considerada a média das leituras da PA. A pressão foi aferida pelo método indireto, conforme as VI Diretrizes Brasileiras⁽¹⁾ para o tratamento da hipertensão arterial. Com o indivíduo na posição sentada em repouso por 5 a 10 minutos, realizou-se a medida da PA adotando-se os seguintes critérios: 1 – Esfigmomanômetro digital marca OMRON (HEM 711

AC); 2 – Medida de pressão arterial no membro superior direito com o paciente sentado e com o braço apoiado em uma mesa na altura do coração; 3 – Medida de PA no braço esquerdo. Se a diferença de pressão entre os dois membros fosse 10 mmHg para a pressão sistólica e/ou diastólica, as duas medidas seguintes eram realizadas no membro superior direito; 4 – Quando a diferença de pressão entre os dois membros fosse > 10 mmHg, realizaram-se três medidas em cada braço, e consideraram-se os valores mais elevados; 5 – Foi observado um intervalo de, no mínimo, um a dois minutos entre cada medida; 6 – Utilizou-se a média aritmética das três medidas de PA; 7 – Hipertensão Arterial Resistente foi definida pela constatação de valores da PA casual persistentemente acima das metas de controle ($\geq 140/90$ mmHg) em paciente usando pelo menos três classes de anti-hipertensivos, incluindo um diurético sempre que possível, em dosagens otimizadas.⁽¹⁾

Os grupos hipertensos foram pareados por idade, sexo, IMC, metabolismo do perfil lipídico e glicose. Terapias não farmacológicas foram otimizadas incluindo orientações sobre o controle da dieta de sal que se confirmou pela medição de sódio urinário em 24 h.⁽¹⁰⁸⁾

2.5 Avaliação Bioquímica

Foram avaliados exames de glicemia, colesterol total (CT), fração de colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), fração de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e triglicérides (TG), creatinina, microalbuminúria (MA) 24h, sódio e potássio urinário de 24h, ácido úrico, potássio sérico e hormônio tireo-estimulante (TSH). Todos os exames foram colhidos no período matutino após jejum de 12 horas. Os respectivos valores de referência se encontram no Quadro 2.

A dosagem de glicemia foi realizada por método colorimétrico enzimático. Pacientes com DM foram identificados pela história anterior da doença, que estiveram em tratamento dietético ou em uso de hipoglicemiantes orais. Aqueles cuja dosagem de glicose estava elevada foram orientados a colher glicemia em jejum e somente foram considerados diabéticos após duas dosagens plasmáticas de glicose de jejum acima de 126 mg/dl, de acordo com o *National Diabetes Group*. Glicemia de jejum entre 110 e 125mg/dL indicou paciente portador de glicemia de jejum alterada, ou estado de pré-diabetes.⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾

A dosagem de creatinina sérica foi realizada por teste bioquímico cinético-enzimático padronizado e foi considerada elevada para os valores de creatinina sérica > 1,4 mg/dl.^(98,99)

A função renal (Ritmo de Filtração Glomerular- RFG) foi estimada por meio da fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), reomendada pelo K/DOQI (*Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) da National Kidney Foundation.^(100,101)

A MA foi definida como a presença de 30 a 300 mg de albumina na urina de 24 horas, ou uma taxa de excreção de 20 a 200 µg de albumina por minuto. A metodologia utilizada na prática laboratorial para a dosagem da MA foi a imunométrica (em geral nefelometria ou turbidimetria).^(102,103) A presença de MA foi fator de risco para o desenvolvimento de doença renal progressiva em pacientes diabéticos e em pacientes hipertensos.⁽¹⁰⁴⁾

A dosagem de ácido úrico ou uricemia foi feita pelo método enzimático automatizado, com o material soro e volume mínimo de 0,5 mL.⁽¹⁰⁵⁾

A dosagem de potássio sérica foi realizada por teste bioquímico cinético-enzimático padronizado. A interpretação do exame foi útil na avaliação do equilíbrio hidroeletrólítico.⁽⁹⁹⁾

A dislipidemia (DLP) foi identificada pelas dosagens de CT, HDL-c e de TG foram realizadas por métodos colorimétricos enzimáticos, após jejum de 12 horas.⁽¹⁰⁶⁾ A fração LDL-c foi calculada utilizando-se a fórmula $LDL-c = CT - HDL-c - TG/5$ (para $TG < 400$ mg/dL).⁽¹⁰⁷⁾ Os níveis de normalidade de CT, HDL-c, LDL-c e TG foram avaliados pelas Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias.⁽¹⁰⁶⁾

O sódio e potássio urinário foram avaliados por fotometria de chama. A excreção do sódio urinário e potássio urinário foi calculada pela multiplicação da concentração do sódio e potássio urinário em mEq/l pelo volume urinário de 24 horas, respectivamente.⁽¹⁰⁸⁾

A dosagem de Tireotrofina ou TSH foi feita por imunoenensaio de duplo anticorpo e leitura por quimiluminescência.⁽¹⁰⁹⁾

Quadro 2: Valores de referência para variáveis bioquímicas

Variáveis bioquímicas	Valor de referência
Glicemia	110 a 125mg/dL ≤126 mg/dL
Creatinina	< 1,4mg/dL
MDRD	< 60 ml/min/1.73 m ²
Microalbuminúria	30 a 300 mg
Ácido úrico	
Feminino	<6,0 mg/dL
Masculino	<6,5 mg/dL
Potássio	3,5 a 5,0 mmol/L
CT	<200 mg/dL
HDL-c	
Feminino	≥50 mg/dL
Masculino	≥40mg/dL
LDL-c	<130 mg/dL
TG	<150 mg/dL
Sódio urinário	<220 mEq/l
Potássio urinário	<150 mEq/l
TSH	0,3 a 0,5/ 3,9 a 5,0 mUI/L

MA= microalbuminúria; MDRD= *Modification of Diet in Renal Disease*; CT=colesterol total; HDL-c= colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-c= colesterol de lipoproteína de baixa densidade; TG= triglicerídeos; TSH= Hormônio tireo-estimulante.

2.6 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 24 horas (MAPA 24h) foi realizada com um aparelho automático oscilométrico (Mobil O Graph, version 12, ambulatory blood pressure monitor, 2000, UK), cedido pela Cardios para fins de pesquisa. Diferente dos aparelhos convencionais de MAPA 24h, este também avalia os parâmetros da hemodinâmica central, tais como: PAC, Aix, RVP e VOP, que constituem-se como técnicas de medida da rigidez arterial. Antes de colocar a MAPA

aferimos a PA de consultório. Os pacientes estavam envolvidos em suas atividades diárias normais e a PA foi medida automaticamente em intervalos de 30 minutos durante um dia inteiro, por um período de 24h. Os seguintes parâmetros foram avaliados: média de PAS e PAD durante 24 horas, na vigília e no sono, além de PP, PAC, AIX e VOP durante 24 horas, na vigília e no sono. Descenso noturno (DN) foi padronizado como queda $\geq 10\%$ da PAS do período da vigília para o sono⁽¹¹⁰⁾.

2.7 Análise Estatística

As estatísticas descritivas das variáveis e os resultados foram apresentadas como Média \pm Desvio Padrão. No estudo comparativo entre os grupos aplicou-se o teste ANOVA e análise de Teste de Variância one-way com Correção de Bonferroni para comparar com as características clínicas e bioquímicas das variáveis. A regressão linear múltipla foi efetuada para determinar diferentes variáveis médias de PAS e PAD 24 h, vigília e sono, além da PP de todos os períodos. Um valor de $P < 0,05$ indicou nível de significância. O programa de computador utilizado para as estatísticas foi o GraphPad Prisma, versão 5.00, 2007.

3. RESULTADOS

3.1 Características demográficas e antropométricas

As características demográficas e antropométricas dos três grupos estudados normotensos (NT), hipertensos controlados (HC) e hipertensos resistentes (HR) estão apresentadas na Tabela 1. O gênero feminino foi mais prevalente nos três grupos estudados (NT = 34 [56,6%], HC = 41 [66,1%] e HR = 33 [55,9%]). A etnia branco foi mais prevalente nos três grupos estudados (NT = 53 [88,3%], HC = 51 [82,2%] e HR = 43 [72,8%]).

A média da idade dos indivíduos do grupo NT, HC e HR foram 53,21, 60,46 e 60,25 anos, respectivamente. Houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos NT versus HC e NT versus HR para idade e IMC. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos HC e HR para idade e IMC. O IMC foi maior nos grupos HC e HR (29,63 e HR 29,78 respectivamente) em relação ao grupo NT (26,26) ($P < 0,05$).

A presença de DM foi maior no grupo HR (30 [50,8%]) em comparação aos grupos NT (2 [3,3%]) e HC (21 [33,8%]).

Tabela 1: Características demográficas e antropométricas dos três grupos estudados: normotensos, hipertensos controlados e hipertensos resistentes.

Variáveis	NT (a) (N=60)	HC (b) (N=62)	HR (c) (N=59)			
Gênero						
Feminino	34 (56,6%)	41 (66,1%)	33 (55,9%)			
Masculino	26 (43,4%)	21(33,9%)	26 (44,1%)			
Etnia						
Branco	53 (88,3%)	51 (82,2%)	43 (72,8%)			
Não branco	7 (11,7%)	11 (17,8%)	16 (27,2%)	Valor		
				P		
	Média±DP	Média±DP	Média±DP	a x b	a x c	b x c
Idade (anos)	53,21 ± 10,64	60,46 ± 10,04	60,25 ± 10,24	< 0,05	< 0,05	NS
IMC (Kg/m ²)	26,26 ± 4,90	29,63 ± 4,58	29,78 ± 5,72	< 0,05	< 0,05	NS
PAScons (mmHg)	117,58 ± 8,30	124,35 ± 9,59	137,10 ± 24,62	NS	< 0,05	< 0,05
PADcons (mmHg)	74,36 ± 7,52	74,01 ± 8,01	80,72 ± 15,27	NS	< 0,05	< 0,05
DM	2 (3,3%)	21 (33,8%)	30 (50,8%)			

Os valores são expressos em média ± DP. P= nível de significância <0,05; NS= não significante. Teste Anova; NT = normotensos; HC = hipertensos controlados; HR = hipertensos resistentes; N= número de indivíduos; IMC = índice de massa corporal; DM: diabetes miellitus.

3.2 Pressão de consultório

Os dados pressóricos periféricos estão apresentados na Tabela 2. Com relação à pressão arterial sistólica de consultório (PAScons) e pressão arterial diastólica de consultório (PADcons), observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos NT versus HR e HC versus HR (figura 1).

3.3 Dados bioquímicos

Os dados bioquímicos estão apresentados na Tabela 2. Com relação à glicemia, ácido úrico e HDL-c observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos

NT versus HC e NT versus HR. Também houve diferença estatisticamente significativa para creatinina e TFG (MDRD) entre os grupos NT versus HR e HC versus HR.

Com relação à fração do LDL-c observou-se diferença estatisticamente significativa apenas no grupo NT versus HR.

Não houve diferença estatisticamente significativa para MA, potássio, CT, TG, sódio urinário, potássio urinário e TSH nos 3 grupos estudados.

Tabela 2. Valores pressóricos periféricos e bioquímicos dos três grupos estudados: normotensos, hipertensos controlados e hipertensos resistentes.

Variáveis	NT (a)	HC (b)	HR (c)	Valor P		
	(N=60)	(N=62)	(N=59)	a x b	a x c	b x c
	Média±DP	Média±DP	Média±DP			
Glicemia	93,34 ± 26,42	116,37 ± 45,75	121,72 ± 49,30	< 0,05	< 0,05	NS
Creatinina	0,86 ± 0,20	0,930 ± 0,31	1,193 ± 0,69	NS	< 0,05	< 0,05
TFG (MDRD)	85,35 ± 20,35	79,35 ± 20,09	67,35 ± 24,18	NS	< 0,05	< 0,05
MA	7,337 ± 16,44	12,063 ± 27,48	20,76 ± 43,53	NS	NS	NS
Ácido úrico	4,74 ± 1,73	5,92 ± 1,85	6,41 ± 1,95	< 0,05	< 0,05	NS
Potássio	4,41 ± 0,42	4,421 ± 0,47	4,51 ± 0,54	NS	NS	NS
CT	238,64 ± 306,35	182,25 ± 47,72	167,86 ± 42,88	NS	NS	NS
HDL-c	55,48 ± 18,68	47,91 ± 13,86	45,06 ± 14,37	< 0,05	< 0,05	NS
LDL-c	119,79 ± 38,82	104,14 ± 42,88	91,06 ± 34,83	NS	< 0,05	NS
TG	126,72 ± 65,17	147,93 ± 106,41	160,93 ± 127,11	NS	NS	NS
Sódio urinário	172,38 ± 67,16	186,633 ± 89,32	200,95 ± 86,79	NS	NS	NS
Potássio urinário	58,0 ± 11,35	50,35 ± 25,89	161,09 ± 73,15	NS	NS	NS
TSH	2,92 ± 2,73	2,59 ± 1,26	2,19 ± 1,48	NS	NS	NS

Os valores são expressos em média ± DP. P= nível de significância <0,05; NS= não significante. Teste Anova (Bonferroni); NT = normotensos; HC = hipertensos controlados; HR = hipertensos resistentes; N= número de indivíduos; TFG= taxa de filtração glomerular; MDRD = *Modification of Diet in Renal Disease formula*; MA= microalbuminúria; CT = colesterol total; HDL-c = fração do colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-c = fração do colesterol de lipoproteína de baixa densidade; TG = triglicérides.

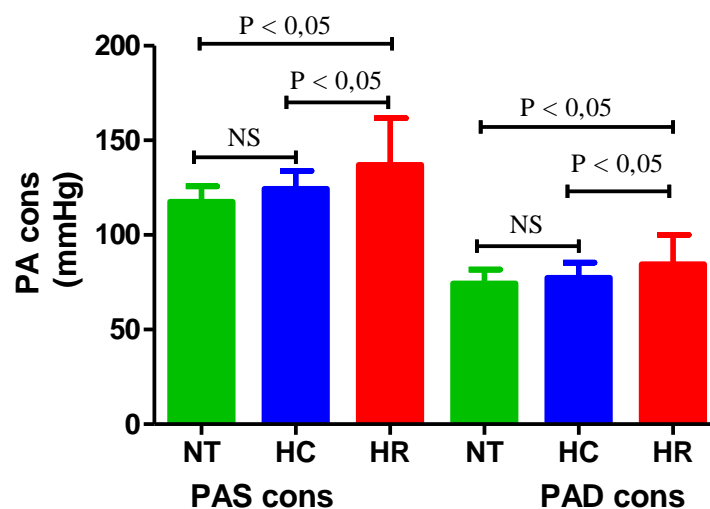


Figura 1: Dados de Pressão arterial sistólica e diastólica em consultório em indivíduos normotensos, hipertensos controlados e hipertensos resistentes. Os valores são expressos em média \pm DP. P= nível de significância $<0,05$; NS= não significante. Teste Anova (Bonferroni). PAcons: pressão arterial de consultório; PAScons: pressão arterial sistólica de consultório; PADcons: pressão arterial diastólica de consultório; NT: normotensos; HC: hipertensos controlados; HR: hipertensos resistentes.

3.4 Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

3.4.1 MAPA 24 horas

Os dados da MAPA 24 horas estão apresentados na Tabela 3. Com relação à PAS e PAD em 24h, observou-se diferença estatisticamente significativa (figura 2), respectivamente observou-se diferença estatisticamente significativa para a pressão arterial sistólica central (PASc 24h), pressão arterial diastólica central (PADc 24h), pressão arterial média (PAM 24h) e descenso noturno PAD 24h entre os grupos NT versus HR e HC versus HR. Não se observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos NT versus HC.

Com relação a PP 24h observou-se diferença estatisticamente significativa entre o grupo NT versus HR, também houve diferença estatisticamente significativa para VOP 24h entre os grupos NT versus HC e NT versus HR.

Houve diferença estatisticamente significativa para descenso noturno (DN) PAS 24h nos 3 grupos estudados. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa para FC, Alx e resistência vascular periférica (RVP) de 24 horas nos três grupos estudados.

Tabela 3: Resultados da MAPA 24 horas dos três grupos estudados: normotensos, hipertensos controlados e hipertensos resistentes.

Variáveis	NT (a)	HC (b)	HR (c)	Valor P		
	(N=60)	(N=62)	(N=59)	a x b	a x c	b x c
PAS 24h (mmHg)	Média±DP 114,86 ± 8,53	Media± DP 119,41 ± 9,45	Media±DP 129,42 ± 21,27	NS	< 0,05	< 0,05
PAD 24h (mmHg)	71,85 ± 8,98	72,75 ± 7,82	78,98 ± 14,65	NS	< 0,05	< 0,05
PAM 24 (mmHg)	91,50 ± 8,03	93,75 ± 8,12	102,13 ± 16,81	NS	< 0,05	< 0,05
FC 24h (bpm/min)	74,01 ± 8,35	73,90 ± 10,64	77,81 ± 12,37	NS	NS	NS
PP 24h (mmHg)	43,06 ± 6,90	46,72 ± 8,50	50,50 ± 12,86	NS	< 0,05	NS
PASc 24h (mmHg)	107,26 ± 8,07	110,64 ± 8,58	119,23 ± 19,43	NS	< 0,05	< 0,05
PADc 24h (mmHg)	72,73 ± 8,98	74,01 ± 8,01	80,72 ± 15,27	NS	< 0,05	< 0,05
Alx % 24h	24,33 ± 7,64	25,04 ± 8,34	26,71 ± 8,06	NS	NS	NS
RVP 24h	1,30 ± 0,11	2,25 ± 7,39	1,33 ± 0,16	NS	NS	NS
VOP 24h (m/s)	7,35 ± 1,39	8,46 ± 1,47	8,74 ± 1,46	< 0,05	< 0,05	NS
DN PAS 24h	7,32 ± 5,44	4,44 ± 6,55	1,09 ± 6,92	< 0,05	< 0,05	< 0,05
DN PAD 24h	10,89 ± 8,91	8,26 ± 9,21	3,63 ± 8,29	NS	< 0,05	< 0,05

Os valores são expressos em média ± DP. P= nível de significância <0,05; NS= não significante. Teste Anova (Bonferroni); N= número de indivíduos; NT = normotensos; HC = hipertensos controlados; HR = hipertensos resistentes; IMC = índice de massa corporal; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; PP = pressão de pulso; FC = frequência cardíaca; PP = pressão de pulso; PASc = pressão arterial sistólica central; PADc = pressão arterial diastólica central; Alx = *augmentation index*; RVP= resistência vascular periférica; VOP = velocidade de onda de pulso; DN= descenso noturno.

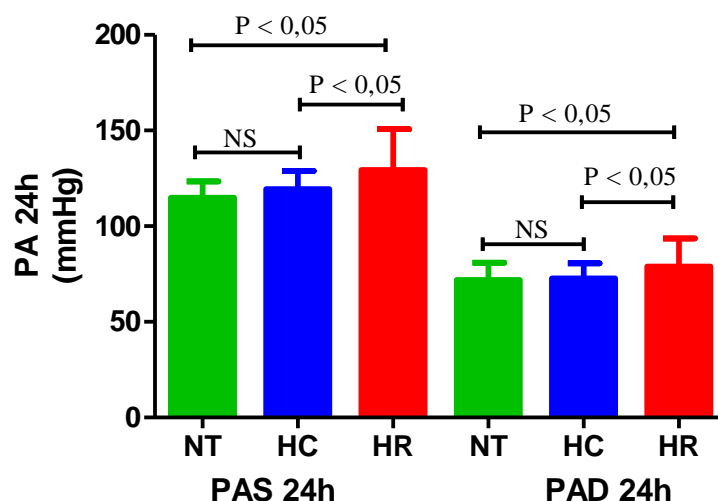


Figura 2: Dados de Pressão arterial sistólica e diastólica em 24 horas em indivíduos normotensos, hipertensos controlados e hipertensos resistentes. Os valores são expressos em média \pm DP. P= nível de significância $<0,05$; NS= não significante. Teste Anova (Bonferroni). PA 24h: pressão arterial de 24 horas; PAS 24h: pressão arterial sistólica de 24 horas; PAD 24h: pressão arterial diastólica de 24 horas; NT: normotensos; HC: hipertensos controlados; HR: hipertensos resistentes.

3.4.2 MAPA vigília

Os dados da MAPA vigília estão apresentados na Tabela 4. Com relação a PAS, PAD (figura 3) e PAM houve diferença estatisticamente significante entre os grupos NT versus HR e HC versus HR, também houve diferença estatisticamente significante PP entre o grupo NT versus HR.

Com relação a VOP houve diferença estatisticamente significante entre os grupos NT versus HC e NT versus HR.

Não houve diferença estatisticamente significante para FC, Alx e RVP nos três grupos estudados.

Tabela 4: Resultados da MAPA em vigília nos três grupos estudados: normotensos, hipertensos controlados e hipertensos resistentes.

Variáveis	NT (a)	HC (b)	HR (c)	Valor P		
	(N=60)	(N=62)	(N=59)	a x b	a x c	b x c
PAS (mmHg)	117,86 ± 8,59	121,33 ± 10,15	130,03 ± 21,54	NS	< 0,05	< 0,05
PAD (mmHg)	74,88 ± 9,41	75,06 ± 8,81	80,06 ± 14,99	NS	< 0,05	< 0,05
PAM (mmHg)	94,45 ± 8,42	96,30 ± 8,33	102,93 ± 16,99	NS	< 0,05	< 0,05
FC (bpm/min)	78,00 ± 9,07	77,79 ± 11,59	80,91 ± 12,78	NS	NS	NS
PP (mmHg)	43,15 ± 7,20	46,24 ± 9,02	49,93 ± 13,01	NS	< 0,05	NS
PASc (mmHg)	109,21 ± 8,30	111,56 ± 8,92	118,81 ± 19,63	NS	< 0,05	< 0,05
PADc(mmHg)	76,48 ± 9,37	76,96 ± 8,80	82,40 ± 15,34	NS	< 0,05	< 0,05
Alx %	25,22 ± 7,72	24,96 ± 7,87	27,90 ± 9,30	NS	NS	NS
RVP	1,31 ± 0,11	1,31 ± 0,13	1,33 ± 0,16	NS	NS	NS
VOP (m/s)	7,42 ± 1,38	8,50 ± 1,39	8,74 ± 1,46	< 0,05	< 0,05	NS

Os valores são expressos em média ± DP. P= nível de significância <0,05; NS= não significante. Teste Anova (Bonferroni); N= número de indivíduos; NT = normotensos; HC = hipertensos controlados; HR = hipertensos resistentes; IMC = índice de massa corporal; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; PP = pressão de pulso; FC = frequência cardíaca; PP = pressão de pulso; PASc = pressão arterial sistólica central; PADc = pressão arterial diastólica central; Alx = *augmentation index*; RVP= resistência vascular periférica; VOP = velocidade de onda de pulso.

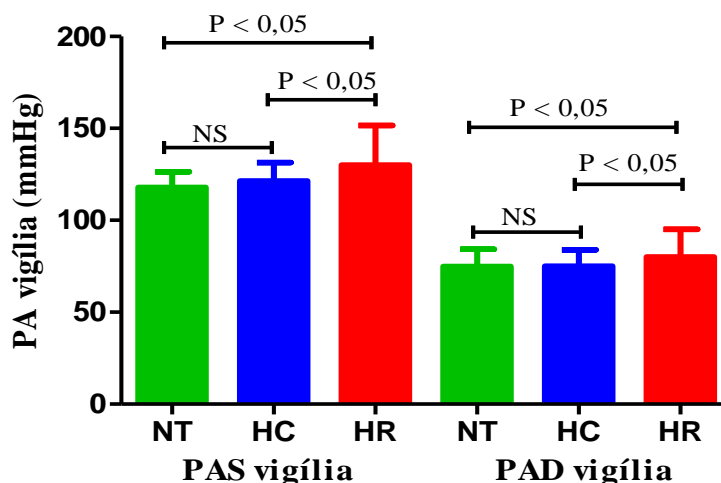


Figura 3: Dados de Pressão arterial sistólica e diastólica em vigília em indivíduos normotensos, hipertensos controlados e hipertensos resistentes. Os valores são expressos em média ± DP. P= nível de significância <0,05; NS= não significante. Teste Anova (Bonferroni). PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; NT: normotensos; HC: hipertensos controlados; HR: hipertensos resistentes.

3.4.3 MAPA sono

Os dados da MAPA sono estão apresentados na Tabela 5. Com relação a PAS e PAD (figura 4), PAM, FC, PP, PAsC e PADc houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos NT versus HR e HC versus HR, também houve diferença estatisticamente significativa para VOP entre os grupos NT versus HC e NT versus HR. Não houve diferença estatisticamente significativa para Alx e RVP nos três grupos estudados.

Tabela 5: Resultados da MAPA durante o sono nos três grupos estudados: normotensos, hipertensos controlados e hipertensos resistentes.

Variáveis	NT (a)	HC (b)	HR (c)	Valor P		
	(N=60)	(N=62)	(N=59)	a x b	a x c	b x c
	Média±DP	Média±DP	Média±DP			
PAS (mmHg)	109,35 ± 10,02	115,77 ± 10,14	128,35 ± 21,90	NS	< 0,05	< 0,05
PAD (mmHg)	66,43 ± 9,70	68,32 ± 8,02	76,98 ± 14,86	NS	< 0,05	< 0,05
PAM (mmHg)	86,13 ± 9,03	90,08 ± 7,94	100,54 ± 17,23	NS	< 0,05	< 0,05
FC (bpm/min)	67,38 ± 7,85	67,53 ± 9,85	72,44 ± 11,40	NS	< 0,05	< 0,05
PP (mmHg)	42,90 ± 7,29	47,24 ± 8,23	52,23 ± 15,59	NS	< 0,05	< 0,05
PASc (mmHg)	104,21 ± 9,48	109,03 ± 10,12	119,89 ± 20,41	NS	< 0,05	< 0,05
PADc (mmHg)	67,50 ± 9,78	69,11 ± 8,00	79,05 ± 15,14	NS	< 0,05	< 0,05
Alx %	22,79 ± 10,29	25,10 ± 11,16	25,88 ± 10,29	NS	NS	NS
RVP	1,28 ± 0,15	1,30 ± 0,18	1,35 ± 0,21	NS	NS	NS
VOP (m/s)	7,22 ± 1,42	8,38 ± 1,43	8,74 ± 1,47	< 0,05	< 0,05	NS

Os valores são expressos em média ± DP. P= nível de significância <0,05; NS= não significativa. Teste Anova (Bonferroni); N= número de indivíduos; HR= hipertensão arterial resistente; HC= hipertensão arterial controlada; NT= Normotenso; IMC= índice de massa corporal; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média; PP= pressão de pulso; FC= frequência cardíaca; PP = pressão de pulso; cSBP = pressão arterial sistólica central; cDBP= pressão arterial diastólica central; Alx= *augmentation index*; RVP= resistência vascular periférica; VOP= velocidade de onda de pulso.

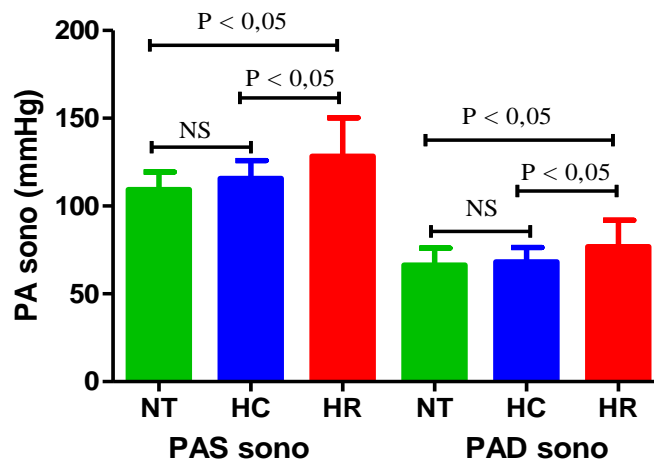


Figura 4: Dados de Pressão arterial sistólica e diastólica em sono em indivíduos normotensos, hipertensos controlados e hipertensos resistentes. Os valores são expressos em média \pm DP. P= nível de significância $<0,05$; NS= não significante. Teste Anova (Bonferroni). PA: pressão arterial; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; NT: Normotensos; HC: Hipertensos controlados; HR: Hipertensos resistentes.

3.5 Correlação entre PSC e VOP nos três grupos estudados

Na figura 5, observaram-se as variáveis pressão sistólica central (PSC) e VOP nos três grupos estudados. Nota-se que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos NT versus HR e HC versus HR para as 2 variáveis. Não se observou diferença significativa entre os grupos NT versus HC.

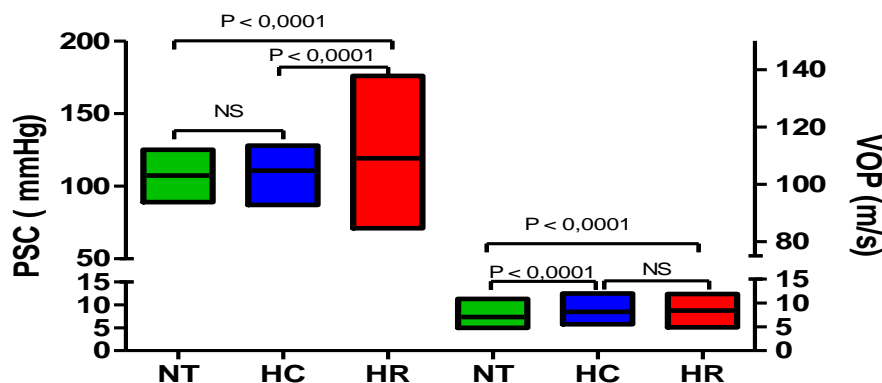


Figura 5: Dados de Pressão sistólica central e Velocidade de onda de pulso em indivíduos normotensos, hipertensos controlados e hipertensos resistentes. Os valores são expressos em média \pm DP. P= nível de significância $<0,0001$; NS= não significante. Teste Anova (Bonferroni). PSC: pressão sistólica central; VOP: velocidade de onda de pulso; NT: Normotensos; HC: Hipertensos controlados; HR: Hipertensos resistentes.

3.6 Classes de medicamentos anti-hipertensivos

As classes de medicamentos anti-hipertensivos utilizadas pelos três grupos estudados estão apresentadas na tabela 6. Com relação a todas as classes de medicamentos foi mais prevalente no grupo HR. A comparação das variáveis entre os grupos HC versus HR foi feita por um teste qui-quadrado, em que houve diferença estatisticamente significativa para espironolactona, β bloqueadores, outros, N° anti-hipertensivos e fibratos.

Tabela 6. Resultado da utilização de medicamentos nos três grupos estudados: normotensos, hipertensos controlados e hipertensos resistentes.

Variáveis	NT (a) (N=60)	HC (b) (N=62)	HR (c) (N=59)	Valor P
Medicamentos	N(%)	N(%)	N(%)	bx
Diuréticos	-	38(61,2)	60(100)	0,0766
Espironolactona	-	8(12,9)	24(40,6)	0,0094*
β bloqueadores	-	16(25,8)	36(61)	0,0192*
BCC	-	28(45,1)	48(81,3)	0,0566
BRA	-	35(56,4)	38(64,4)	0,7670
IECA	-	20(32,2)	22(37,2)	0,7228
Outros	-	-	18(30,5)	0,0001*
N° Anti-hipert	-	147(2,3)	246(4,1)	0,0081*
Estatinas	-	33(53,2)	34(57,6)	0,8791
Fibratos	-	1(1,6)	9(15,2)	0,0178*
Antiagregantes	-	17(27,4)	30(50,8)	0,0875
Anticoagulantes	-	1(1,6)	2(3,3)	0,6159

*P= nível de significância <0,05; NS= não significante. Teste qui-quadrado; BCC= bloqueador do canal de cálcio; BRA= bloqueador do receptor de angiotensina; IECA= inibidor da enzima conversora de angiotensina; N= número de indivíduos.

Observou-se na figura 6 o percentual (%) de utilização de cada classe de anti-hipertensivo no grupo de HC. A figura 7 mostra o percentual (%) de uso de cada classe de anti-hipertensivo no grupo HR.

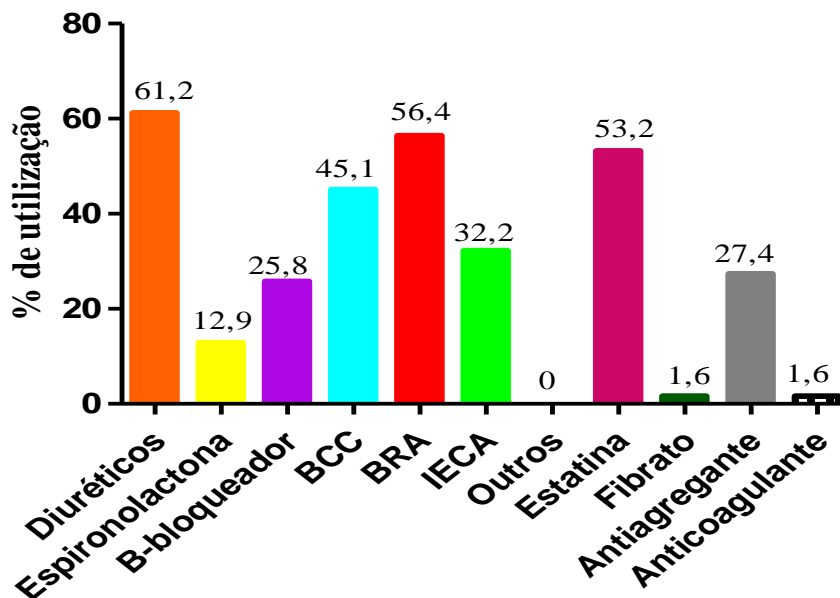


Figura 6. Classes de medicamentos anti-hipertensivos utilizadas pelo grupo hipertenso controlado; B-Bloqueador=beta-bloqueador; BCC=bloqueador de canal de cálcio; BRA=bloqueador do receptor da angiotensina; IECA=inibidor da enzima conversora da angiotensina.

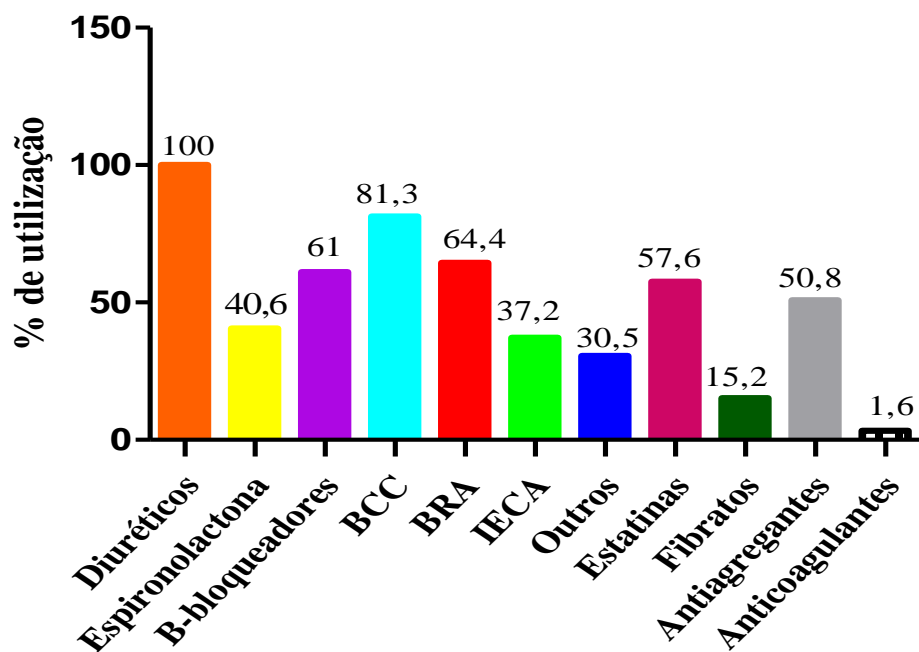


Figura 7. Classes de medicamentos anti-hipertensivos utilizadas pelo grupo hipertenso resistente; B-Bloqueador=beta-bloqueador; BCC=bloqueador de canal de cálcio; BRA=bloqueador do receptor da angiotensina; IECA=inibidor da enzima conversora da angiotensina.

3.7 Regressão linear múltipla

Para a análise de influência de vários fatores sobre a pressão central foi feito o teste de regressão linear múltipla e os dados estão apresentados na Tabela 7. Em NT, apenas o IMC mostrou significância estatística como fator associado à pressão central. Em HC, o IMC e a VOP mostraram significância estatística como fator associado à pressão central. Em HR, a idade e a VOP mostraram significância estatística como fatores associados à pressão central.

Os medicamentos anti-hipertensivos não influenciaram estatisticamente o comportamento da PAS central e da VOP em HC e HR nesse estudo.

Tabela 7. Regressão linear múltipla. Influência de fatores sob a pressão central.

Variáveis	NT (60)	Valor P	
		HC (62)	HR (59)
Idade	0,3344	0,1592	0,0068*
IMC	0,0392*	0,0409*	0,8864
Glicemia	0,9869	0,7395	0,4335
LDL-c	0,0953	0,1255	0,0631
HDL-c	0,7095	0,2822	0,0916
TG	0,1241	0,1320	0,0666
VOP	0,2234	0,0433*	0,0041*

*P= nível de significância <0,05; NS= não significante. Teste Regressão linear múltipla; N= número de indivíduos; HR = hipertensão arterial resistente; HC = hipertensão arterial controlada; NT = Normotenso; IMC = índice de massa corporal; LDL-c = fração do colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDL-c = fração do colesterol de lipoproteína de alta densidade; TG = triglicérides; VOP = velocidade da onda de pulso.

3.8 Análise de correlação

Na figura 8 observa-se a análise de correlação entre PAS central e PP em que houve correlação positiva no grupo HR ($r=0,66$, $P<0,0001$).

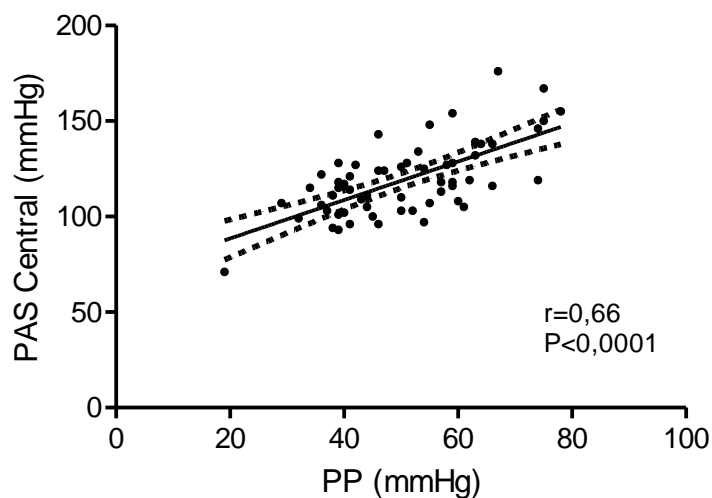


Figura 8: Correlação entre pressão arterial sistólica central e pressão de pulso em hipertensos resistentes. r = coeficiente de correlação; P = nível de significância $<0,05$; NS= não significante. Teste de correlação Pearson. PAS: Pressão Arterial Sistólica; PP: Pressão de Pulso; HR: hipertenso resistente.

Na figura 9 observa-se a análise de correlação entre PAS central e VOP em que houve correlação positiva no grupo HR ($r=0,35$; $P=0,0069$).

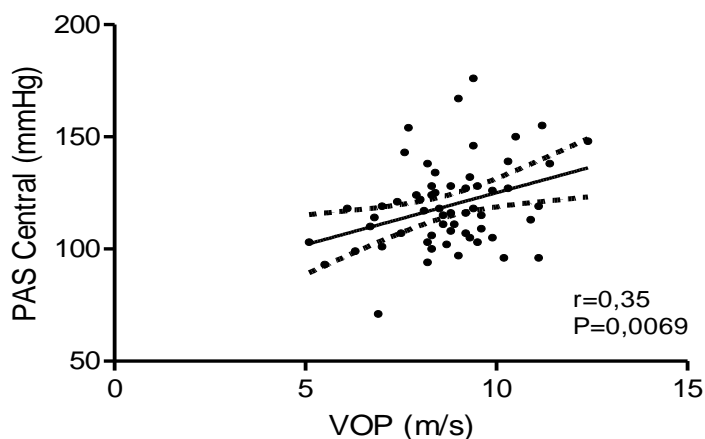


Figura 9: Correlação entre pressão arterial sistólica central e velocidade de onda de pulso em hipertensos resistentes. r = coeficiente de correlação; P = nível de significância $<0,05$; NS= não significante. Teste de correlação Pearson. PAS: Pressão Arterial Sistólica; VOP: Velocidade de Onda Pulso; HR: hipertenso resistente.

Porém, na análise de correlação entre PAD central e VOP não houve correlação positiva no grupo HR ($r= 0,10$; $P= 0,43$). Não se observou correlação positiva na análise de correlação entre PAD central e PP em HR ($r= 0,20$; $P= 0,12$) respectivamente

4. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou as características demográficas, antropométricas, perfil bioquímico, valores da PA de consultório e valores da PA da MAPA 24 horas, vigília e sono. Além disso, avaliou-se a rigidez arterial por meio da pressão central, AIX e VOP nos três grupos de pacientes NT, HC e HR.

4.1 Características demográficas e antropométricas

Os indivíduos hipertensos, tanto no grupo HC quanto no grupo HR, foram os que apresentaram faixa etária mais avançada, média de 60 anos, fato também encontrado em outros estudos com indivíduos portadores de HAR.^(46,111-113) A associação positiva entre idade e rigidez arterial está bem confirmada em grande número de estudos, usando-se várias técnicas de medida da rigidez arterial.^(114,115) O estudo *Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind* (REASON) sugeriu que a rigidez aórtica foi um forte preditor independente do risco de HAR e coloca a aorta, com sua degeneração relacionada à idade, como o centro da patogênese da HAR.⁽¹¹⁶⁾ Esse fato coloca a população hipertensa idosa com maior risco de mortalidade cardiovascular e por todas as causas.⁽¹¹⁷⁾

Neste estudo houve prevalência do gênero feminino nos três grupos estudados, concordante com outros trabalhos.^(112,118-122) De acordo com a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão⁽¹⁾ a prevalência global de HAS entre homens e mulheres é semelhante, embora seja mais elevada nos homens até os 50 anos.⁽¹⁾

Em relação à etnia, houve maior número de indivíduos brancos no presente trabalho, concordante com outros estudos,^(113,120,123) embora estudos norte-americanos tenham relatado maior prevalência e gravidade de hipertensão em indivíduos negros.⁽¹²⁴⁻¹²⁶⁾ É possível que a predominância de indivíduos de cor branca na população local ou o maior

grau de miscigenação no Brasil tenham influenciado os resultados obtidos. ^(125,127) Em outro estudo brasileiro recente prevaleceu indivíduos negros. ⁽¹²²⁾

O IMC foi maior nos grupos de indivíduos hipertensos (HC e HR) em comparação aos normotensos. Observou-se maior prevalência de sobrepeso nesses grupos de hipertensos, fato também encontrado na literatura. ^(120,128,129) Por outro lado, de La Sierra et al. ⁽⁴⁶⁾ relataram que HR apresentaram IMC mais elevado em comparação ao hipertensos controlados. ⁽⁴⁶⁾ Assim, esses achados confirmam que o sobrepeso e a obesidade são FR para hipertensão. ⁽¹²⁷⁾ Além disso, a obesidade pode contribuir para a resistência do controle da hipertensão. A prevalência de obesidade central, síndrome metabólica e danos em órgãos-alvo é muito elevada em pacientes HR. ^(112,130) As pessoas com maiores valores de IMC consomem mais sódio e têm vida mais sedentária. Por outro lado, as alterações na composição corporal e a distribuição da gordura corporal não são lineares com IMC e podem variar de acordo com o sexo. ⁽¹²⁷⁾ Evidências experimentais, epidemiológicas e clínicas identificaram a obesidade como uma das principais causas da hipertensão, segundo o estudo *National Health and Nutrition Examination Survey* - NHANES III. ⁽¹³¹⁾ O *Framingham Heart Study* registrou a relação causal e direta entre obesidade e risco aumentado para hipertensão. ⁽¹³²⁾ O aumento da rigidez arterial também foi observado em pacientes normotensos obesos predispostos a desenvolver hipertensão. Alterações na matriz extracelular e disfunção do músculo liso vascular podem contribuir para a rigidez arterial. No entanto, evidências sugerem que a disfunção endotelial também contribui para a rigidez vascular, o que por sua vez está fortemente associada com a resistência à insulina, um marcador da síndrome metabólica. ⁽¹³³⁾

Nesta pesquisa, a presença de diabetes mellitus (DM) foi maior no grupo HR, concordante com outros estudos, ^(46,121,124,129,134-138) incluindo o Estudo Brasileiro

Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA)-Brasil.⁽¹²²⁾ Dados recentes de pacientes de alto risco de hipertensão incluídos no estudo *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial* (ASCOT) mostraram que o sexo masculino, obesidade, diabetes, e HVE foram preditores de resistência ao tratamento.⁽¹³⁹⁾ A MAPA é um método importante para o manuseio da HAS em pacientes diabéticos, uma vez que a HAS é um importante FR para a DCV nesses pacientes, pois diabéticos têm maior probabilidade de serem “non-dippers” e, portanto, as medições de PA de consultório não refletem o risco cardiovascular real.^(140,141) Adicionalmente, o uso mais amplo da MAPA em pacientes diabéticos pode identificar HAS mascarada e ajudar a melhorar o controle da PA.⁽¹⁴¹⁾ De La Sierra⁽¹¹¹⁾ mostrou que a proporção de diabetes foi maior em HR verdadeiros do que HR do avental branco (34,6% vs 15,0%, $p=0,024$).⁽¹¹¹⁾

4.2 Dados bioquímicos

No presente estudo, os níveis de glicemia de jejum alterada (entre 110 e 125mg/dL) foram mais elevados nos grupos HC e HR, em comparação ao grupo NT. Silva et al.⁽¹⁴²⁾ demonstraram que hipertensos tendem a ser resistentes à insulina.⁽¹⁴²⁾ O aumento da PA e da glicose são os maiores FR para doenças associadas a eventos cardiovasculares. Embora a doença hipertensiva seja multifatorial, a ligação etiológica entre resistência à insulina e hipertensão arterial é crescente. Anormalidades metabólicas (hiperglicemia, hiperinsulinemia e dislipidemia) podem desempenhar importante papel na patogênese e nas complicações da HAS, como observado no presente estudo.⁽¹⁴³⁾ No relatório de Smith et al.⁽¹³⁶⁾ do estudo *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* (WISE) mostraram que as mulheres HR tiveram maior prevalência de cada comorbidade, tais como, dislipidemia, DM, obesidade e DAC obstrutiva. Além disso, elas tiveram primeira ocorrência de morte

(qualquer causa), infarto do miocárdio não fatal, AVE não fatal, hospitalização por IC ou angina e maior risco de todas as causas de morte.⁽¹³⁶⁾

Níveis de creatinina foram significativamente maiores no grupo HR do que nos grupos NT e HC. Esse fato também foi encontrado em outros estudos.^(46,137,139,144)

Em relação à TFG, representada pela equação do MDRD, foi encontrada diferença estatisticamente significante entre NT versus HR e HC versus HR com redução da função renal no grupo portador de HAR. Esses dados são semelhantes a outros dados da literatura.^(46,112,124) A HAS e a disfunção renal estão intimamente relacionadas e a associação dessas duas situações clínicas aumenta consideravelmente o risco cardiovascular, podendo a hipertensão ser tanto a causa como a consequência de uma doença renal.⁽¹⁴⁵⁾ A combinação de uma TFG reduzida e aumento da MA identificou pacientes HR com alto risco cardiovascular.⁽¹⁴⁶⁾

Os níveis de microalbuminúria (MA) foram normais nos três grupos estudados e não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos. Todavia, no grupo HR o nível foi maior do que no grupo HC e o dobro do que nos NT. Porém, esses dados mostram que o limiar de 30 mg/g (valor limiar convencional) para caracterizar MA pode estar superestimado e que o limiar a partir do qual o risco vascular aumenta seja inferior a 30 mg/g.⁽⁷⁵⁾ O estudo *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE), após 4,5 anos de acompanhamento, demonstrou que elevação da excreção de albumina na urina foi preditor de eventos cardiovasculares tanto em diabéticos como em não diabéticos e que a relação da MA com aumento do risco cardiovascular teve início com valores inferiores aos considerados limítrofes. Assim, a presença de MA em pacientes hipertensos está associada a um aumento de 2,5 vezes do risco para complicações cardiovasculares, como HVE, espessura médio intimal da carótida, retinopatia hipertensiva e doença vascular

periférica.^(147,148) Prkacin et al.⁽¹⁴⁹⁾ mostraram que 26% dos HR tinham MA elevada. De La Sierra⁽¹¹¹⁾ relatou elevação da MA em HR verdadeiros em comparação ao HR do avental branco. De La Sierra e colaboradores⁽⁴⁶⁾ também mostraram níveis de MA aumentados nos HR verdadeiros em comparação ao HC. Sabbatini⁽¹⁵⁰⁾ relatou que o nível de MA estava aumentado no subgrupo de HR não controlados. Por outro lado, Liu et al.⁽¹⁵¹⁾ relataram que a albuminúria foi fortemente associada a rigidez arterial (representada pela VOP) em adultos chineses de meia-idade com hipertensão e diabetes.

Em relação ao ácido úrico, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos NT versus HC e NT versus HR. No entanto, apesar de não estatisticamente significativa, o nível de ácido úrico foi mais elevado no grupo HR quando comparado ao grupo HC. Ubaid-Girioli e colaboradores⁽¹⁴⁴⁾ também relataram maior nível de ácido úrico no grupo HR em relação ao grupo HC.⁽¹⁴⁴⁾ Evidências apontam que a hiperuricemia se relaciona ao desenvolvimento da HAS⁽¹⁵²⁾ e sua redução diminuiu a PA.⁽¹⁵³⁾ Adicionalmente, a hiperuricemia se associa a eventos cardiovasculares em indivíduos hipertensos.^(154,155) Outros autores também mostraram que o ácido úrico foi fortemente associado ao nível da PA em indivíduos com hipertensão primária.⁽¹⁵⁶⁾

No presente trabalho, houve diferença estatisticamente significativa nos valores de HDL-c entre os NT versus HC e NT versus HC e nos valores de LDL entre os NT versus HR. Todavia os indivíduos do grupo NT mostraram maiores níveis de CT, HDL-c e LDL-c comparado com HC e HR. Isso pode ser explicado pela menor frequência do uso de estatinas nesse grupo. Fleetcroft et al.⁽¹⁵⁷⁾ mostraram um aumento da prescrição de estatinas na prevenção primária do risco cardiovascular, uma vez que estatinas são eficazes em indivíduos de alto risco cardiovascular e na redução da morbidade e mortalidade em pacientes com DAC e AVE.⁽¹⁵⁷⁾ Níveis de HDL-c reduzidos nos grupos HC e HR e

aumentados nos NT, podem ser explicados no estudo Freitas et al.⁽¹⁵⁸⁾ que relataram valores mais altos de colesterol HDL apresentados como efeito protetor para o desenvolvimento da hipertensão em idosos.

4.3 Parâmetros hemodinâmicos

4.3.1 Periférico

O presente estudo mostrou que os valores da PAS e PAD de consultório foram maiores no grupo HR em comparação aos grupos NT e HC. Esses foram semelhantes a outros dados da literatura.^(46,112,129,134,138) Smith et al.⁽¹³⁶⁾ encontraram maior valor de PAS em HR.⁽¹³⁶⁾ Porém, estudos recentes mostraram que a MAPA 24 horas é mais precisa do que as medidas de PA de consultório na previsão de morbidade e mortalidade.^(141,159,160)

4.3.1.1 Monitorização ambulatorial da pressão arterial

O presente estudo mostrou maiores valores de PAS, PAD, PAM e PP nos indivíduos do grupo HR em comparação aos grupos de NT e HC na MAPA 24 horas. Esses foram semelhantes a outros dados da literatura.^(46,121,161,162) É importante ressaltar que a PAS e a PP se associam a maior risco cardiovascular e também a maior rigidez arterial do que a PAD.^(163,164) Martins e colaboradores⁽¹¹⁹⁾ relataram que a PP foi mais elevada no subgrupo HR não controlado.

A MAPA continua sendo o padrão ouro para a avaliação da PA em HR,⁽¹⁶⁵⁾ ela fornece informações importantes para guiar a programação de tempo da ingestão do medicamento em pacientes HR difíceis de tratar⁽¹⁶⁶⁾ e para avaliar o controle da PA após a ingestão do medicamento principalmente quando há baixa adesão.^(167,168) Turner e O'Brien⁽¹⁶⁹⁾ disseram que a MAPA é a metodologia mais adequada e informativa e deve ser

obrigatória em todos os estudos que testam novos medicamentos ou intervenções sem medicamentos em HR, tanto para o recrutamento de pacientes quanto para a avaliação dos potenciais benefícios da intervenção.

Diretrizes de hipertensão Americana⁽³⁵⁾ e Européia⁽¹⁷⁰⁾ recomendam a MAPA como uma ferramenta essencial para o diagnóstico, identificação, gestão e acompanhamento de pacientes HR. NICE Clinical Guideline⁽¹⁷¹⁾ e a Sociedade Francesa de Hipertensão⁽¹⁷²⁾ fizeram uma forte declaração a favor de uma nova definição, mais rigorosa de HR incluindo PA de consultório e de preferência MAPA.

A MAPA é importante porque tem implicações tanto no diagnóstico quanto no tratamento da HAS.^(165,173) Ela é um método preciso para quantificar os níveis de PA⁽¹⁴¹⁾ e tem a estratégia mais custo-efetiva para o diagnóstico de hipertensão; portanto, deveríamos mudar nossa prática tradicional para diagnosticar e manejar a PA de acordo com as medições do consultório e, mais amplamente, usar a MAPA 24 h, para otimizar o controle da PA.^(141,174) Magnanini et al.⁽¹⁷⁵⁾ acompanharam por 8,9 anos 382 mulheres HR e relataram um aumento de 67% no risco de evento cardiovascular quando a PA de vigília não estava controlada. Além disso, a MAPA 24 é essencial na avaliação do controle da HAR e como guia de decisões terapêuticas na HAR. De La Sierra⁽¹¹¹⁾ relatou que a HR verdadeira diagnosticada pela MAPA estava associada com um grau mais grave da disfunção vascular com biomarcadores inflamatórios séricos, enquanto outros tipos de alterações vasculares não estavam diretamente associadas ao nível de PA.⁽¹¹¹⁾

Diferentemente dos aparelhos convencionais de MAPA 24h, o presente estudo utilizou o aparelho automático oscilométrico (Mobil O Graph, version 12, ambulatory blood pressure monitor, 2000, UK)⁽¹¹⁰⁾ que também avalia os parâmetros da hemodinâmica centrais como: PAC, AIx, RVP e VOP, constituem-se como técnicas de medida da rigidez

arterial⁽⁷⁵⁾. Omboni et al.⁽¹⁷⁵⁾ sugerem que a avaliação não invasiva da rigidez arterial ambulatorial e hemodinâmica central pode ser viável e ajudar a avaliar o grau de comprometimento da árvore arterial em indivíduos hipertensos em condições dinâmicas da vida diária. Tal abordagem pode ajudar a desvendar danos subclínicos em órgãos-alvo ou alterações funcionais, por exemplo, devido a um tônus simpático aumentado, que são tipicamente associados à hipertensão.

Atualmente, estudos clínicos têm documentado a utilização de métodos intervencionistas de incorporação mais recentes, como a estimulação barorreflexa ou a denervação simpática renal, têm sido destacados como novas estratégias para tratar o HR^(176,177) devido à expansão de sua utilização a Sociedade Européia de Hipertensão publicou um posicionamento com a finalidade de facilitar a compreensão da eficácia, segurança e limitações da denervação renal.⁽¹⁷⁸⁾ Estudos mostraram que após a denervação simpática renal em indivíduos HR houve redução significativa da MAPA e PA de consultório.⁽¹⁷⁹⁻¹⁸³⁾

A MAPA 24h mostrou diferença estatisticamente significativa para o descenso noturno (DN) nos três grupos estudados, porém foi menor no grupo HR, semelhantes a outros dados da literatura.^(134,137,184) Entretanto, no estudo de Quinaglia e colaboradores,⁽¹⁸⁵⁾ o grupo portador de HR não controlada apresentou menor DN e uma resposta endotelial mais prejudicada em comparação ao grupo de HR controlada, fato também encontrado por Faria e colaboradores⁽¹⁸⁶⁾ mais recentemente. Em um estudo prospectivo com duração de 4,8 anos, Muxfeldt et al.^(187,188) observaram que 65% dos indivíduos HR apresentavam menor DN. Desse modo, o DN foi o melhor preditor independente de morbidade e mortalidade cardiovascular e ele se associou a um risco 74% maior de cursar com um evento cardiovascular fatal ou não fatal e ao risco de morte cardiovascular de 2,3 vezes

maior.^(187,188) Os maiores valores de PAS, de PAD e de PP, além do menor DN observado nos HR não controlados comparados aos HR controlados, também pode cursar com maiores valores de espessura íntima média de carótidas e de VOP carotídea, demonstrando que os níveis não controlados da PA estão associados a maior rigidez arterial nesses indivíduos.⁽¹⁸⁶⁾

Em relação à FC, houve diferença estatisticamente significativa com maior FC no grupo HR durante o sono. Isso demonstra a presença de maior hiperatividade simpática nesse grupo de hipertensos, fato já conhecido na fisiopatogenia da HAR.⁽¹⁸⁾ Outros autores também reportaram maior FC no grupo de HR.^(189,190) Florczak et al.⁽¹⁸⁹⁾ relataram que indivíduos HR com sintomas de depressão apresentavam a FC vigília e 24h mais elevada do que indivíduos HR sem sintomas de depressão. Roderjan et al.⁽¹⁹⁰⁾ relataram que os HR com maior rigidez arterial, expressa por VOP, apresentavam maior FC.⁽¹⁹⁰⁾ Interessante observar que FC pode participar do mecanismo fisiopatogênico da rigidez arterial como demonstrado por McEniery et al.,⁽¹⁹¹⁾ que sugeriram que o controle adequado da FC e da PP podia, a longo prazo, retardar a rigidez aórtica.

4.3.2 Central

4.3.2.1 Pressões centrais

As pressões centrais sistólica e diastólica foram maiores no grupo HR do que nos grupos NT e HC. A mensuração da PAC em hipertensos tem levantado um interesse crescente por causa do seu valor preditivo para eventos cardiovasculares e do efeito diferencial dos vários fármacos anti-hipertensivos, em comparação com a PA braquial. A forma da onda da PA é composta da onda de pressão anterógrada gerada pela contração ventricular e da onda refletida.⁽⁶⁹⁾ Deve ser analisada em nível central, ou seja, na aorta ascendente, uma vez que representa a verdadeira carga exercida sobre o coração, cérebro,

rins e grandes artérias. O fenômeno da reflexão da onda pode ser quantificado pelo *augmentation index-AIx*, definido como a diferença entre o primeiro e segundo picos sistólicos, expressos como uma porcentagem da PP, de preferência ajustada à FC. Devido à sobreposição variável das ondas de pressão de chegada e refletidas ao longo da árvore arterial, a pressão sistólica aórtica e a PP podem ser diferentes da pressão braquial convencionalmente medida.⁽⁶³⁾

Desde a publicação do estudo *Conduit Artery Function Evaluation (CAFE)*,⁽⁷⁹⁾ a importância de se avaliar a função arterial e a PAC aumentou substancialmente. Em condições fisiológicas, a PSC é normalmente mais baixa do que a PAS periférica e muitos estudos têm demonstrado uma relação consistente entre a PSC e mortalidade cardiovascular.^(76,79,192) A PSC é diretamente influenciada pela rigidez arterial ou pela resistência periférica, e se alterada, ela aumenta o trabalho cardíaco por elevação da pós-carga no VE, favorecendo o desenvolvimento de hipertrofia miocárdica e, conseqüentemente, de IC, de processos isquêmicos cardíacos e de remodelamento vascular arterial.⁽¹⁹³⁾ Cheng et al.⁽¹⁹⁴⁾ demonstraram evidências sobre a precisão do diagnóstico da PAC pelo monitoramento não invasivo, que sugerem melhoria significativa na confirmação da suspeita de hipertensão e também da relação custo-eficácia do tratamento. Omboni e colaboradores⁽¹⁷⁵⁾ confirmaram que PAS e PAD central de 24h, VOP, e AIx (periférico e aórtico) foram significativamente maiores no grupo de hipertensos não resistentes do que no grupo de NT, enquanto Gonzaga⁽¹⁹⁵⁾ relatou que o grupo HR apresentou maiores médias de PA central e periférica e menor descenso de PAS durante o sono comparado ao grupo não-HR.

Williams et al.⁽¹⁹⁶⁾ relataram que o DN da PSC e PP central foram significativamente menores do que a PAS periférica e PP braquial em seu estudo *Ambulatory Central Aortic*

Pressure (AmCAP) em hipertensos estágio 1 e 2. Assim, concluíram que a PAC noturna poderia ter implicações anteriormente não reconhecidas para melhor compreender a fisiopatologia da hipertensão e das estratégias de avaliação e de tratamento da doença.

Em normotensos, Kuznetsova et al.⁽¹⁹⁷⁾ demonstraram que houve um aumento da PAC 24 horas proporcional à idade nos homens (sistólica: 107,5 para idade <34 anos contra 114,5 para o grupo etário 50-64 anos, $P < 0,01$; diastólica: 71,3 por idades <34- anos de idade, contra 81,0 por idades 50-64, $P < 0,01$) e nas mulheres (sistólica: 103,1 para idade <34 anos de idade contra 112,5 para 50-64 anos de idade, $P < 0,01$; diastólica: 70,3 para a idade <34 anos de idade contra 73,7 para 50-64 anos de idade, $P < 0,01$). Em relação ao DN da PAC, homens e mulheres apresentaram um padrão característico semelhante ao da pressão periférica. Os valores do AIX 24h foram mais elevados em mulheres na faixa etária de 50-64 anos de idade em comparação aos homens da mesma idade. Porém, os valores da VOP 24h foram maiores nos homens em comparação às mulheres na mesma faixa etária de (50-64 anos de idade).

O impacto das novas opções para o tratamento da HAR também tem reflexo sobre a hemodinâmica central.

Brandt et al.⁽¹⁹⁸⁾ relataram o impacto favorável da denervação simpática renal sobre a hemodinâmica central e rigidez arterial em 110 indivíduos HR, que apresentaram redução da PAC, PP central, VOP carótida-femoral e AIX em um período de seis meses. Por outro lado, Ott et al.⁽¹⁹⁹⁾ mostraram que a PP central foi bom preditor de redução da PA periférica em indivíduos HR submetidos à denervação simpática renal.

Os efeitos da terapia de ativação do barorreflexo na hemodinâmica central e rigidez arterial em HR também foram avaliados por Wallbach et al.,⁽²⁰⁰⁾ que demonstraram redução da PA periférica, PAC, PP central, AIX e VOP após 6 meses de acompanhamento.

4.3.2.2 Augmentation index

O Aix não apresentou diferença estatisticamente significativa nos três grupos estudados na MAPA 24h, vigília e sono. No entanto, o valor do Aix foi maior no grupo HR. Vários estudos mostraram que o Aix também se associa ao risco cardiovascular.^(87,88,93,201,202) Estudos epidemiológicos antigos nos anos 2000 mostraram que o Aix e a PP central, medidos diretamente pela tonometria carotídea, foram preditores independentes da mortalidade CV ou de todas as causas, em doentes com doença renal terminal.⁽⁸⁵⁾ Uma recente metanálise confirmou estes achados em várias populações.⁽²⁰³⁾ No estudo de Kaess et al.⁽²⁰⁴⁾ a VOP e o Aix foram relacionados a níveis pressóricos futuros, ou seja, a rigidez arterial foi preditor para a HAS, mas não o contrário.⁽²⁰⁴⁾ Outros autores também mostraram que a rigidez aórtica pode causar HAR e pode não ser uma consequência da PA alta contínua.^(122,205,206)

4.3.2.3 Velocidade de onda de pulso

No presente trabalho, a VOP apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos NT versus HC e NT versus HR. Apesar de não haver diferença entre HC versus HR, o valor de VOP foi maior no grupo HR. Esses resultados foram semelhantes a outros estudos,^(129,207,208) que reportaram maiores valores de VOP em indivíduos do grupo HR comparados com os indivíduos dos grupos NT e HC. Outros autores relataram que a VOP estava aumentada no subgrupo de HR não controlados.^(119,150,186)

A VOP também se associou a outros fenótipos da HAR, tais como presença de FR, disfunção endotelial e lesões subclínicas. Takase et al.⁽²⁰⁹⁾ observaram que a VOP braquial-tornozelo foi associada à progressão da PA e incidência da hipertensão. Barbaro et al.⁽²¹⁰⁾ mostraram níveis mais elevados de VOP e citocinas inflamatórias no grupo HR em comparação aos grupos NT e de hipertensos. A participação de inflamação na fisiopatologia

da rigidez arterial pode ser observada na íntima relação existente entre altos níveis de PA, disfunção endotelial e maior rigidez vascular em HR, demonstrada por redução na vasodilatação mediada pelo fluxo e VOP elevada.⁽²¹⁰⁾ Isso pode se refletir em maior número de eventos cardiovasculares.^(84,85,211) Seo et al.⁽²¹²⁾ relataram que a rigidez arterial medida pela VOP braquial-tornozelo elevada é independentemente associada com MA em uma população rural de mais de 40 anos. Além disso, a PAS, PAD, glicemia de jejum e história de hipertensão aumentaram com a elevação da VOP, após ajuste para idade. Dessa forma, maior VOP ajuda a prever futuras complicações cardiovasculares como observado por alguns trabalhos.⁽²¹²⁻²¹⁴⁾ Karraz e colaboradores⁽²¹³⁾ realizaram um estudo prospectivo longitudinal em 439 indivíduos com estágio 2 a 5 de doença renal crônica, sendo a maioria portadora de HAS e dislipidemia. Eles reportaram que a VOP carótida-femoral foi preditor de sobrevida global e da ocorrência de eventos cardiovasculares fatais ou não fatais nesses pacientes, independentemente do ajuste para outros FR cardiovasculares e renal. Xiong et al.⁽²¹⁴⁾ relataram que a rigidez arterial, determinada pela VOP, está relacionada com a gravidade da DAC avaliada por angiografia e por score de risco.

O fator idade também pode ser um determinante importante da VOP. Fisiologicamente, em indivíduos acima de 50 anos, tanto a PAS quanto a PP refletem, indiretamente, a rigidez dos grandes troncos arteriais e as anomalias do fluxo das ondas de reflexão da PA e se constituem em importantes FR para o desenvolvimento de DCV. Em indivíduos jovens com artérias elásticas, a VOP é baixa. Em idosos, com maior rigidez da parede arterial, a VOP se eleva.^(80,215,216) Assim, a VOP se relaciona à elasticidade arterial, isto é, quanto mais rígido o vaso (menor elasticidade), maior a VOP. Todavia, a coexistência de HAR cursa precocemente com maior VOP, como encontrado em nosso estudo e por outros autores.^(134,190) Castelpoggi e colaboradores⁽¹³⁴⁾ demonstraram que em pacientes HR o

aumento da VOP ocorreu em indivíduos mais velhos, com maior circunferência da cintura, maior número de FR cardiovascular (DM, inatividade física, dislipidemia e MA), com menor DN, maior PA de consultório, PP e PAS ambulatorial. Roderjan et al.⁽¹⁹⁰⁾ mostraram que a medida da VOP carótida-femoral aumentava 1,1% ao ano em indivíduos HR acompanhados por 4,6 anos.

4.4 Uso de medicamentos anti-hipertensivos

O tratamento medicamentoso do HR tem como objetivo a redução do risco cardiovascular e o alcance da meta de PA de consultório < 140/90 mmHg, ou pela MAPA 24h < 130/80^(17,111,159) Por outro lado, a ação terapêutica sobre rigidez arterial pode ser obtida com o uso de anti-hipertensivos, porém nem todos são capazes de reduzi-la.⁽²¹⁷⁾

O presente estudo mostrou que o grupo HR utilizou maior porcentagem de todos os medicamentos anti-hipertensivos em comparação ao grupo HC; concordante com outros estudos^(112,136,144,161,184,195) O grupo HR recebeu uma média de 4,1 anti-hipertensivos por dia, enquanto o grupo HC recebeu uma média de 2,3 medicamentos por dia.

As medicações anti-hipertensivas mais frequentemente utilizadas pelo grupo HR foram os diuréticos (tiazídicos e alça) como primeira classe de anti-hipertensivos e o bloqueador do canal de cálcio (BCC) como segunda classe de anti-hipertensivos, semelhante a outros estudos^(123,144,189) Algumas pesquisas mostraram que indivíduos HR não-controlados também fizeram maior uso de diuréticos e como segunda classe de anti-hipertensivos o BCC.^(119,135) Porém, os pacientes HR verdadeiros acompanhados por de La Sierra e colaboradores⁽¹¹¹⁾ também usavam mais frequentemente diuréticos (100%), porém bloqueadores do SRAA eram a segunda classe de anti-hipertensivos mais comumente utilizada. No estudo de Lotufo et al.⁽¹²²⁾ houve baixa frequência da prescrição de BCC em comparação aos BRA. A explicação para este padrão de prescrição foi pelo fato do Sistema

Nacional de Saúde fornecer alguns fármacos anti-hipertensivos gratuitamente (atenolol, captopril, enalapril, losartan, e propranolol), que não incluem BCC de longa ação.

As medicações mais frequentemente utilizadas pelo grupo HC foram os diuréticos e BRA. Jung et al.⁽²¹⁸⁾ estudaram o efeito do telmisartan (BRA), como monoterapia em pacientes com HAS primária e demonstraram um decréscimo nos valores da PAS, PAD e VOP. Adicionalmente, melhorou o comportamento da função endotelial e rigidez arterial. Boutouyrie et al.⁽²¹⁹⁾ avaliaram 393 hipertensos, em que a combinação de amlodipina (BCC) e valsartana (BRA) foram mais eficazes para reduzir a PAC, PP e AIx do que a combinação de amlodipina (BCC) e atenolol (β -bloqueador). Miyashita e colaboradores⁽²¹⁷⁾ avaliaram os efeitos de várias classes de fármacos anti-hipertensivos, utilizadas tanto de forma isolada (BRA, IECA, BCC, β -bloqueadores, diuréticos e nitratos) como em associação, no tratamento da hipertensão primária. Os autores demonstraram que anti-hipertensivos vasodilatadores em relação aos não-vasodilatadores foram mais eficazes na redução da PA central e periférica, independentemente de qualquer outra classe de anti-hipertensivo associada.

No presente estudo, as estatinas tiveram maior porcentagem de utilização do que os fibratos, sendo mais utilizadas no grupo HR do que no grupo HC. Segundo a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose⁽¹⁰⁶⁾ as estatinas reduzem o conteúdo intracelular de colesterol e, como consequência, há aumento do número de receptores de LDL nos hepatócitos que então removem mais VLDL, IDL e LDL da circulação para repor o colesterol intracelular. Estes medicamentos reduzem o LDL-C de 15% a 55% em adultos. A duplicação das doses acrescenta em média 6% na redução de LDL-C. Reduzem os TG de 7% a 28% e elevam o HDL-C de 2% a 10%. Além disso as

estatinas reduzem a mortalidade cardiovascular e a incidência de eventos isquêmicos coronários agudos, necessidade de revascularização do miocárdio e AVE.⁽¹⁰⁶⁾

4.5 Regressão Linear Múltipla

O teste de regressão linear múltipla foi feito para a análise de influência de vários fatores sobre a pressão central. No presente estudo, houve significância estatística como fatores associados à pressão central, apenas o IMC em NT, IMC e VOP em HC e idade e VOP em HR.

Vários autores mostraram que a idade influenciou a VOP em pacientes HR, com valores mais altos para os indivíduos mais idosos^(119,186) Isso sugere que o endurecimento das grandes artérias parece ser uma consequência inevitável do processo de envelhecimento normal, de tal forma que a idade é o determinante mais importante da rigidez arterial. Castelpoggi et al.⁽¹³⁴⁾ relataram variáveis associadas de forma independente com a VOP aórtica de pacientes HR, tais como: idade (P <0,001), PP 24h (P <0,001), HDL (P <0,001), MA (P <0,001), glicemia de jejum (P = 0,001) e diminuição da PAS noturna (P = 0,002). Sabbatini⁽¹⁵⁰⁾ mostrou correlação positiva entre leptina e VOP (r=0,37 p=0,02) no subgrupo HR não controlado. Concluiu que níveis elevados de leptina estão associados com rigidez arterial e podem influenciar a resistência à terapia anti-hipertensiva, contribuindo para a dificuldade de controle pressórico neste subgrupo de HR.

4.6 Análise de correlação

O presente estudo apresentou correlações positivas entre PAS central, PP e VOP no grupo de HR. Resultados semelhantes foram observados na literatura. Martins e colaboradores⁽¹¹⁹⁾ correlacionaram positivamente a pressão central com a VOP apenas em indivíduos HR não controlados, com mais de 60 anos de idade. Muxfeldt et al.⁽²²⁰⁾

mostraram que a PP 24h foi melhor correlacionada com a rigidez arterial, avaliada pela VOP aórtica em HR, do que com o índice de rigidez arterial ambulatorial.

Quinaglia e colaboradores⁽¹⁸⁵⁾ mostraram que a queda na PAS e PAD no período de sono foi menos pronunciada no subgrupo de HAR não controlada do que nos pacientes com HAR controlada, bem como a vasodilatação mediada pelo fluxo se mostrou significativamente mais prejudicada nesse mesmo subgrupo. Assim, pode-se observar nítida correlação entre menor DN da PA e redução da função endotelial em ambos os subgrupos de HAR, sendo mais importante no subgrupo de HAR não controlada.

Limitações do estudo

O estudo realizado apresentou algumas limitações: Há poucos estudos sobre pressão central e hipertenso resistente. Não conseguimos realizar os exames bioquímicos de aldosterona e renina, importantes para a hipertensão arterial resistente. Os valores de augmentation index não apresentam diferença entre os três grupos estudados em todos os períodos. Contudo, de acordo com nossos resultados isso não inviabilizou o achado de diferenças entre os grupos estudados.

5. CONCLUSÕES

1) Hipertensos resistentes e hipertensos controlados são indivíduos mais idosos e apresentam maior índice de massa corpórea do que indivíduos normotensos. Hipertensos resistentes apresentam maiores níveis de creatinina e redução da função renal quando comparados a hipertensos controlados e normotensos. Hipertensos resistentes apresentam maiores níveis de glicemia, de ácido úrico e menores de HDL-c do que indivíduos hipertensos controlados, apesar de não haver significância estatística.

2) Hipertensos resistentes apresentam maiores níveis de pressão arterial de consultório quando comparados a hipertensos controlados e normotensos.

3) Pressões periféricas sistólica e diastólica são maiores em hipertensos resistentes em comparação a hipertensos controlados e normotensos nos três períodos avaliados durante a monitorização ambulatorial da pressão arterial. Frequência cardíaca e pressão de pulso estão mais elevadas no grupo de hipertensos resistentes do que nos hipertensos controlados e normotensos durante o período de sono. Observa-se descenso noturno atenuado das pressões sistólica e diastólica no grupo de hipertensos resistentes em comparação aos hipertensos controlados e normotensos.

4) Os níveis de pressão aórtica central estão mais elevados no grupo de hipertensão arterial resistente em relação aos grupos de normotensos e de hipertensos controlados em todos os períodos avaliados de 24 h, vigília e sono. Os valores de velocidade de onda de pulso são maiores em hipertensos resistentes e hipertensos controlados em comparação aos normotensos em todos os períodos avaliados. Apesar da VOP ser maior no grupo hipertenso resistente do que no grupo hipertenso controlado, não há diferença estatisticamente significante. Os valores de augmentation index não apresentam diferença entre os três grupos estudados em todos os períodos.

6. REFERÊNCIAS

1. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol 2010;95:1-51.
2. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol 2006:1-48.
3. Malta DC, Moura L, Souza FM, Rocha FM, Fernandes FM. Doenças crônicas não-transmissíveis: mortalidade e fatores de risco no Brasil, 1990 a 2006 in Saúde Brasil 2008. Ministério da Saúde, Brasília. 2009:337-362.
4. Documento do Banco Mundial. Enfrentando o desafio das doenças não-transmissíveis no Brasil. Relatório No 32576- BR. 15 de novembro de 2005.
5. Williams B. The year in hypertension. JACC 2010;55:66-73.
6. Cesarino CB, Cipullo JP, Martin JFV, Ciorlia LA, Godoy MRP, Cordeiro JA, et al. Prevalência e fatores sociodemográficos em hipertensos de São Jose do Rio Preto. Arq Bras Cardiol 2008;91:31-35.
7. Consulta realizada nos dias 01 e 02 de março de 2015 <http://w3.datasus.gov.br/datasus>.
8. Rosário TM, Scala LCNS, Franca GVA, Pereira MRG, Jardim PCBV. Prevalência, controle e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em Nobres, MT. Arq Bras Cardiol 2009;93:672-678.
9. Oppenheimer GM. Framingham heart study: The first 20 years. Prog Cardiovasc Dis 2010;53:55-61.

10. Giollo-Junior LT, Cosenso-Martin LN, Paiva AMG, et al. A avaliação da resposta anti-hipertensiva na otimização da rigidez arterial e pressão central. *Rev Bras Hipertens* 2014;21:18-23.
11. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DL, 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;117:510-26.
12. Martins LC, Figueiredo VN, Quinaglia T, Boer-Martins L, Yugar-Toledo JC, Martin JFV et al. Characteristics of resistant hypertension: aging, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. *Journal of Human Hypertension* advance online publication 2010;99:576-585.
13. Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F, Romano F, Bucc A, Di Gicchino M, et al. White-coat resistant hypertension. *Am J Hypertens* 1997;10:1302-7.
14. Fukunaga H, Ohkubo T, Kobayashi M, Tamakiu Y, Kikuya M, Obara T, et al. Cost-effectiveness of the introduction of home blood pressure measurement in patients with office hypertension. *J Hypertens* 2008;26:685-90.
15. Veglio F, Rabbia F, Riva P, Martini G, Genova GC, Milan A, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and clinical characteristics of the true and white-coat resistant hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001;23:203-11.
16. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence and prognosis. *Circulation*. 2012;125(13):1594-6.

17. I Posicionamento Brasileiro Sobre Hipertensão Arterial Resistente (First Brazilian Position on Resistant Hypertension). Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2012.
18. Moreno Júnior H, Toledo JCY, Giriogi, SU, Barbosa LAS. Hipertensão arterial refratária e de difícil controle. Bases fisiológicas da terapêutica. *Hipertensão* 2005;8:46-51.
19. Sgambatti MS, Pierin AMG, Mion Júnior D. A medida da pressão arterial no idoso. *Rev Bras Hipertens* 2000;1:65–70.
20. Myers MG, Haynes RB, Rabkin SW. Canadian Hypertension Society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1999;12:1149-57.
21. Segre CA, Ueno RK, Warde KR, Accorsi TA, Miname MH, Chi CK, et al. White-coat hypertension and normotension in the League of Hypertension of the Hospital das Clínicas, FMUSP: prevalence, clinical and demographic characteristics. *Arq Bras Cardiol* 2003;80:117–126.
22. V Diretriz para o uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). III Diretriz para o uso da monitorização residencial da pressão arterial (MRPA). Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Revista Bras. Hipertensão* 2007;18:7-17, 2011.
23. Ortega, KC, Mion Júnior D. Caso clínico: Hipertensão arterial Refratária. *Hipertensão* 2007;10:46–50.
24. Rabello CC, Pierin AM, Mion Júnior D. Healthcare professionals' knowledge of blood pressure measurement. *Rev Esc Enferm USP* 2004;38:127–134.

25. Veiga EV, Nogueira MS, Cárnio EC, Marques S, Lavrador MA, de Moraes SA, et al. Assessment of the techniques of blood pressure measurement by health professionals. *Arq Bras Cardiol* 2003;80:89–93,83-8.
26. Rodrigues CIS, Cadaval RAM, Almeida FA. Hipertensão arterial refratária: uma visão geral. *Rev Bras Hipertens* 2004;11:218–222.
27. Libório AB, Silva GV, Mion Jr. D. Efeito do avental branco como causa da refratariedade da hipertensão. *Rev Bras Hipertens* 2004;11:246-250.
28. Busnello RG, Melchior R, Faccin C, Vettori D, Petter J, Moreira LB, Fuchs FD. Características associadas ao abandono do acompanhamento de pacientes hipertensos atendidos em um ambulatório de referência. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:349-51.
29. Pierin AMG, Mion D Jr, Fukushima J, Pinto AR, Kaminaga M. O perfil de um grupo de pessoas hipertensas de acordo com conhecimento e gravidade da doença. *Rev Esc Enf USP*. 2001;35:11-8.
30. Lessa I, Fonseca J. Raça, aderência ao tratamento e/ou consultas e controle da hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol* 1997;68:443-9.
31. Burnier M, Santschi V, Favrat B, Brunner HR. Monitoring compliance in resistant hypertension: an important step in patient management. *J Hypertens* 2003;21: S37-42.
32. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension* 2006;47:345-351.

33. Martins, LC. Estudo comparativo das alterações cardiovasculares na hipertensão arterial resistente controlada e não controlada [Tese]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas; 2010.
34. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002;39:982-8.
35. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, 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;289:2560-72.
36. V Brazilian Guidelines for arterial hypertension. *Int. J. Atheroscler.* 2006;1:71–123.
37. Vidt DG. Resistant hypertension. In: Oparil S, Weber MA (eds.). *Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:564-572.
38. Thomas F, Rudnichi A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A, et al. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001;37:1256–61.
39. Liu X, Zhang GX, Zhang XY, Xia WH, Yang Z, Su C, et al. Lacidipine improves endothelial repair capacity of endothelial progenitor cells from patients with essential hypertension. *Int J Cardiol* 2013;168:3317-26.
40. Panza JA, Quyyumi AA, Brush Jr JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323:22–7.

41. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Gennari A, Fasolo CB, et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 1995;91:1981–7.
42. Wang JM, Huang YJ, Wang Y, Xu MG, Wang LC, Wang SM, et al. Increased circulating CD31+/CD42– microparticles are associated with impaired systemic artery elasticity in healthy subjects. *Am J Hypertens* 2007;20:957–64.
43. Wang JM, Su C, Wang Y, Huang YJ, Yang Z, Chen L, et al. Elevated circulating endothelial microparticles and brachial-ankle pulse wave velocity in well-controlled hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2009;23:307–15.
44. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115:1285–95.
45. Alessi A, Brandão AA, Coca A, Cordeiro AC, Nogueira AR, Diógenes de Magalhães F, et al. First Brazilian position on resistant hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2012;99:576-85.
46. de La Sierra A, Larrousse M, Oliveras A, Armario P, Hernández-Del Rey R, Poch E, et al. Abnormalities of vascular function in resistant hypertension. *Blood Press* 2012;21:104-9.
47. Yasmin MCM, O'Shaughnessy KM, Harnett P, Harnett P, Arshad A, Wallace S, et al. Variation in the human matrix metalloproteinase-9 gene is associated with arterial stiffness in healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26:1799-805.
48. Savoia C, Sada L, Zezza L, Pucci L, Lauri FM, Befani A, et al. Vascular Inflammation and Endothelial Dysfunction in Experimental Hypertension. *International J Hypertens* 2011;2011:1-8.

49. Michel JBJ. Système rénine-angiotensine a, coeur et vaisseaux. In: Hormones, coeur et vaisseaux. Paris: Editions Inserm 1997:171-226.
50. Duprez DA. Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9:13-18.
51. Park S, Kim JB, Shim CY, Ko YG, Choi D, Jang Y, et al. The influence of serum aldosterone and the aldosterone-renin ratio on pulse wave velocity in hypertensive patients. *J Hypertens* 2007;25:1279-1283.
52. McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Yasmin, Newby DE, et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension* 2006;48:602-8.
53. Hayward CS, Kraidly M, Webb CM, Collins P. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:521-8.
54. Durier S, Fassot C, Laurent S, Boutouyrie P, Couetil JP, Fine E, et al. Physiological genomics of human arteries: quantitative relationship between gene expression and arterial stiffness. *Circulation* 2003;108:1845-1851.
55. Heitmar R. Total arterial compliance: the future of cardiovascular risk assessment? *Journal of Human Hypertension* 2010;24:227-229.
56. Mendonça MI, Palma Reis R, Sousa AC, Gomes S, Faria P, Pereira A, et al. Velocidade de Onda de Pulso e Estratificação do Risco Cardiovascular. *Rev Port Cardiol* 2009;28:155-171.

57. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *American Journal Hypertension* 2002;15:426-44.
58. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial Stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol* 2007;20:S45-S50.
59. Zoungas S, Asmar RP. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2007;34:647-651.
60. Duanping L, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, et al. Arterial stiffness and the development of hypertension: The ARIC study. *Hypertension* 1999;34:201-206.
61. Chung JW, Lee YS, Kim JH, Seong MJ, Kim SY, Lee JB, et al. Reference values for the augmentation index and pulse pressure in apparently healthy Korean subjects. *Korean Circ J* 2010;40:165-171.
62. Asmar R, Topouchian J, Pannier B, Benetos A, Safar M. 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;19:813-8.
63. Safar H, Mourad JJ, Safar M, Blacher J. Aortic pulse wave velocity, an independent marker of cardiovascular risk. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002;95:1215-8.

64. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203-6.
65. Podolec P, Kopec G, Podolec J, Wilkocek 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.
66. 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.
67. 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;26:259-534.
68. 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.
69. 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;27:2588-605.
70. 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.

71. Asmar, R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity – clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1:387-397.
72. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate: An important confounder of Pulse Wave Velocity assessment. *Hypertension* 2002;39:1083-87.
73. 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;23:411-25.
74. Bortolotto LA. Pressão central: como interpretar na prática clínica? Central pressure: how to understand in clinical practice? *Rev Bras Hipertens* 2009;16:46-47.
75. Yugar-Toledo JC, Vilela-Martin JF. Novos fatores de risco cardiovascular. *Rev Bras Hipertens* 2014;21:3-12.
76. Protogerou AD, Papaioannou TG, Blacher J, Papamichael CM, Lekakis JP, Safar ME. Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? *J Hypertens* 2007;25:265-72.
77. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-9.
78. Toledo JCF, Souza JAG, Miranda RD. A Pressão Arterial Central como fator de risco cardiovascular. *Rev Bras Hipertens* 2014;21:13-17.
79. Williams B, Lacy OS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical

outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213-25.

80. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.

81. Wei SG, Zhang ZH, Beltz TG, Yu Y, Johnson AK, Felder RB. Subfornical organ mediates sympathetic and hemodynamic responses to blood-borne proinflammatory cytokines. *Hypertension* 2013;62:118-25.

82. Mota-Gomes MA, Feitosa AM, Brandao MC, Chaves, H. Augmentation Index - a new predictor of cardiovascular risk. *Rev Bras Hipertens* 2006;13:63-4.

83. Vaz-de-Melo RO, Pimenta AG, Giollo Júnior LT, Martinelli DD, Sacomani CN, Yugar-Toledo JC, et al. Factors associated with increased radial augmentation index in hypertensive individuals. *Arq Bras Cardiol* 2011;97:241-8.

84. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR Jr, Brumback L, Duprez DA, Kronmal R, et al. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2170-7.

85. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:1865-71.

86. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol* 2000;525:263-70.
87. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:2407-14.
88. Hashimoto J, Watabe D, Hatanaka R, Hanasawa T, Metoki H, Asayama K, et al. Enhanced radial late systolic pressure augmentation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 2006;19:27–32.
89. Hashimoto J, Imai Y, O'Rourke MF. Indices of pulse wave analysis are better predictors of left ventricular mass reduction than cuff pressure. *Am J Hypertens* 2007;20:378–384.
90. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Punzengruber C, Kvas E, Eber B. Prolonged mechanical systole and increased arterial wave reflections in diastolic dysfunction. *Heart* 2006;92:1616–1622.
91. Westerbacka J, Leinonen E, Salonen JT, Salonen R, Hiukka A, Yki-Järvinen H, et al. Increased augmentation of central blood pressure is associated with increases in carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2005;48:1654–1662.
92. Sibiyi MJ, Norton GR, Hodson B, Redelinghuys M, Maseko MJ, Majane OH, et al. Gender-specific contribution of aortic augmentation index to variations in left ventricular mass index in a community sample of African ancestry. *Hypertens Res* 2014;37:1021–1027.

93. London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434-8.
94. Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr* 2002;76:743-9.
95. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002;106:3143–3421.
96. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–1645.
97. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-3167.
98. Lessa I. Níveis séricos de creatinina: hipercreatininemia em segmento da população adulta de Salvador, Brasil. *Rev Bras Epidemiol* 2004;7:176-186.
99. Kochi AC, Martins AS, Balbi AL, Moraes e Silva MA, Lima MCP, Martin LC, et al. Fatores de risco pré-operatórios para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda em cirurgia cardíaca. *Braz J Cardiovasc Surg* 2007;22:33-40.

100. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–147.
101. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the Modification of Diet in Renal Disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145:247–254.
102. Sodré, FL, Costa JCB, Lima JCC. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. *J Bras Patol Med Lab* 2007;43:329-337.
103. Alves MAR. Diagnóstico de Doença Renal Crônica: Avaliação de Proteinúria e Sedimento Urinário. *J Bras Nefrol* 2004;26:6-8.
104. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy (position statement). *Diabetes Care* 2002;25:85-89.
105. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, Suga S, Fogo AB. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999;33:225–234.
106. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Doença Aterosclerótica. Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia* 2007;88:2-19.
107. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.

108. Coe FL. Clinical and laboratory assessment of patients with kidney stones. In Coe FL ed. Nephrolithiasis, pathogenesis and treatment, Chicago, Year Book Medical Publishers Inc., 1979.
109. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Doenças da tireóide: avaliação do hormônio tireoestimulante (TSH). *Rev Assoc Med Bras* 2006;52:198-199.
110. Jones CR, Taylor K, Chowienczyk P, Poston L, Shennan AH. A validation of the Mobil O Graph (version 12) ambulatory blood pressure monitor. *Blood Press Monit* 2000;5:233-8.
111. de La Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 2011;57:898-902.
112. Brambilla G, Bombelli M, Seravalle G, Cifkova R, Laurent S, Narkiewicz K, et al. Prevalence and clinical characteristics of patients with true resistant hypertension in central and Eastern Europe: data from the BP-CARE study. *J Hypertens* 2013;31:2018-24.
113. Bangalore S, Fayyad R, Laskey R, Demicco DA, Deedwania P, Kostis JB, et al. Prevalence, predictors, and outcomes in treatment-resistant hypertension in patients with coronary disease. *Am J Med* 2014;127:71-81.
114. Lakatta E G, Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490-497.

115. Mitchell G F, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004;43:1239-1245.
116. Williams B. The aorta and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:452-454.
117. Huynh QL, Reid CM, Chowdhury EK, Huq MM, Billah B, Wing LM, et al. Prediction of cardiovascular and all-cause mortality at 10 years in the hypertensive aged population. *Am J Hypertens* 2015;28:649-56.
118. Bloch KV, Melo AN, Nogueira AR. Prevalence of anti-hypertensive treatment adherence in patients with resistant hypertension and validation of three indirect methods for assessing treatment adherence. *Cad Saude Publica* 2008;24:2979-84.
119. Martins LC, Figueiredo VN, Quinaglia T, Boer-Martins L, Yugar-Toledo JC, Martin JF, et al. Characteristics of resistant hypertension: ageing, body mass index, hyperaldosteronism, cardiac hypertrophy and vascular stiffness. *J Hum Hypertens* 2011;25:532-8.
120. Massierer D, Oliveira AC, Steinhorst AM, Gus M, Ascoli AM, Gonçalves SC, Moreira LB, Correa V Jr, Nunes G, Fuchs SC, Fuchs FD. Prevalence of resistant hypertension in non-elderly adults: prospective study in a clinical setting. *Arq Bras Cardiol* 2012;99:630-5.
121. Muxfeldt ES, Fiszman R, de Souza F, Viegas B, Oliveira FC, Salles GF. Appropriate time interval to repeat ambulatory blood pressure monitoring in patients with white-coat resistant hypertension. *Hypertension* 2012;59:384-9.

122. Lotufo PA, Pereira AC, Vasconcellos PS, Santos IS, Mill JG, Bensenor IM. Resistant hypertension: risk factors, subclinical atherosclerosis, and comorbidities among adults-the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17:74-80.
123. Marui FR, Bombig MT, Francisco YA, Thalenberg JM, Fonseca FA, Souza D, et al. Assessment of resistant hypertension with home blood pressure monitoring. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:536-40.
124. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension* 2011;57:1076-80.
125. Eirin A, Zhu XY, Woollard JR, Herrmann SM, Gloviczki ML, Saad A, et al. Increased circulating inflammatory endothelial cells in blacks with essential hypertension. *Hypertension* 2013;62:585-91.
126. Muntner P, Lewis CE, Diaz KM, Carson AP, Kim Y, Calhoun D, et al. Racial Differences in Abnormal Ambulatory Blood Pressure Monitoring Measures: Results From the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Hypertens* 2015;28:640-8.
127. Cipullo JP, Martin JF, Ciorlia LA, Godoy MR, Cação JC, Loureiro AA, et al. Hypertension Prevalence and Risk Factors in a Brazilian Urban Population. *Arq Bras Cardiol* 2010;94:519-26.
128. Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic importance of baseline and serial changes in microalbuminuria in patients with resistant hypertension. *Atherosclerosis* 2011;216:199-204.

129. Chung CM, Cheng HW, Chang JJ, Lin YS, Hsiao JF, Chang ST, Hsu JT. Relationship between resistant hypertension and arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity in the older patient. *Clin Interv Aging* 2014;9:1495-502.
130. Armario P, Oliveras A, Hernández Del Rey R, Ruilope LM, De La Sierra A. Prevalence of target organ damage and metabolic abnormalities in resistant hypertension. *Med Clin (Barc)* 2011;137:435-9.
131. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertension* 2004;43:518-524.
132. Hall J E, et al., Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:386-392.
133. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:364-376.
134. Castelpoggi CH, Pereira VS, Fiszman R, Cardoso CRL, Muxfeldt ES, Salles GF. A blunted decrease in nocturnal blood pressure is independently associated with increased aortic stiffness in patients with resistant hypertension. *Hypertension Research* 2009;32:591–596.
135. Sim JJ, Bhandari SK, Shi J, Liu IL, Calhoun DA, McGlynn EA, et al. Characteristics of resistant hypertension in a large, ethnically diverse hypertension population of an integrated health system. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1099–1107.
136. Smith SM, Huo T, Delia Johnson B, Bittner V, Kelsey SF, Vido Thompson D, et al. Cardiovascular and mortality risk of apparent resistant hypertension in women with

suspected myocardial ischemia: a report from the NHLBI-sponsored WISE Study. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000660.

137. Gijón-Conde T, Graciani A, López-García E, Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR. Impact of Ambulatory Blood Pressure Monitoring on Control of Untreated, Undertreated, and Resistant Hypertension in Older People in Spain. *J Am Med Dir Assoc* 2015;pii:S1525-8610(15)00183-8.

138. Prejbisz A, Klocek M, Gašowski J, Topór-Mądry R, Leśniak W, Kabat M, et al. Factors associated with resistant hypertension in a large cohort of hypertensive patients: Pol-Fokus study. *Pol Arch Med Wewn* 2015;pii: AOP_15_023.

139. Gupta AK, Nasothimiou EG, Chang CL, Sever PS, Dahlof B, Poulter NR. Baseline predictors of resistant hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial (ASCOT): a risk score to identify those at high-risk. *J Hypertens* 2011;29:2004–2013.

140. Gorostidi M, de la Sierra A, González-Albarrán O, et al. Spanish Society of Hypertension ABPM Registry investigators Abnormalities in ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with diabetes. *Hypertens Res* 2011;34:1185–1189.

141. Grossman, E. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Diagnosis and Management of Hypertension. *Diabetes Care* 2013;36:S307–S311.

142. Silva EA, Flexa F, Zanella MT. Abdominal obesity, insulin resistance and hypertension: impact on left ventricular mass and function in women. *Arq Bras Cardiol* 2007;89:77-82,86-92.

143. Lin A, Zhang G, Liu Z, Gu J, Chen W, Luo F. Community-Based lifestyle intervention for reducing blood pressure and glucose among middle-aged and older adults in China: A pilot study. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:11645-63.
144. Ubaid-Girioli S, et al., Aldosterone excess or escape: Treating resistant hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;11:245-252.
145. Bortolotto LA. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. *Rev Bras Hipertens* 2008;15:152-155.
146. Salles GF, Cardoso CR, Pereira VS, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic significance of a reduced glomerular filtration rate and interaction with microalbuminuria in resistant hypertension: a cohort study. *J Hypertens* 2011;29:2014-23.
147. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.
148. Dell'omo G, Giorgi D, Di Bello V, Mariani M, Pedrinelli R. Blood pressure independent association of microalbuminuria and left ventricular hypertrophy in hypertensive men. *J Intern Med* 2003;254:76-84.
149. Prkacin I, Ozvald I, Cavrić G, Balenović D, Bulum T, Flegar-Mestrić Z. Importance of urinary NGAL, serum creatinine standardization and estimated glomerular filtration rate in resistant hypertension. *Coll Antropol* 2013;37:821-5.
150. Sabbatini AR. Adipocinas e lesões de órgãos-alvo na hipertensão arterial resistente. Desregulation of adipokines related to target organ damage on resistant hypertension. [Tese] 2013. URI: <http://unicamp.sibi.usp.br/handle/SBURI/46104>. Acessado em: 10/04/15.

151. Liu CS, Pi-Sunyer FX, Li CI, Davidson LE, Li TC, Chen W, et al. Albuminuria is strongly associated with arterial stiffness, especially in diabetic or hypertensive subjects--a population-based study (Taichung Community Health Study, TCHS). *Atherosclerosis* 2010;211:315-21.
152. Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007;49:298-303.
153. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-1821.
154. Coutinho TA, Turner ST, Peyser PA, Bielak LF, Sheedy IIPF, Kullo IJ. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Am J Hipertens* 2007;20:83-89.
155. Gagliardi ACM, Miname MH, Santos RD. Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009;202:11-17.
156. Anand NN, Padma V, Prasad A, Alam KC, Javid MS. Serum uric acid in new and recent onset primary hypertension. *J Pharm Bioallied Sci* 2015;7(Suppl 1):S4-8.
157. Fletcroft R, Schofield P, Ashworth M. Variations in statin prescribing for primary cardiovascular disease prevention: cross-sectional analysis. *BMC Health Serv Res* 2014;20:14:414.
158. Freitas MP, Loyola Filho AI, Lima-Costa MF. Dyslipidemia and the risk of incident hypertension in a population of community-dwelling Brazilian elderly: the Bambuí Cohort Study of Aging. *Cad Saúde Pública* 2011;27:S351-9.

159. Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med* 2008;168:2340-6.
160. Hara A, Tanaka K, Ohkubo T, et al. Ambulatory versus home versus clinic blood pressure: the association with subclinical cerebrovascular diseases: the Ohasama Study. *Hypertension* 2012;59:22–28.
161. de Faria AP, Fontana V, Modolo R, Barbaro NR, Sabbatini AR, Pansani IF, et al. Plasma 8-isoprostane levels are associated with endothelial dysfunction in resistant hypertension. *Clin Chim Acta* 2014;433:179-83.
162. Gijón-Conde T, Graciani A, Banegas JR. Demografía y características clínicas de la hipertensión resistente en 6.292 pacientes en atención primaria. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:270-6.
163. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure--a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:975-984.
164. Haider AW, et al., Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2003;138:10-16.
165. Persu A, O' Brien E, Verdecchia P. Use of ambulatory blood pressure measurement in the definition of resistant hypertension: a review of the evidence. *Hypertens Res* 2014;37:967-72.

166. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojo'n A, Smolensky MH, Fabbian F, Portaluppi F. Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation. *Chronobiol Int* 2013;30:280–314.
167. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Fossum E, Brekke M, Gjønnæss E, Hjørnholm U, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension after witnessed intake of medication before qualifying ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2013;62:526-32.
168. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, Fossum E, Brekke M, Kjeldsen SE, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2014;63:991-9.
169. Turner JR, O'Brien E. Diagnosis and treatment of resistant hypertension: the critical role of ambulatory blood pressure monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;5:868–873.
170. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–1357.
171. NICE Clinical Guideline 127. Hypertension—The clinical management of primary hypertension in adults. 2011. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in the UK and produced in partnership with the British Hypertension Society, this 325 page document is pragmatic, evidence based, and the most contemporaneous set of guidelines currently available. There is a detailed section on

resistant hypertension with related evidence to recommendation statements on pages 245-7.
<http://guidance.nice.org.uk/CG127>. Acessado em: 15/04/15.

172. Denolle T, Chamontin B, Doll G, Fauvel JP, Girerd X, Herpin D, et al. Recommandation - Société Française d'Hypertension Artérielle. 2013.
http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2012/07/Recommandation_HTA_re_sistante1-1.pdf. Acessado em: 11/03/15.

173. Dimitrios Syrseloudis, Ioannis Andrikou, Eirini Andrikou, Kyriakos Dimitriadis, and Christodoulos Stefanadis. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Resistant Hypertension. *Int J Hypertens* 2011;285612.

174. Lovibond K, Jowett S, Barton P, et al. Cost-effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *Lancet* 2011;378:1219–1230.

175. Magnanini MM, Nogueira Ada R, Carvalho MS, Bloch KV. Ambulatory blood pressure monitoring and cardiovascular risk in resistant hypertensive women. *Arq Bras Cardiol* 2009;92:448-53,467-72,484-9.

176. Clark D 3rd, Guichard JL, Calhoun DA, Ahmed MI. Recent advancements in the treatment of resistant hypertension. *Postgrad Med* 2012;124:67-73.

177. Bunte MC, Infante de Oliveira E, Shishehbor MH. Endovascular treatment of resistant and uncontrolled hypertension: therapies on the horizon. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:1-9.

178. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, et al. ESH Position Paper: Renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012;30:837-41.
179. Bortolotto LA, Midlej-Brito T, Pisani C, Costa-Hong V, Scanavacca M. Denervação renal por ablação com técnica inovadora em hipertensão resistente. *Arq Bras Cardiol* 2013;101:77-79.
180. Lambert T, Blessberger H, Gammer V, Nahler A, Grund M, Kerschner K, Buchmayr G, Saleh K, Kammler J, Steinwender C. Effects of renal denervation on ambulatory blood pressure measurements in patients with resistant arterial hypertension. *Clin Cardiol* 2014;37:307-11.
181. Persu A, Jin Y, Azizi M, Baelen M, Vo"lz S, Elvan A, et al. Blood pressure changes after renal denervation at 10 European expert centers. *J Hum Hypertens* 2014;28:150–156.
182. Ott C, Harazny JM, Schmid A, Ditting T, Veelken R, Bladowski M, et al. Retinal microperfusion after renal denervation in treatment-resistant hypertensive patients. *Clin Res Cardiol* 2015.
183. Verloop WL, Vink EE, Spiering W, Blankestijn PJ, Doevendans PA, Bots ML, et al. Effects of renal denervation on end organ damage in hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:558-67.
184. Friedman O, Logan AG. Nocturnal blood pressure profiles among normotensive, controlled hypertensive and refractory hypertensive subjects. *The Canadian Journal of Cardiology* 2009;25:e312–e316.

185. Quinaglia T, Martins LC, Figueiredo VN, Santos RC, Yugar-Toledo JC, Martin JF, Demacq C, Pimenta E, Calhoun DA, Moreno H Jr. Non-dipping pattern relates to endothelial dysfunction in patients with uncontrolled resistant hypertension. *J Hum Hypertens* 2011;25:656-64.
186. Faria AP, Sabbatini AR, Coca A, Moreno H. Phenotypic characteristics of resistant hypertension in the Brazilian population. *Arq Bras Cardiol* 2013;100:579-82.
187. Muxfeldt ES, Cardoso CRL, Salles GF. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Archives of Internal Medicine* 2009;169:874–880.
188. Muxfeldt ES, Cardoso CRL, Dias VB, Nascimento ACM, Salles GF. Prognostic impact of the ambulatory arterial stiffness index in resistant hypertension. *Journal of Hypertension* 2010;28:1547–1553.
189. Florczak E, Prejbisz A, Szwench-Pietrasz E, Sliwiński P, Bieleń P, Klisiewicz A, et al. Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study. *J Hum Hypertens* 2013;27:678-85.
190. Roderjan CN, Cardoso CR, Ferreira MT, Muxfeldt ES, Salles GF. Correlates of aortic stiffness progression in patients with resistant hypertension: importance of clinic and ambulatory blood pressure changes. *J Hypertens* 2015;33:827-35.
191. McEniery CM, Spratt M, Munnery M, Yarnell J, Lowe GD, Rumley A, et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphillyprospective study. *Hypertension* 2010;56:36-43.

192. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1730-4.
193. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension* 2009;54:388-392.
194. Cheng HM, Pearson A, Sung SH, Yu WC, Chen CH, Karnon J. Cost-effectiveness of noninvasive central blood pressure monitoring in the diagnosis of hypertension. *Am J Hypertens* 2015;28:604-14.
195. Gonzaga, CC. Avaliação dos efeitos da apneia obstrutiva do sono sobre a pressão arterial, metabolismos glicídico e lipídico, e marcadores inflamatórios em pacientes hipertensos [Tese]. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – USP (Universidade de São Paulo) 2014.
196. Williams B, Lacy PS, Baschiera F, Brunel P, Düsing R. Novel description of the 24-hour circadian rhythms of brachial versus central aortic blood pressure and the impact of blood pressure treatment in a randomized controlled clinical trial: The Ambulatory Central Aortic Pressure (AmCAP) Study. *Hypertension* 2013;61:1168-76.
197. Kuznetsova TY, Korneva VA, Bryantseva EN, Barkan VS, Orlov AV, Posokhov IN, et al. The 24-hour pulse wave velocity, aortic augmentation index, and central blood pressure in normotensive volunteers. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:247-51.
198. Brandt MC, Reda S, Mahfoud F, Lenski M, Böhm M, Hoppe UC. Effects of renal sympathetic denervation on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1956-65.

199. Ott C, Schmid A, Toennes SW, Ditting T, Veelken R, Uder M, Schmieder RE. Central pulse pressure predicts BP reduction after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension. *EuroIntervention* 2015;11:110-6.
200. Wallbach M, Lehnig LY, Schroer C, Helms HJ, Lüders S, Patschan D, et al. Effects of baroreflex activation therapy on arterial stiffness and central hemodynamics in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2015;33:181-6.
201. Tsioufis C, Tzioumis C, Marinakis N, et al. Microalbuminuria is closely related to impaired arterial elasticity in untreated patients with essential hypertension. *Nephron Clin Pract* 2003;93:c106-11.
202. Weber T, O'Rourke MF, Lassnig E, et al. Pulse wave form characteristics predict cardiovascular events and mortality in patients undergoing coronary angiography. *J Hypertens* 2010;28:797-805.
203. Mancia G, Laurent S, AgabitiRosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
204. Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Aortic Stiffness, Blood Pressure Progression, and Incident Hypertension. *JAMA* 2012;308:875-881.
205. Pickering TG. Arterial stiffness as a cause of resistant hypertension? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007;9:390-5.
206. Egan BM, Zhao Y, Li J, Brzezinski WA, Todoran TM, Brook RD, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based

- on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension* 2013;62:691-7.
207. Pabuccu T, Baris N, Ozpelit E, Akdeniz B, Guneri S. The Relationship between Resistant Hypertension and Arterial Stiffness. *Clin Exp Hypertens* 2012;34:57-62.
208. Figueiredo VN, Yugar-Toledo JC, Martins LC, Martins LB, de Faria AP, de Haro Moraes C, et al. Vascular stiffness and endothelial dysfunction: correlations at different levels of blood pressure. *Blood Press* 2012;21:31-8.
209. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts increase in blood pressure and onset of hypertension. *Am J Hypertens* 2011;24:667-673.
210. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, De Faria AP, Sabbatini AR, Fonseca FH, et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Press* 2015;24:7-13.
211. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010;121:505-511.
212. Seo JY, Kim MK, Choi BY, Kim YM, Cho SI, Shin J. Elevated brachial-ankle pulse wave velocity is independently associated with microalbuminuria in a rural population. *J Korean Med Sci* 2014;29:941-9.
213. Karras A, Haymann JP, Bozec E, Metzger M, Jacquot C, Maruani G, et al. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension* 2012;60:1451-7.

214. Xiong Z, Zhu C, Zheng Z, Wang M, Wu Z, Chen L, et al. Relationship between arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity and coronary artery disease severity assessed by the SYNTAX score. *J Atheroscler Thromb* 2012;19:970-6.
215. Mattace-Raso F, Hofman A, Verwoert GC, Wittemana JC, Wilkinson I, Cockcroft J, et al. Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010;31:2338-50.
216. Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Nilsson P. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *J Hypertens* 2011;29:1847-53.
217. Miyashita H, Aizawa A, Hashimoto J, et al. Cross-sectional characterization of all classes of antihypertensives in terms of blood pressure in Japanese hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2010;23:260-8.
218. Jung AD, Kim W, Park SH, et al. The effect of telmisartan on endothelial function and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Korean Circ J* 2009;39:180-4.
219. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010;55:1314-22.
220. Muxfeldt ES, Fiszman R, Castelpoggi CH, Salles GF. Ambulatory arterial stiffness index or pulse pressure: which correlates better with arterial stiffness in resistant hypertension? *Hypertens Res* 2008;31:607-13.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável.

Desde logo fica garantido o sigilo das informações. Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Título do Projeto: Avaliação da rigidez arterial e pressão aórtica central em pacientes hipertensos resistentes

Pesquisadores Responsáveis: Alessandra Beatriz Balduino Mendes e Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin

Telefone para contato (inclusive ligações a cobrar): 17 88212670/ 32015083

Telefones para contato: Comitê de Ética em Pesquisa 3201-5813

A hipertensão arterial resistente (HAR) é diagnosticada quando a pressão arterial ambulatorial está acima de 140/90mmHg a despeito de terapia anti-hipertensiva com três fármacos em doses ótimas, incluindo um diurético tiazídico ou associação de quatro ou mais fármacos para um controle pressórico adequado. O presente estudo objetiva avaliar a rigidez arterial e a pressão aórtica central por meio da tonometria de aplanção da artéria radial em pacientes hipertensos resistentes e avaliar a diferença existente entre hipertensos resistentes controlados e não controlados em relação à pressão central e rigidez arterial expressa pelo Augmentation Index. Serão estudados 40 pacientes com hipertensão resistente controlada, 40 com hipertensão resistente não controlada e 40 normotensos procedentes do ambulatório terciário de HAS da FAMERP ao qual serão considerados os critérios da VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial SBC-2010. Todos os indivíduos terão uma história e exames físicos completos: Avaliaremos o grau de obesidade usando o índice de massa corporal (IMC) obtido pela relação $\text{Peso (Kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m)}$, medida da circunferência da cintura abdominal utilizando-se uma fita métrica, verificaremos o hábito de fumar e ingestão de bebida alcoólica. Serão coletadas amostras de sangue para medição de glicemia, colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides, creatinina, urina I, PCR ultra-sensível em oito horas após jejum durante a noite e Clearance de Creatinina, sódio urinário e microalbuminúria serão recolhidas durante 24 h. A pressão arterial de consultório será aferida pelo menos três vezes com os pacientes em posição sentada, utilizando-se o aparelho com monitor digital. A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA 24h) será realizada com um aparelho automático durante as atividades diárias normais do paciente e a pressão arterial será medida automaticamente em intervalos de 20 minutos durante um dia inteiro, período de 24 h. Para análise da Rigidez Arterial e Pressão Aórtica Central, por tonometria de aplanção da artéria radial, utilizaremos o tonômetro com a colocação do antebraço esquerdo sobre o apoio do equipamento, palpa-se a artéria radial, aplica-se o sensor do tonômetro e procede-se a leitura do AI três vezes, com intervalo de três minutos entre as leituras. Após o período de rastreamento, os pacientes serão considerados hipertensos resistentes controlados ou não controlados.

Nome e Assinatura do pesquisador: _____

◆ CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, RG nº _____ concordo em participar, como voluntário, do projeto de pesquisa acima descrito. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador _____ sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido o sigilo das informações e que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento.

São José do Rio Preto, ____ de _____ de _____

Nome do participante: _____

Assinatura do participante ou responsável: _____