



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

LETÍCIA APARECIDA BARUFI FERNANDES

**EFEITO DE DIURÉTICO OU BLOQUEADOR
DO RECEPTOR DA ANGIOTENSINA II SOBRE
A PRESSÃO ARTERIAL CENTRAL EM
PACIENTES COM PRÉ-HIPERTENSÃO E
HIPERTENSÃO ARTERIAL ESTÁGIO 1**

São José do Rio Preto
2015

Letícia Aparecida Barufi Fernandes

**Efeito de diurético ou bloqueador do receptor
da angiotensina II sobre a pressão arterial
central em pacientes com pré-hipertensão e
hipertensão arterial estágio 1**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina de São José
do Rio Preto pra obtenção do título
de Mestre no Curso de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde
Eixo temático. Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo

São José do Rio Preto

2015

Barufi – Fernandes, Letícia Aparecida

Efeito de diurético ou bloqueador do receptor da angiotensina II sobre a pressão arterial central em pacientes com pré-hipertensão e hipertensão arterial estágio 1 / Letícia Aparecida Barufi Fernandes
São José do Rio Preto, 2015

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

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas
Orientador: Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo

1. Hipertensão Arterial; 2. Pressão Sistólica Central; 3; Argumentation Index; 4 Pré- Hipertenso; 5. Hipertenso Estágio 1.

LETÍCIA APARECIDA BARUFI FERNANDES

Efeito de diurético ou bloqueador do receptor da
angiotensina II sobre a pressão arterial central em
pacientes com pré-hipertensão e hipertensão arterial
estágio 1

BANCA EXAMINADORA
DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo

2º Examinador: _____

3º Examinador: _____

4º Examinador: _____

5º Examinador: _____

Suplentes: _____

São José do Rio Preto, ___/___/___.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	ii
Epígrafe.....	iv
LISTA DE TABELAS E QUADROS.....	v
LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	viii
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Considerações Gerais	1
1.2 Epidemiologia.....	2
1.3 Conceito de Hipertensão Arterial	4
1.4 Classificação e Metodologia de Aferição da PA	4
1.5 Metodologia de Aferição da Pressão Arterial	5
1.6 Conceito de Pressão Central e Rigidez Arterial	6
1.7 Métodos de Aferição da Pressão Central e Velocidade de Onda de Pulso	7
1.8 Velocidade de Onda de Pulso	8
1.9 Tratamento Não – Farmacológico	9
1.10 Tratamento Medicamentoso e Classes de anti-hipertensivo.	12
2. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	17
2.1 Casuística.....	17
2.1.1 Características dos pacientes e Aprovação do CEP.....	17
2.1.2 Seleção e acompanhamento clínico dos pacientes.....	17
2.1.3 Fluxograma do Estudo	18

2.1.4 Critérios de inclusão.....	18
2.1.5 Critérios de exclusão.....	19
2.2 Métodos.....	20
2.2.1 Coleta de dados clínicos.....	20
2.2.2 Desenho do Estudo.....	22
2.2.3 Avaliação Nutricional.....	23
2.2.3.1 Avaliação Antropométrica.....	23
2.2.4 Coleta dos Dados Bioquímicos.....	26
2.2.5 Medida da pressão arterial.....	27
2.2.6 Medida da pressão central.....	27
2.2.7 Análise Estatística.....	29
3. RESULTADOS	30
3.1 Dados demográficos antropométricos e clínicos.....	30
3.2 Dados bioquímicos.....	32
3.3 Dados pressóricos	35
3.4 Dados de pressão central.....	36
4. DISCUSSÃO.....	40
5. CONCLUSÃO.....	45
6. REFERÊNCIAS	46
Anexos	57

—

*A Deus, Nossa Senhora
Aparecida, minha família, meu esposo
Vinicius e a todos que de forma direta ou
indireta me auxiliaram para que esta
dissertação viesse ser concretizada!!*

Muito Obrigada!

Letícia Aparecida Barufi Fernandes

AGRADECIMENTO

Agradeço a Deus, meu Pai e Bom Pastor, por ter concluído mais um sonho de minha vida.

Dou graças e louvores a Deus e a Nossa Senhora pela família que me foi contemplada; (Néia e Januário) pais de perseverança e fé e que sempre me incentivaram em meus estudos, nunca desampararam nos momentos difíceis que passamos. Jamais esquecerei a frase de minha mãe: “Não te deixarei herança, mas apenas um diploma em suas mãos”, que com certeza hoje faz toda a diferença! Meu muito Obrigada!! Amo muito vocês!

Às minhas queridas e eternas Irmãs (Luan e Larissa) que mesmo distante não deixaram de dar apoio e incentivo em minha carreira, somos privilegiadas pela família que Deus nos deu, acho que não queria ter outra não! Amo vocês!

Aos meus cunhados Bruno e Marcelo, obrigada pelo apoio, pelo abraço em dias de choro!

Ao meu bebê – Bernardo, a tia fica orgulhosa e cheia de alegrias por ter você em minha vida, você faz toda a diferença! Eu te amo muito!

Às minhas queridas avós Olga e Olímpia pelas orações e pelas bênçãos!

Ao meu esposo, companheiro e amigo Vinicius, obrigada por sempre me encorajar e fazer o meu mundo mais alegre, que as noites mal dormidas e a falta de paciência sejam perdoadas, pois sem seu incentivo nada disso teria alcançado, tenho certeza que abandonaria tudo para ir até ao fim do mundo, se necessário tivesse que me acompanhar! Te amo!

À minha sogra Marilei, meu sogro Marcos Antônio, minha cunhada Marianna, as avós Laura e Maria, obrigada pela força e pela torcida!

Agradeço a todos os pacientes do Ambulatório de Hipertensão que foram atendidos por mim e pela Equipe Multidisciplinar do Hospital de Base, que se não existissem, não poderia concluir esta pesquisa.

Agradeço também ao Prof. Dr Juan Carlos Yugar Toledo que com zelo e dedicação, me auxiliou em todo o processo da pesquisa, nunca me deixando fraquejar, sempre me dando forças e explicando alguns termos da área de Cardiologia, desta forma consegui aprender alguns!!! Muito Obrigada que Deus o abençoe sempre!

Agradeço a Todos da Equipe que me ensinaram, me auxiliaram e me fizeram acreditar que seria possível ser Mestre, em especial ao Prof. Dr José Fernando Vilela Martin que abriu as portas do Ambulatório e confiou em meu trabalho, me presenteando com a Coordenação da Pesquisa!

Agradeço a minha mais nova amiga e companheira de estrada – Dra. Elizabeth do Espírito Santo Cestário, que toda às quartas – feiras me acolhia com palavras sábias que transmitiam forças para me encorajar nesta caminhada!

Agradeço à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP e a todos os funcionários da Pós – Graduação que tiveram paciência e disposição para solucionar os problemas e também todos os professores que dividiram os seus conhecimentos e ensinamentos.

Agradeço por fim ao Centro Universitário de Votuporanga – UNIFEV que me apoiou e não mediu esforços para que eu realizasse mais uma etapa de minha vida!

A todos os meus alunos e amigas professoras da Unifev, em especial à minha coordenadora Martha Cristina Munhõs que compartilhou comigo esta dissertação e torceu para que eu chegasse até aqui! Obrigada!

Às minhas queridas amigas Josi, Dirce e Pollyana, que ouviram meus desabaços, minhas inquietudes e sempre me alegraram com palavras de consolo e guloseimas, “né Polly – hum”!

À vida que sem ela nada disso aconteceria!!! Amo viver!!!

Obrigada a todos e que Deus ilumine sempre o caminho de vocês, um grande abraço!!!

Letícia Aparecida Barufi Fernandes

“Se cheguei aonde cheguei e consegui fazer tudo o que fiz, isso se deve, em grande parte, a ter tido a oportunidade de crescer bem e de ter sido bem orientado no caminho certo nos momentos decisivos de minha vida”.

Ayrton Senna

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1:	Classificação da Hipertensão Arterial Sistêmica, segundo o VII Joint.....	05
Tabela 2:	Medidas não medicamentosas para prevenção primária da Hipertensão Arterial: modificação do estilo de vida e redução aproximada da Pressão Arterial Sistólica	10
Tabela 3:	Classificação do Índice de Massa Corpórea	24
Tabela 4:	Características demográficas e antropométricas dos grupos.....	31
Tabela 5:	Hábitos de vida dos participantes dos grupos Pré-hipertenso e Hipertensos estágio 1	32
Tabela 6:	Características clínicas de valores bioquímicos dos grupos estudados	34
Tabela 7:	Características hemodinâmicas dos grupos.....	36

Tabela 8:	Valores de Pressão Central e Augmentation Index (Ai75)	37
	com correção para frequência cardíaca média de 75 bpm	
	nos grupos de PHA e HA-1.....	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema de realização do exame de rigidez arterial e pressão arterial central e periférica com o sistema de tonometria arterial..... 29

Figura 2: Resultados da avaliação da Pressão Sistólica Central e Ai75 nos grupos de PHA e HA-1..... 39

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

HA	Hipertensão Arterial
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
OMS	Organização Mundial de Saúde
DCV	Doenças Cardiovasculares
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
VII JCT	VII Joint National Committee
AVE	Acidente Vascular Encefálico
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
MAPA	Medida Ambulatorial da Pressão Arterial
MRPA	Medida Residencial da Pressão Arterial
VE	Ventrículo Esquerdo
TA	Tonometria de Aplanção
AI-x	Augmentation Index
VOP	Velocidade de Onda de Pulso
MEV	Modificação do Estilo de Vida
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
BCC	Bloqueadores de Canais de Cálcio
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AI	Angiotensina I
Ca ++	Cálcio
BRA II	Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina II
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
AII	Angiotensina II
MMHG	Milímetros de Mercúrio
IMC	Índice de Massa Corpórea
PREVER	Prevenção de Eventos Cardiovasculares em Paciente com Pré-Hipertensão e Hipertensão Arterial
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
TG	Triglicerídeos
CT	Colesterol Total
HDL-c	Fração do Colesterol de Lipoproteína de alta densidade
LDL - c	Fração do Colesterol Lipoproteína de baixa densidade
TFG-e	Taxa de Filtração Glomerular
CB	Circunferência do Braço
PHA	Pré-Hipertenso
HA-1	Hipertenso estágio 1
PAM	Pressão Arterial Média
PP	Pressão de Pulso
FC	Frequência Cardíaca
Ai-75	Agumentation Index – 75
PSC	Pressão Sistólica Central

HVE	Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo
kg/m ²	Quilograma por Metro Quadrado
Kg	Quilograma
RC/Q	Relação Cintura Quadril
<	Menor
>	Maior
≥	Maior ou Igual
%	Porcentagem
α	Alfa
±	Mais ou menos
mEq/L	Miliequivalentes por litro
Mg/dL	Miligramas por decilitro
IC	Intervalo de Confiança
DP	Desvio Padrão
<i>P</i>	Valor de P
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

RESUMO

Introdução: A Hipertensão Arterial (HA) é definida por conformação dos valores de pressão arterial sistólica (PAS) superiores a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) superiores a 90 mmHg. O Joint National Committee VII leva em consideração o estágio de pré-hipertensão, caracterizada por valores de pressão arterial (PAS 120 a 139 e/ou PAD 80 a 89 mmHg, expressão de grande interesse em se tratando de prevenção primária. **Objetivo:** Avaliar o efeito do tratamento com diurético tiazídico ou bloqueador do receptor da angiotensina II em baixa dose sobre a pressão arterial central e rigidez arterial em pacientes pré-hipertenso e hipertenso estágio 1. **Casuística e Métodos:** Foram avaliados pacientes com idade entre 30 e 70 anos no período de janeiro de 2011 a setembro de 2014. Os grupos foram distribuídos em pré-hipertenso (PHA) e hipertenso estágio 1 (HA1); nos quais o PHA foi medicado com Clortalidona + Amilorida ou Placebo, e o HA1 com Clortalidona + Amilorida ou Losartana, todos em baixas doses. A pressão arterial sistólica central (PASC) foi avaliada por meio de Tonometria de Aplanção nos períodos de randomização, 6 meses e 12 meses de tratamento. A análise estatística foi realizada para a comparação do comportamento da PASC nos pacientes PHA e HA1; nas fases 06 meses e 12 meses foi aplicado o teste ANOVA com correção de Dunets. **Resultados:** A média de idade do grupo de pacientes pré-hipertensos foi $52,33 \pm 9,01$, e no grupo de hipertensos foi de $54,0 \pm 8,02$. A média da pressão sistólica e diastólica no PHA foi $125,80 \pm 5,93$ e $80,71 \pm 5,49$ e no HA1 foi de $139,0 \pm 7,41$ e $89,76 \pm 6,59$. Redução estatisticamente significativa da pressão sistólica central e do *Augmentation Index 75*, foi observada após 12 meses de tratamento farmacológico em pacientes PHA. **Conclusão:** Tratamento ativo com Clortalidona + Amilorida ou Losartana em baixas doses reduz a pressão central em adultos com hipertensão em estágio 1 a partir do sexto mês de tratamento ativo. Em indivíduos pré-hipertensos apresentaram diminuição da pressão sistólica central e do *Augmentation Index 75*, após doze meses de tratamento.

Palavras-Chave: Hipertensão Arterial, Augmentation Index, Pressão Sistólica Central, Pré-Hipertensão, Hipertenso Estágio 1.

ABSTRACT

Background: Arterial Hypertension (AH) is defined by the conformation of systolic blood pressure (SBP) greater than 140 mmHg and / or diastolic blood pressure (DBP) greater than 90 mmHg. The Joint National Committee VII takes into account the prehypertension stage, characterized by arterial pressure (SBP 120-139 and / or DBP 80-89 mmHg, expression of great interest related to primary prevention. **Objective:** To assess the effect of treatment with thiazide diuretics or low-dose angiotensin II receptor blocker on central blood pressure and arterial stiffness in pre-hypertensive patients and hypertensive stage 1. **Patients and Methods:** Patients aged between 30 and 70 years were evaluated from January 2011 to September 2014. The groups were divided into pre-hypertensive (PHA) and stage 1 hypertensive (HA1), in whom the PHA was treated with Chlorthalidone + Amiloride or Placebo, and the HA1 with Chlorthalidone + Amiloride or Losartan; all in low doses. The central systolic blood pressure (PASC) was evaluated by means of Applanation Tonometry during periods of randomization; 6 months and 12 months of treatment. Statistical analysis was performed to compare the PASC behavior in PHA and HA1 patients, ANOVA with Dunets correction was applied in 6-month and 12-month phases. **Results:** The mean age of the group of pre-hypertensive patients was 52.33 ± 9.01 and in the hypertensive group was 54.0 ± 8.02 . The mean systolic and diastolic pressure in the PHA was 125.80 ± 5.93 and 80.71 ± 5.49 and in HA1 was 139.0 ± 7.41 and 89.76 ± 6.59 . Statistically significant reduction in central systolic pressure and Augmentation Index 75 was observed, after 12 months of pharmacological treatment in PHA patients. **Conclusion:** Treatment with active Chlorthalidone + Amiloride or Losartan at low doses reduces the central pressure in adults with hypertension stage 1 from the sixth month of active treatment. In hypertensive individuals showed a decrease in central systolic pressure and Augmentation Index 75, after twelve months of treatment.

Keywords: High Blood Pressure, Augmentation Index, Central Systolic Pressure, Prehypertension, Stage 1 Hypertension.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Considerações Gerais

A evolução tecnológica e industrial das últimas décadas se acompanhou de consequências econômicas e sociais que resultaram em mudança drástica no perfil epidemiológico global. A prevalência das doenças crônico-degenerativas passou a predominar sobre as doenças infecciosas modificando a distribuição epidemiológica em todos os continentes. Assim, a hipertensão arterial (HA) e a obesidade assumiram características endêmicas - contribuíram para essa modificação à má alimentação, a falta de exercícios físicos e sobre tudo a mudança comportamental. No presente século, HA é considerado um problema global de saúde pública que atinge milhões de pessoas e representa o principal fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), as DCV são a principal causa de morte no mundo.

As medidas de intervenção podem ser realizadas com a mudança de estilo de vida (dieta e exercícios físicos) e o tratamento medicamentoso (farmacológico). A avaliação da pressão arterial (PA) mediante aferição esfigmomanométrica da artéria braquial representa o “padrão ouro” da mensuração da PA. Todavia, recentes estudos apontam para avaliação da pressão arterial central e determinação do índice de incremento do perfil de onda da pressão central aórtica como marcadores fidedignos de risco de evento coronariano, cerebral e renal, e também das possíveis alterações das paredes das artérias de pequeno e médio calibre, assim como, da rigidez arterial das grandes artérias.

1.2. Epidemiologia

A alta prevalência de HA é responsável por milhões de mortes no mundo, e hoje se sabe que para 2015, 20 milhões de pessoas irão morrer por consequências da hipertensão ⁽¹⁾. Estima-se que aproximadamente um bilhão de pessoas padeçam de HA no mundo ^(2,3).

A prevalência de HA na população adulta americana foi estimada em 29,1% com distribuição parecida entre homens (29,5%) e mulheres (28,5%). Em relação ao conhecimento, tratamento e controle da hipertensão arterial no continente norte-americano sabe-se, que entre adultos com hipertensão arterial em 2011-2012; 82,8% dos indivíduos hipertensos tinham conhecimento do seu estado; 75,7% recebiam tratamento anti-hipertensivo e 51,9% tiveram sua pressão arterial controlada para valores inferiores a 140/90 mm Hg ^(4,5).

A prevalência de HA na América Latina, incluindo o Brasil, varia bastante de país para país, não só em função de diferenças reais entre as populações, mas também em função dos diferentes critérios de coorte adotados. Da mesma forma, dados sobre conhecimento, tratamento e o controle da hipertensão arterial para meta de valores <140/90 mmHg apresentam grande variabilidade ⁽⁶⁾.

A prevalência exata da hipertensão arterial no Brasil não é conhecida. De acordo com os dados disponíveis no centro de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL, 2012) ⁽⁷⁾, a prevalência de hipertensão referida por consulta médica prévia foi de 24,3% na população acima de 18 anos (IC 95% 23,6-25,1); sendo 26,9% em homens (IC 25,8-27,9) e 21,3% em mulheres (IC 20,1-22,5) ⁽⁸⁾. Em relação às taxas de conhecimento, tratamento e controle da HA no Brasil, poucos estudos estão

disponíveis, e o estudo realizado na cidade de Nobres (Mato Grosso) assinalou que 73,5% dos pacientes hipertensos tinham conhecimento da doença, 61,9% estavam em tratamento anti-hipertensivo e 24,3% alcançaram a meta de PA < 140/90 mmHg ⁽⁹⁾.

A comparação das frequências, de conhecimento, tratamento e controle nos estudos brasileiros com as obtidas em estudos de países do hemisfério norte, revela taxas ligeiramente inferiores em relação ao conhecimento (81,1% vs. 73,5%) tratamento (74,0% vs. 61,9%) provavelmente um reflexo da cobertura de assistência médica nos grandes municípios e capitais do país, entretanto, em relação ao controle da HA no Brasil os resultados são alarmantemente pobres (52,8% vs. 24,3) ⁽¹⁰⁾.

Assim, a alta prevalência de HA e as baixas taxas de controle deste importante fator de risco modificável para doenças cardiovasculares representa um grave problema de saúde pública. Sabe-se, também que a mortalidade por doenças cardiovasculares aumenta progressivamente com a elevação da PA a partir de valores de PAS e PAD de 115/75mmHg, respectivamente de forma linear contínua e independente ⁽¹⁰⁾.

Em 2025, de acordo com Kearney et al. ⁽¹¹⁾, 29 % da população adulta mundial será hipertensa , o que é de aproximadamente 1,56 bilhão de pessoas. Apesar do recente progresso na prevenção, detecção e tratamento, hipertensão ainda é considerado um importante problema de saúde pública.

1.3. Conceito de Hipertensão Arterial

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é doença multifatorial caracterizada por valores pressóricos elevados, associada a frequentes alterações funcionais e estruturais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rim e vasos sanguíneos) e alterações metabólicas com conseqüente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais; tais como acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM) ⁽¹²⁾, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença renal e aumento de mortalidade cardiovascular. Esta correlação é mais marcante com a pressão arterial sistólica (PAS) que com a pressão arterial diastólica (PAD) ^(13,14). Assim, de acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2010 ⁽⁹⁾ e as Diretrizes Europeias de Hipertensão Arterial ⁽¹⁵⁾, a HA em jovens, adultos e idosos, HA é definida como a presença constante (média de duas ou mais verificações em duas visitas consecutivas) de valores de pressão arterial sistólica (PAS) acima ou igual 140 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) acima ou igual 90 mmHg. Cifras a partir das quais o tratamento não medicamentoso e a intervenção farmacológica promovem redução de eventos cardiovasculares e cerebrais ⁽¹⁶⁾. A base necessária para avaliação da HA é a acurácia da mensuração da PA ^(17,18,19,4).

1.4. Classificação da Hipertensão Arterial

A classificação utilizada para o presente trabalho obedece a proposta do VII *Joint National Committee's Evidence-Based Guideline for the Management of Blood Pressure in Adults* (VII – JNC) apresentada na Tabela 1.

Tabela 1: Classificação da Hipertensão arterial sistêmica, segundo o VII JNC

Categorias	Nível Tensional (mmHg*)
Ótima	PS <120 e PD <80
Pré-Hipertenso	PS: 120 a 129 e/ou PD: 80 a 84
Pré-Hipertenso	PS: 130 a 139 e/ou PD: 85 a 89
Hipertensão – Estágio I	PS: 140 a 159 e/ou PD: 90 a 99
Hipertensão – Estágio II	PS: 160 a 179 e/ou PD: 100 a 109
Hipertensão – Estágio III	PS: ≥ 180 e/ou PD ≥ 110
Pressão Sistólica Isolada	≥ 140 ou ≥ 90

*PS- Pressão Sistólica; PD- Pressão Diastólica

Fonte: American Heart Joint, 2013

1.5. Metodologia de Aferição da Pressão Arterial

A medida da pressão arterial (PA) é o elemento-chave para o estabelecimento do diagnóstico da hipertensão. A observação sistemática da sequência dos procedimentos durante a medida da PA evita erros diagnósticos. A medida da PA de forma indireta, com método auscultatório, utilizando-se esfigmomanômetro aneróide ou de coluna de mercúrio devidamente calibrado, ainda é considerado o método mais efetivo. A medida ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e a medida residencial da pressão arterial (MRPA) são ferramentas diagnósticas auxiliares de grande utilidade em situações específicas ⁽²⁰⁾.

1.6 Conceito de Pressão Arterial Central e Rigidez Arterial

A aorta, artéria com características dinâmicas e que mantém um determinado valor pressórico conhecido como pressão central, desempenha funções endócrinas, parácrinas e autócrinas, que promove alterações instantâneas de sua morfologia devido a sua capacidade de se distender. Essa capacidade é mediada por mecanismos de regulação de alta complexidade, comandados 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 ⁽²¹⁾.

A rigidez arterial é um dos principais determinantes do aumento da pressão de pulso e pressão central, variável considerada preditora de risco para infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico 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 ^(22,23,24). Estima-se que as artérias, especialmente a aorta e as carótidas, enrijeçam a cada década cerca de 10 a 15% em homens e 5 a 10% em mulheres ⁽²⁵⁾.

Uma das formas mais eficazes para prognosticar se há ou não elevação na rigidez arterial, é avaliar a velocidade de onda de pulso ou estimar a pressão arterial central. Estudos demonstram que a elevação da pressão central pode estimular a hipertrofia do ventrículo esquerdo, o remodelamento vascular e a rarefação na microcirculação conduzindo de maneira significativa danos microvasculares no coração, cérebro, retina e rins ⁽²⁶⁾.

1.7 Métodos de Aferição da Pressão Central e Velocidade de Onda de Pulso

A onda de pressão gerada a cada ejeção de sangue pelo ventrículo esquerdo (VE) se propaga por toda árvore arterial de forma cíclica, percorre em direção as extremidades é refletida de volta a partir de impedância dos pontos periféricos, especialmente bifurcações.

Em indivíduos saudáveis, o retorno da onda é refletido para a aorta durante a diástole. Com a idade e na presença de doenças vasculares, a complacência arterial diminui, e as artérias tornam-se rígidas, reduzindo assim o tempo de trânsito incidente das ondas refletidas. Por conseguinte, a onda refletida chega à aorta durante a sístole no mesmo ciclo cardíaco aumentando a pressão sistólica central.

Essas ondas podem ser registradas de forma não-invasiva por um sistema denominado Tonometria de Aplanção (TA) da artéria radial, que utiliza de forma indireta a velocidade de onda de pulso. Este método oferece informações sobre a condição funcional da aorta pela análise do *Augmentation Index* (Ai) (Índice de Incremento), que detecta e calcula a razão entre onda refletida e a onda de ejeção (27,28,29,30). Este sistema consegue prever precocemente, por meio de cálculos matemáticos, o risco cardiovascular aumentado, ou seja, funciona como um marcador de risco cardiovascular de alta confiabilidade (31,32). Partindo desta premissa, quanto mais rígida a parede arterial, maior será a velocidade da onda de pulso, traduzindo diretamente um déficit na complacência arterial (33). Assim, essa alteração funcional pode ser detectada pelo método de tonometria de aplanção. Alguns estudos demonstraram que a disfunção endotelial contribui negativamente

para o desenvolvimento da rigidez arterial. Da mesma forma, em pacientes pré-hipertensos foi confirmado que disfunção endotelial se acompanha de enrijecimento arterial ^(34, 12) .

1.8 Velocidade de Onda de Pulso

Durante o ciclo cardíaco, o sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo durante a sístole em direção à aorta provoca distensão de suas paredes que evita a ocorrência de um movimento abrupto da coluna de sangue em direção a periféria (onda de pulso). Após esse amortecimento, a onda de pulso se propaga para o leito arterial com diferentes velocidades de fluxo. A velocidade de propagação dessa onda de pulso na aorta é de 3-5 m/s na aorta, de 7-10 m/s nos grandes ramos das artérias e de 15-35 m/s nas pequenas artérias. Assim, quanto menor a rigidez arterial, menor será sua velocidade de propagação da onda e, quanto maior a rigidez (como nas artérias de pequeno calibre), maior será a velocidade de propagação. Equipamentos de mensuração da velocidade da onda de pulso utilizam estas características da onda de pulso para aferir a velocidade da onda de pulso (VOP).

O aumento da velocidade da onda de pulso que acontece nos estágios finais da doença renal é preditor independente de todas as causas de mortalidade cardiovascular. Estudos realizados em pacientes renais crônicos atestam que a redução do risco acontece quando, além de reduzir a média pressórica, reduz-se também a velocidade da onda de pulso e, conseqüentemente, o Ai ⁽³⁵⁾ .

1.9 Tratamento Não Farmacológico da HA

Mudança no estilo de vida recomendada para prevenção primária da HA e se acompanha de redução da PA e mortalidade cardiovascular ⁽²⁶⁾.

A mudança no estilo de vida (MEV) e o controle dos fatores de risco modificáveis, ou seja, aqueles sobre os quais pode atuar o paciente e a equipe de saúde como dislipidemias, obesidade, hipertensão arterial, diabetes, sedentarismo, estresse, tabagismo, etilismo, entre outros são considerados a base do tratamento e o controle das doenças cardiovasculares.

A Tabela 2 mostra de forma resumida as medidas não medicamentosas para a prevenção primária da HA ⁽¹⁾.

Tabela 2: Medidas Não Medicamentosas para Prevenção Primária da Hipertensão Arterial: Modificações do estilo de vida e redução aproximada da Pressão Arterial Sistólica*

Medidas Não Medicamentosas para Prevenção Primária da Hipertensão Arterial:		
Modificações do estilo de vida e redução aproximada da Pressão Arterial Sistólica		
Modificação	Recomendação	Redução aproximada na PAS**
Controle de Peso	Manter o peso corporal na faixa normal (IMC entre 18,5 a 24,9kg/m ²)	5 a 20mmHg para cada 10kg de peso reduzido.
Padrão Alimentar	Consumir dieta rica em frutas e vegetais e alimentos com baixa densidade calórica e baixo teor de gorduras saturadas e totais. Adotar dieta DASH.	8 a 14mmHg
Redução do Consumo de Sal	Reduzir a ingestão de sódio para não mais que 2g (5g de sal/dia) = no máximo 3 colheres de café rasas de sal = 3g + 2g de sal dos próprios alimentos.	2 a 8mmHg
Moderação no consumo de álcool	Limitar o consumo a 30g/dia de etanol para homens e 15g/dia para as mulheres.	2 a 4mmHg
Exercício físico	Habitua-se à prática regular de atividade física aeróbica, como caminhadas por, pelo menos 30 minutos por dia, 3 vezes/semana, para a prevenção e diariamente para tratamento.	4 a 9mmHg

*Associar abandono do tabagismo para reduzir o risco cardiovascular.

**Pode haver efeito aditivo para algumas das medidas adotadas.

Os hábitos de vida saudáveis devem ser adotados desde a infância e adolescência, respeitando-se as características regionais, culturais, sociais e econômicas dos indivíduos. As principais recomendações não medicamentosas para prevenção primária da HAS são: alimentação saudável, consumo controlado de sódio e álcool, ingestão de potássio, combate ao sedentarismo e a abandono do tabagismo ⁽²³⁾ .

Estudos indicam que a ingestão alimentar e o estado nutricional têm um efeito importante sobre a probabilidade de se desenvolver hipertensão arterial e à gravidade da hipertensão na população em geral. A ingestão adequada da dieta pode prevenir o seu aparecimento, erradicar ou melhorar a hipertensão arterial leve, e pode ser um complemento útil à terapia farmacológica para o tratamento de hipertensão arterial grave ^(27,28,35) .

Neste sentido a dieta DASH - *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH), fornece informações muito pertinentes sobre uma dieta adequada para o controle da pressão arterial. Recomenda-se uma dieta com baixa gordura saturada e colesterol, pobre em sódio, rica em frutas e hortaliças, laticínios com baixo teor de gordura, cereais integrais, peixes, aves e sementes ^(29,28,30,35) .

O padrão dietético DASH é ser rico em frutas, hortaliças, fibras, minerais e laticínios com baixos teores de gordura, sendo esta combinação importante no impacto da redução da PA. Um alto grau de adesão a esse tipo de dieta reduziu em 14% o desenvolvimento da hipertensão. Os benefícios sobre a PA têm sido associados ao alto consumo de potássio, magnésio e cálcio nesse padrão nutricional. A dieta DASH potencializa ainda o efeito de orientações nutricionais para emagrecimento, reduzindo também biomarcadores de risco cardiovascular ⁽³⁶⁾ .

Deste modo, as frutas e os vegetais são um componente importante numa dieta saudável e, quando consumidas diariamente em quantidades suficientes, podem ajudar a prevenir doenças. Em todo o mundo, estima-se que até 2,7 milhões de vidas poderiam ser salvas anualmente se o obtivessem o consumo aumentado, tanto de frutas como de vegetais em sua ingestão diária ^(31,32).

A segunda versão da Dieta Dash, com redução da ingestão de sódio, mostrou efeito positivo superior ao da própria dieta Dash e diminuiu 7,1mmHg na pressão sistólica de indivíduo normotensos e 11,5mmHg em indivíduos hipertensos. Essas evidências confirmam que a alta ingestão de sal e baixa ingestão de potássio são fatores de risco para a elevação da pressão arterial ⁽¹⁾.

1.10 Tratamento Medicamentoso e Classes de Anti-Hipertensivos

Os fármacos mais utilizados no tratamento de HAS são os diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), agonistas alfa-2 adrenérgicos e os bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA II) ⁽¹²⁾.

Diuréticos: Os diuréticos atuam na diminuição do volume extracelular. Após cerca de um mês de uso, ocorre normalização do volume circulante e a resistência vascular periférica diminui ⁽³⁷⁾. Os diuréticos tiazídicos são os mais utilizados na prática clínica, enquanto que os diuréticos de alça são usados em situações de hipertensão associada à insuficiência renal e insuficiência cardíaca com retenção de volume. Os diuréticos poupadores de potássio apresentam pequeno efeito

diurético e são normalmente usados em associação aos tiazídicos e aos de alça, para prevenção e tratamento da hipopotassemia ⁽¹²⁾.

Os efeitos adversos mais comuns com uso dos diuréticos são o desequilíbrio hidroeletrólítico que incluem: hiponatremia, hipopotassemia, hipomagnesemia, hipercalcemia e a intolerância à glicose, aumentando o risco do aparecimento do diabetes, além de promover aumento dos triglicérides ⁽³⁸⁾.

Betabloqueadores: Os betabloqueadores adrenérgicos constituem uma classe terapêutica que apresenta como mecanismo de ação comum o bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos, porém com perfis farmacológicos diferentes ⁽³⁹⁾. Os betabloqueadores diferem na seletividade aos receptores adrenérgicos (β_1 e β_2) e alguns apresentam efeitos vasodilatadores por ações diversas, como o aumento da liberação de óxido nítrico, ou antagonismo do receptor alfa-1 adrenérgico ⁽⁴⁰⁾. Os vários mecanismos anti-hipertensivos dessa classe envolvem a redução da frequência cardíaca, da secreção de renina e catecolaminas, como também a readaptação dos barorreceptores ⁽³⁹⁾. Os efeitos colaterais dependem do grau de solubilidade e da especificidade pelo subtipo de receptor e os mais descritos são a fadiga, tontura, extremidades frias e broncoespasmos ⁽⁴¹⁾.

Agonistas alfa-2 adrenérgicos: Esta classe atua estimulando os receptores alfa-2 adrenérgicos pré- sinápticos no sistema nervoso central, o que reduz o tônus simpático. Seu efeito hipotensor como monoterapia é, em geral, discreto. Os efeitos adversos são decorrentes da ação central e incluem sonolência, sedação, boca seca, fadiga, hipotensão postural e disfunção sexual. O mais conhecido é o Metildopa - 250mg, o qual é recomendado como agente de escolha para

tratamento da hipertensão em gestantes, em relação à segurança do binômio materno-fetal ⁽¹²⁾.

Bloqueadores de canal de cálcio (BCC): Os bloqueadores de canal de cálcio constituem uma classe de medicamentos estruturalmente heterogênea onde há o bloqueio dos canais de cálcio. Os BCC terapêuticamente atuam sobre os canais de cálcio do tipo L e compreendem três classes: fenilalquilaminas (ex: verapamil), di-hidropiridinas (ex: nifedipino e anlodipino) e benzotiazepinas (ex: diltiazem) ⁽⁴²⁾. Os principais efeitos terapêuticos dos BCC são sobre os músculos liso e cardíaco. O Verapamil age principalmente sobre o músculo cardíaco, por meio de do bloqueio dos canais de cálcio tipo L e afeta a contratilidade e a condução cardíaca, por isso é indicado no tratamento de arritmias cardíacas. As Di-hidropiridinas bloqueiam preferencialmente os canais de cálcio na vasculatura e são predominantemente vasodilatadores, enquanto o Diltiazem apresenta seletividade intermediária ^(43,44). A ação anti-hipertensiva dessa classe, principalmente das di-hidropiridinas, é decorrente da diminuição da resistência vascular periférica pela redução da concentração de cálcio (Ca^{++}) nas células musculares lisas do vaso, relaxando a musculatura lisa promovendo a vasodilatação ⁽⁴⁵⁾. São bem absorvidos pelo trato gastrointestinal e extensamente metabolizados, por isso, formas farmacêuticas com liberação diferenciada apresentam relevância clínica ⁽⁴⁶⁾. Os efeitos adversos dos BCC incluem rubor e cefaléia (decorrente da ação vasodilatadora) com seu uso crônico podem causar edema de tornozelo, devido à dilatação arteriolar e aumento das vênulas pós-capilares ^(44,42).

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina: Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) atuam na inibição da enzima conversora da angiotensina (ECA), ocorrendo o bloqueio na transformação da angiotensina I (AI), para angiotensina II (AII), cuja função biológica mais importante é a vasoconstrição direta das arteríolas. Além de catalisar a conversão de AI para AII, a ECA degrada a bradicinina, potente vasodilatador endógeno; conseqüentemente a inibição dessa enzima promove potencialização dos efeitos desse peptídeo, o qual também poderia explicar os efeitos benéficos do IECA ⁽⁴⁷⁾. Os efeitos colaterais são comuns a todos os representantes da classe que incluem: hipotensão, angioedema, tosse seca, entre outros. A tosse seca é o efeito colateral mais comum e persistente, provavelmente decorrente do acúmulo de bradicinina ⁽⁴⁷⁾. O Captopril foi o primeiro IECA ativo por via oral. Ele apresenta meia-vida curta com valores situados entre 0,7 a 2,2 horas e grande parte é excretado inalterado na urina ⁽⁴⁸⁾.

Bloqueadores dos Receptores AT1 da Angiotensina II: Por meio de do bloqueio dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA), esta classe antagoniza a ação da angiotensina II. A losartasana, a candesartana, a valsartana são antagonistas dos receptores da AT1 ativos por via oral ⁽⁴²⁾. Essa classe apresenta bom perfil de tolerabilidade. Entre os efeitos colaterais estão tonturas e, raramente, reação de hipersensibilidade cutânea (“rash”) ⁽¹²⁾. Da classe dos BRA II, a Losartana tem sua ação resultante do bloqueio do receptor tipo I (AT1) da AII, resultando em inibição da vasoconstrição e diminuição da síntese de aldosterona ⁽⁴⁷⁾.

O presente estudo tem como objetivo – Avaliar o efeito do diurético ou bloqueador do receptor da angiotensina II sobre a pressão arterial central em

pacientes com pré-hipertensão e hipertensão arterial estágio 1 nos intervalos de 6 e 12 meses.

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo é um braço do Projeto Prever (Prevenção de Eventos Cardiovasculares em Paciente com Pré-Hipertensão e Hipertensão Arterial); prospectivo, randomizado duplo cego, realizado no Ambulatório de Hipertensão do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP, com o propósito de avaliar a ação terapêutica nos períodos de 6 e 12 meses, observando se houve melhora do comportamento da pressão arterial central de pacientes com pré-hipertensão e hipertensão no estágio I.

2.1. CASUÍSTICA

2.1.1 *Características dos pacientes e Aprovação do CEP*

Foram avaliados pacientes derivados do projeto “Prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com pré-hipertensão e hipertensão arterial - Estudo PREVER” (Aprovado pelo CEP – Comitê de Ética em Pesquisa - sob nº 2205/2009), pela Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP. (ver Anexo 1).

2.1.2 *Seleção e acompanhamento clínico dos pacientes*

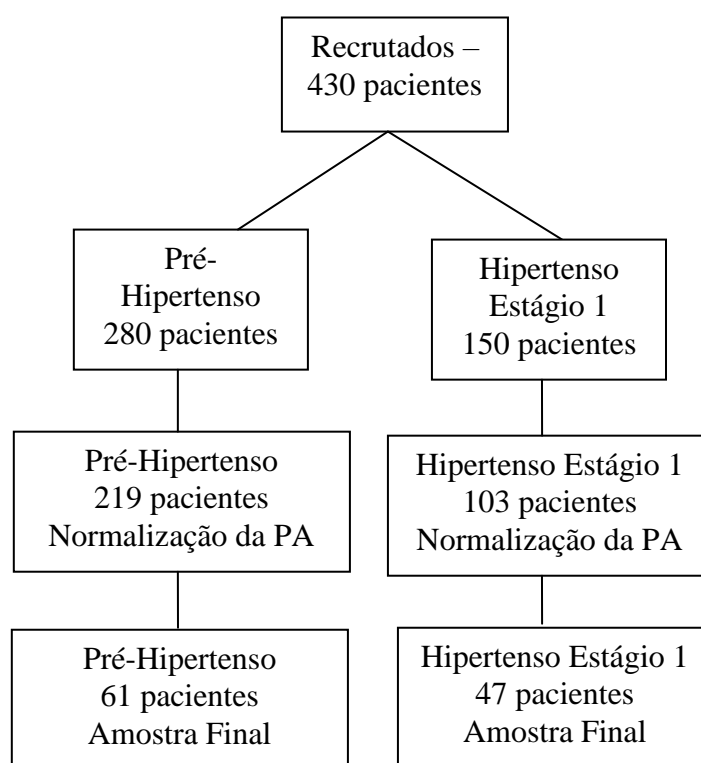
A amostra foi composta de indivíduos adultos, com idade entre 30 a 70 anos – (Pré-Hipertenso) e pacientes entre 40 a 70 anos com diagnóstico de hipertensão no estágio I – (Hipertensos em estágio 1).

Foram estudados, prospectivamente, todos os pacientes que participaram do estudo PREVER que foram atendidos no Ambulatório de Hipertensão, do

Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto/FAMERP, no período de janeiro de 2011 à setembro de 2014.

Todos os participantes deste estudo preencheram um questionário padrão para avaliação e foram extensivamente informados a respeito da natureza do estudo. Assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2),

2.1.3 Fluxograma do Estudo



2.1.4 Critérios de inclusão

O estudo que comporia o Pré – Hipertenso, incluiu 64 participantes, de ambos os sexos; com idade entre 30 e 70 anos e valores de pressão arterial sistólica (máxima) entre 120-139 mmHg ou pressão arterial diastólica (mínima) entre 80-89 mmHg, sem diagnóstico prévio de hipertensão arterial.

O estudo dos pacientes Hipertensos em estágio 1, incluiu 41 participantes, de ambos os sexos, com idade entre 40 e 70 anos e diagnóstico médico de Hipertensão Arterial em Estágio I, ou seja, valores de pressão arterial sistólica (máxima) entre 140-159 mmHg ou pressão arterial diastólica (mínima) entre 90-99 mmHg, com tratamento de 1 anti-hipertensivo apenas.

Para seleção de pacientes foi adotado a diretriz do VII JNC.⁽¹⁴⁾

2.1.5 Critérios de exclusão

Para participar do grupo Pré – Hipertenso, o indivíduo não poderia apresentar qualquer um dos critérios listados a seguir:

Diagnóstico médico de hipertensão arterial ou estar usando medicamentos para tratar hipertensão;

Doença cardiovascular conhecida como: infarto prévio, acidente vascular encefálico (AVE ou derrame), insuficiência cardíaca, manifestações clínicas como angina atual ou prévia, má circulação nas pernas;

Doença crônica que limite sua participação ou expectativa de vida (ex. câncer, entre outras);

Uso crônico de analgésico ou anti-inflamatório (por mais de 30 dias);

Gravidez ou intenção de engravidar nos próximos dois anos;

Participação em outras pesquisas nos últimos seis meses.

Para participar do estudo Hipertensos em estágio 1, o indivíduo não poderia apresentar qualquer um dos critérios listados a seguir:

Diagnóstico médico de hipertensão arterial secundária (causada por outras doenças, por exemplo, doença renal);

Doença cardiovascular conhecida como: infarto prévio, acidente vascular encefálico (AVE ou derrame), insuficiência cardíaca, manifestações clínicas como angina atual ou prévia, má circulação nas pernas;

Doença crônica que limite sua participação ou expectativa de vida (ex. câncer, doença reumática incapacitante (reumatismo), entre outras);

Uso crônico de analgésico ou anti-inflamatório (≥ 30 dias);

Gravidez ou mulheres com perspectiva de engravidar durante o estudo;

- Participação em outras pesquisas nos últimos seis meses.

2.2 MÉTODOS

2.2.1 Coleta de dados clínicos

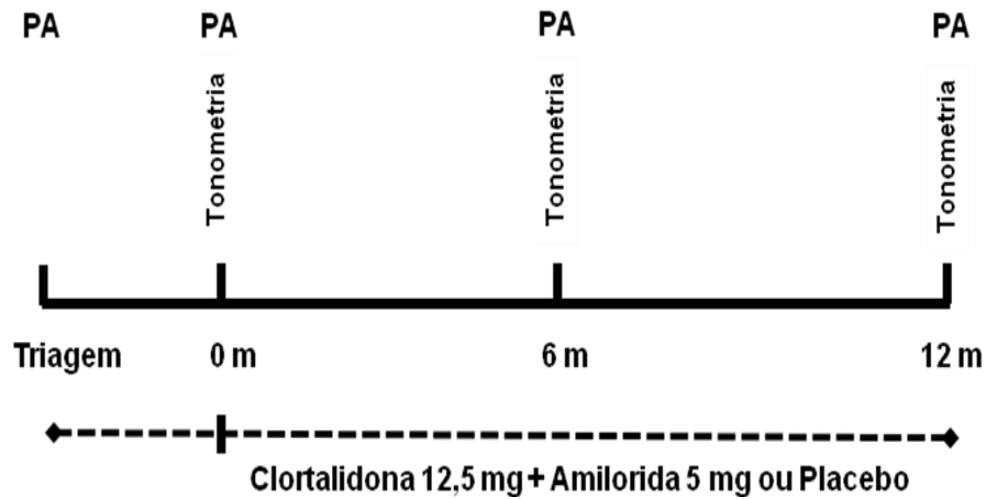
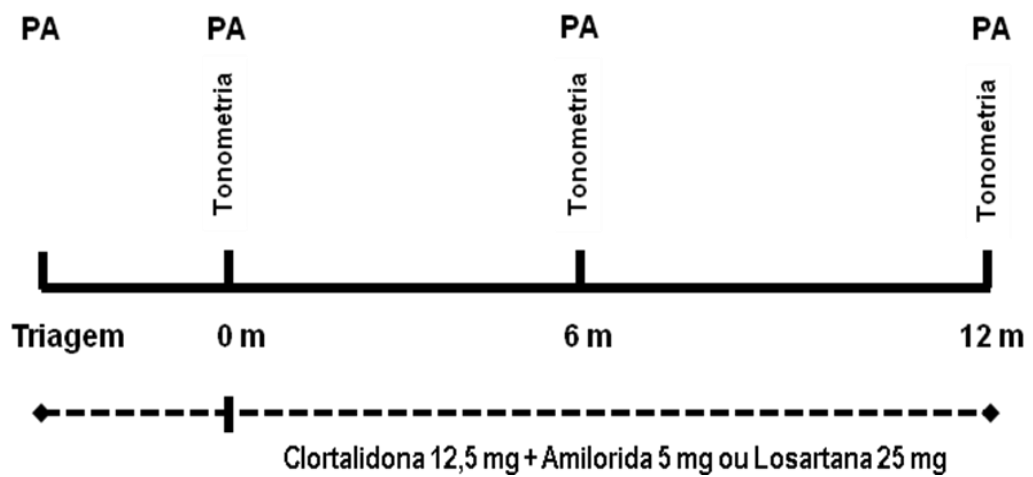
Os dados coletados, foram obtidos a partir de informações registradas no protocolo de avaliação (Anexo 3) e acompanhamento nutricional, contendo: dados de identificação como: nome, sexo, idade, data de nascimento e procedência; valor da média da pressão arterial sistólica e diastólica na primeira consulta e no arrolamento do estudo; medicamentos em uso; circunferência do braço; estilo de vida: tabagismo e etilismo.

Uma vez constatada a permanência do paciente na faixa de pré-hipertensão, foi instituída a fase medicamentosa com a administração de Clortalidona 12,5 mg associado à Amilorida 2,5 mg, em formulação única, uma vez ao dia pela manhã durante seis meses. No final do sexto e décimo segundo (6° e 12° mês), a contar da data de início de dispensação da medicação e concomitante a consulta de encerramento, foi verificado

novamente o comportamento da pressão arterial central e rigidez arterial, a fim de constatar a influência desta modalidade terapêutica na função endotelial.

Iniciado o processo de admissão e orientação sobre a Mudança de Estilo de Vida (MEV) em pacientes hipertensos (estágio I), e ao final, foi realizada a verificação da pressão arterial central e rigidez arterial. Uma vez constatada a não modificação da pressão arterial para níveis considerados normais, o paciente iniciou a fase medicamentosa por um período de seis meses utilizando Clortalidona 12,5 mg associado à Amilorida 2,5 mg versus Losartana 50 mg, pela manhã. Ao final do sexto e décimo segundo (6° e 12° mês), foi realizada novamente a verificação da pressão arterial central e rigidez arterial, no intuito de demonstrar os efeitos dos referidos fármacos nos parâmetros da rigidez arterial AI e PSC.

2.2.2 Desenho do Estudo

Grupo Pré-hipertensos (PHA)**Grupo Hipertensão estágio 1 (HA-1)**

2.2.3 Avaliação Nutricional

2.2.3.1 Avaliação Antropométrica:

Os dados antropométricos coletados e utilizados para a avaliação do estado nutricional foram: peso atual (kg), altura (m), índice de massa corpórea (Kg/m^2), circunferência do braço (cm), circunferência do pescoço, circunferência da cintura, circunferência do quadril e relação cintura/quadril. Estes dados foram analisados pelos protocolos de avaliação nutricional dos pacientes da seguinte forma:

- Peso Atual: mensurado em Quilograma (Kg), obtido por meio de pesagem em balança tipo plataforma, calibrada, sem sapatos e usando roupas de tecidos leves.

- Altura: obtida em metros, com uso da haste da balança tipo plataforma, com o paciente de costas para a haste graduada, encostado na mesma, ereto, sem sapatos, com os calcanhares juntos e olhando para a linha do horizonte.

- Índice de Massa Corpórea (IMC): dado pela razão do peso e o quadrado da estatura e classificado de acordo com a Organização Mundial de Saúde, 1997, como mostra a tabela 3. ⁽⁴⁹⁾.

Tabela 3 – Classificação do Índice de Massa Corporal

IMC (kg/m ²)	Classificação
18,5 – 24,9	Eutrofia
17,5 – 18,5	Desnutrição leve
16,5 – 17,5	Desnutrição moderada
< 16,5	Desnutrição grave
25 – 29,9	Sobrepeso
30 – 34,9	Obesidade grau I
35 – 39,9	Obesidade grau II
≥ 40	Obesidade grau III

Fonte: OMS, 1997

- Circunferência do Braço (CB): obtida em centímetro, com uso de fita métrica inextensível, no ponto médio entre o acrômio e o olecrano do braço não dominante, pendendo paralelo ao tronco.

- Circunferência do Pescoço: obtida em centímetros, com uso de fita métrica inextensível, posição ereta, com a cabeça posicionada no plano horizontal, com a borda superior da fita métrica colocada logo abaixo da proeminência da laringe e aplicada perpendicularmente ao longo do eixo do pescoço.

- Circunferência da Cintura: obtida em centímetros, com uso de fita métrica inextensível, foi medida com o participante em posição ereta, com o mínimo de roupa possível, na distância média entre a última costela flutuante e a crista ilíaca.

- Circunferência do Quadril: obtida em centímetros, com uso de fita métrica inextensível, foi medida com o participante em posição ereta, com o

mínimo de roupa possível, medindo em sua porção mais larga das nádegas a esquerda, e nos grandes trocânteres à direita.

- Relação Cintura/Quadril: é a divisão da medida da cintura pela medida do quadril. A OMS define os índices de $> 1,0$ em homens e $> 0,85$ em mulheres como uma relação decisiva para a síndrome metabólica ⁽¹²⁾.

A Orientação Dietética dada foi baseada na Dieta DASH - *Dietary Approaches to Stop Hypertension* ⁽⁵⁰⁾ - É caracterizada por uma dieta com ênfase em altas quantidades de frutas e legumes (ricos em fibras), baixa ingestão de gorduras saturadas, ingestão diminuída de colesterol, baixo teor de sódio, incluir duas ou três porções de laticínios desnatados ou semidesnatados por dia; preferir os alimentos integrais: como pães, cereais e massas integrais ou de trigo integral; ingerir oleaginosas (castanhas), sementes e grãos, de quatro a cinco porções por semana (uma porção é igual a 1/3 de xícara ou 40 gramas de castanhas, duas colheres de sopa ou 14 gramas de sementes, ou 1/2 xícara de feijões ou ervilhas cozidas e secas), reduzir a adição de gorduras; utilizar margarina light e óleos vegetais insaturados (como azeite, canola e soja); diminuir ou evitar o consumo de doces e bebidas com açúcar e quantidades suficientes de outros alimentos ricos em nutrientes que têm minerais e obtenha-se um efeito de redução da pressão arterial, tais como potássio, de cálcio, e magnésio ^(51,52,53,54).

Os ensaios clínicos para avaliar o efeito da dieta sobre a hipertensão demonstraram que significativas reduções na pressão arterial sistólica e diastólica pode ser alcançada dentro de tão pouco tempo como 2 semanas e sustentada por até 18 meses ^(52,53,54). Em vários estudos, a adesão ao DASH

ou Dieta DASH semelhante resultou em reduções sustentadas na pressão arterial e outros benefícios para a saúde cardiovascular ^(55,56,57).

2.2.4 Coleta de dados bioquímicos

Glicemia em jejum e hemoglobina glicosilada: Foram coletadas amostras de sangue venoso de indivíduos em jejum para dosagem dos níveis séricos de glicemia e porcentagem de hemoglobina glicosilada.

Perfil lipídico: Os indivíduos foram submetidos à coleta de sangue periférico para análise do perfil lipídico e bioquímico. Os níveis séricos de triglicérides (TG), colesterol total (CT) e a fração do colesterol de alta densidade (HDLc) foram determinados por métodos colorimétricos enzimáticos padronizados ^(58,59,60). Os níveis da fração do colesterol de baixa densidade (LDLc) foram calculados pela fórmula de Friedewald ⁽⁶¹⁾ $LDLc \text{ (mg/dL)} = CT - (HDLc + TG/5)$, exceto para valores de TG acima de 400 mg/dL quando não foram calculados os valores para LDLc.

Foram realizadas também dosagens séricas de glicemia, microalbuminúria, hemoglobina glicada, potássio sérico, ácido úrico e a avaliação da função renal foram realizados por meio de da dosagem sanguínea de creatinina a partir da amostra coletada previamente e cálculo da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ⁽⁶²⁾.

2.2.5 Medida da pressão arterial

Nos dois grupos do estudo foram verificadas a pressão arterial periférica sistólica e diastólica por meio do aparelho oscilométrico de Pressão Microlife (3AC1-1 Widnau – Suíça), validado pela *European Society Hypertension* (ESH), com braçadeiras apropriadas ao tamanho do braço, com o indivíduo na posição sentada, após 10 minutos de repouso, braço direito apoiada ao nível do coração, foi colocado a braçadeira do aparelho cerca de 3cm acima da fossa antecubital, centralizando a bolsa de borracha sobre a artéria umeral, obedecendo as regras de verificação da pressão arterial

Foi adotado como PA o valor pressórico médio, nunca havendo diferença maior que 4 mmHg entre as medidas.

2.2.6 Medida da Pressão Central

A verificação da rigidez arterial foi realizada por meio de técnica não-invasiva denominada tonometria de aplanção, ao qual, expressa o *Augmentation Index* e a pressão sistólica central.

Para análise do *Augmentation Index* (Ai) por tonometria de aplanção da artéria radial, foi utilizado o tonômetro HEM-9000AI da marca ONROM, Fox Milne, Milton Keynes MK 15 0DG, United Kingdom, calibração realizada pela empresa produtora.

O paciente chegando ao consultório deveria ter obedecido a um período de jejum de pelo menos quatro horas (não devendo ter ingerido bebida alcoólica ou qualquer tipo de estimulante, como café, nem ter fumado nas

horas que antecederam ao exame). Também deveria estar com a bexiga vazia e colocada em ambiente tranquilo, confortável, submetido a repouso de cinco minutos ⁽¹²⁾.

A análise da rigidez arterial foi realizada simultaneamente com a verificação da pressão arterial, utilizando-se para essa finalidade um equipamento validado. Para iniciar o procedimento fez-se necessário que se obtenha a estabilidade na pressão arterial e, para isso, esta deveria ser medida duas vezes. A diferença entre essas duas verificações não poderia ser superior a 10 mmHg. Uma vez obtida à estabilidade pressórica, inicia-se a leitura do Ai 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. A pressão arterial foi também avaliada por três vezes. Para o exame ser considerado de qualidade, o desvio padrão de cada leitura não foi superior a 10%. Valores “normais” do Ai foram considerados os situados abaixo de 100%. Quanto mais elástica a artéria, mais baixos foram os valores percentuais do Aix ⁽⁶³⁾.



Figura 1: (a) Posicionamento do manguito de pressão; (b) Localização da artéria radial; (c) Posicionamento do transdutor sobre a artéria radial; (d) Tonometria de aplanação da artéria radial.

2.2.7 Análise Estatística

Foi realizada análise descritiva das variáveis quantitativas com apresentação de valores médios e desvios-padrão. Para comparar o comportamento da pressão arterial central nos pacientes pré-hipertensos e hipertensos estágio 1, nas fases basal, 6 meses e 12 meses foi aplicado o teste ANOVA com correção de Dunnett para a análise das variáveis quantitativas em ambos grupos, foi utilizado teste t não pareado, e os testes de qui-quadrado e de proporções para as variáveis qualitativas. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa *Sigma-Stat Statistical Software* e *Graph-Pad In Stat* versão 5.0. O tamanho da amostra foi estimado com base em um poder de teste de 80% e nível de significância $P < 0,05$.

3. RESULTADOS

3.1 Dados Demográficos Antropométricos E Clínicos

Foram avaliados 60 pacientes do grupo dos pré – hipertensos e 41 pacientes do grupo hipertensos em estágio 1; a média de idade dos participantes foi de $52,33 \pm 9,01$ anos para os pré-hipertensos (entre 30 a 70 anos) e $54 \pm 8,2$ anos para os hipertensos em estágio 1 (entre 40 a 70 anos). No grupo dos pré-hipertenso (PHA), 18 (30%) eram do sexo feminino e 42 (70%) do sexo masculino; já no grupo de hipertensão estágio 1 (HA-1), 18 (43,9%) pacientes eram do sexo feminino e 23 (56,1%) do sexo masculino. Houve predomínio do sexo masculino em ambos os grupos com maior percentual de homens no grupo PHA, mas com relação à idade, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos: PHA e HA-1 ($P < 0,05$).

Também houve diferença estatisticamente significativa para o índice de massa corporal (IMC) sendo os índices maiores no grupo HA-1 em comparação ao grupo PHA. A tabela 4 mostra as características demográficas e antropométricas dos grupos estudados.

Tabela 4: Características demográficas e antropométricas dos grupos

	PHA	HA-1
Idade (a)	52,33 ± 9,01	54,0 ± 8,2*
Sexo: F/M	70% / 46%	54% / 50%*
Altura (m)	1,67 ± 0,08	1,70 ± 0,96
Peso (Kg)	81,52 ± 14,45	80,0 ± 17,0
IMC (kg/m²)	29,32 ± 4,17	30,0 ± 7,10*
N	60	41

Os valores são expressos em média ± DP.

* $P < 0,0001$. N = número de indivíduos; PHA = pré-hipertensão; HA-1 = hipertensão arterial estágio 1; IMC = índice de massa corporal; M = masculino; F = feminino.

Em relação ao uso de medicamentos não anti-hipertensivos de uso contínuo, 19 (31,7%) dos participantes do grupo de PHA fazem uso, em contrapartida 41 (68,3%) relatam não usar medicamentos diariamente, já no grupo HA-1 19 (46,3%) fazem uso contínuo de algum tipo de medicação e 22 (48,7%) não utilizam nenhuma medicação.

Sabe-se que o diabetes melito é doença crônica frequentemente associada a HA. Neste estudo o grupo PHA apresentava 2 indivíduos diabéticos (3,2%) e 58 não diabéticos (96,7%). O grupo de HA-1 mostrou que somente 10 pacientes eram diabéticos (24,4%) e 31 não apresentavam diabetes (75,6%).

A tabela 5 mostra os hábitos de vida dos grupos estudados, onde a prática de atividade física é considerada elevada tanto no PHA como no HA-1,

há também predominância no uso de bebida alcoólica em ambos os grupos, sendo esta considerada fator de risco cardiovascular.

Tabela 5: Hábitos de vida dos participantes dos grupos Pré-hipertenso e Hipertenso estágio 1.

	PHA		HA1	
	Sim	Não	Sim	Não
Atividade Física	43 (71,6%)	17 (28,4%)	35 (85,4%)	6 (14,6%)
Tabagismo	09 (15%)	51 (85%)	11 (26,8%)	30 (71,2%)
Bebida Alcoólica	45 (70,3%)	19 (29,7%)	28 (68,3%)	13 (31,7%)
N	60		41	

Em relação aos componentes da relação cintura/quadril do grupo de PHA, não houve alterações durante todo o tratamento, a média e o desvio padrão da circunferência da cintura inicial foi de $94,38 \pm 9,78$, em seis meses de tratamento $93,87 \pm 9,50$ e aos doze meses de tratamento teve sua média $94,72 \pm 9,78$. A circunferência do quadril se comportou da mesma maneira sem significância entre os períodos de tratamento, sendo a média e o desvio padrão inicial de $104 \pm 9,06$, com seis meses $104,70 \pm 8,83$ e as doze meses $104,35 \pm 9,26$. A relação cintura/quadril também não mostrou diferença estatística significativa sendo a média e o desvio padrão no tratamento inicial de $0,91 \pm 0,07$, com seis meses $0,90 \pm 0,07$ e com doze meses de tratamento $0,91 \pm 0,07$.

Em equivalência aos componentes da relação cintura/quadril do grupo de HA-1, também teve resultados semelhantes, sem significância estatística, quando comparado ao grupo de PHA, não houve alterações durante todo o tratamento, a média e o desvio padrão da circunferência da cintura inicial foi de $96,20 \pm 11,94$, com seis meses de tratamento $95,30 \pm 13,13$ e aos doze meses de tratamento teve sua média $94,62 \pm 12,40$. A circunferência do quadril se comportou da mesma maneira sem significância entre os períodos de tratamento, sendo a média e o desvio padrão inicial de $103,61 \pm 8,27$, com seis meses $103,18 \pm 9,51$ e as doze meses $103,40 \pm 9,08$. A relação cintura/quadril também não mostrou diferença estatística significativa sendo a média e o desvio padrão no tratamento inicial de $0,93 \pm 0,08$, com seis meses $0,920 \pm 0,08$ e com doze meses de tratamento $0,91 \pm 0,08$.

3.2 Dados Bioquímicos

As características clínicas dos valores bioquímicos dos dois grupos estudados: PHA e HA-1 estão descritos na Tabela 6.

Os níveis de glicemia e a concentração de hemoglobina glicada se mostraram superiores estatisticamente no grupo de HA-1 em comparação ao grupo PHA. As concentrações plasmáticas de colesterol total, LDL colesterol e triglicérides foram superiores no grupo de HA-1 em comparação ao grupo PHA com diferença estatisticamente significativa. Enquanto HDL colesterol foi maior no grupo PHA. ($P < 0,05$).

Os valores de creatinina sérica encontram-se dentro da faixa de normalidade nos dois grupos estudados.

A taxa de filtração glomerular estimada (TFG - e) evidenciou valores dentro da normalidade no grupo PHA. A concentração plasmática de potássio plasmático foi superior no grupo HA-1 e a excreção de microalbumina urinária encontrava-se superior no grupo HA-1 com diferença estatisticamente significativa.

Tabela 6: Características clínicas basais dos valores bioquímicos dos grupos estudados.

	PHA	HA-1
Glicemia (mg/dL)	90,28 ± 13,30	112,21 ± 52,43*
Hemoglobina Glicada (mg/dL)	5,34 ± 0,44	5,82 ± 1,57*
Colesterol total (mg/dL)	198,90 ± 35,58	204,46 ± 40,75*
LDL colesterol (mg/dL)	125,0 ± 34,70	122,59 ± 29,83*
HDL colesterol (mg/dL)	46,48 ± 9,27	49,34 ± 10,25
Triglicérides (mg/dL)	148,80 ± 119,80	197,37 ± 233,86*
Creatinina (mg/dL)	0,87 ± 0,20	0,86 ± 0,20
TFGe (MDRD)	98,35 ± 31,55	91,85 ± 21,23*
Microalbuminúria mg/24h	6,36 ± 2,99	8,93 ± 7,39*
Potássio (mEq/L)	4,59 ± 0,70	4,47 ± 0,68*
Ácido Úrico (mg/dL)	6,38 ± 5,48	5,79 ± 1,70
N	60	41

Os valores são expressos em média ± DP.

* $P < 0,05$

N= número de indivíduos; LDLc = fração do colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDLc= fração do colesterol de lipoproteína de alta densidade. TFGe = Taxa de filtração glomerular estimada

3.3 Dados Pressóricos

As características hemodinâmicas do estudo, revelaram que os valores médios da fase inicial do estudo da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) foram $125,8 \text{ mmHg} \pm 5,93$ e $72,11 \text{ mmHg} \pm 7,28$, respectivamente no grupo PHA. Já os valores médios da fase inicial do estudo da PAS e PAD foram $139,0 \pm 7,41$ e $89,76 \pm 6,59$, respectivamente para o grupo HA1.

A média e desvios padrão dos valores de PAS, PAD, pressão arterial média (PAM) e pressão de pulso (PP) nos grupos PHA e HA-1 aferidos durante as diferentes fases de seguimento ambulatorial (inicial, seis meses e doze meses) estão sumarizados na Tabela 7.

Tabela 7: Características hemodinâmicas dos grupos

PHA			
	Inicial	6 meses	12 meses
PAS (mmHg)	125,80±5,93	121,4±8,79	121,5±8,69
PAD (mmHg)	80,71±5,49	78,33±7,17	78,49±6,89
PAM (mmHg)	95,57±4,41	92,69±6,85	92,81±6,76
PP (mmHg)	44,58 ±7,45	43,07±7,63	42,96±7,06
FC (bpm)	73,36±11,55	74,44±11,31	73,20±11,22
N	60	57	57

HA-1			
	Inicial	6 meses	12 meses
PAS (mmHg)	139,0 ± 7,41*	128,1±12,55	126,48±6,96
PAD (mmHg)	89,76 ± 6,59*	82,37±8,56	82,33±8,90
PAM (mmHg)	106,5 ± 4,94*	97,60±8,83	97,01±7,02
PP (mmHg)	50,15 ± 9,86	45,71±10,22	44,05±9,39
FC (bpm)	74,15 ± 12,02	74,15±12,02	75,0±13,31
N	41	39	39

Os valores são expressos em média ± DP.

* $P < 0,0001$

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; PP = pressão de pulso; FC = frequência cardíaca.

3.4 Dados Da Pressão Central

Os valores da pressão sistólica central e do Augmentation Index (Ai75) corrigidos para frequência cardíaca, a média e os desvio padrão encontrados nos

dois grupos estudados (PHA e HA-1) estão sumarizados na Tabela 8. A pressão sistólica central teve sua redução após 12 meses de tratamento, de forma significativa estatisticamente no grupo de PHA e no grupo dos HA-1 a pressão sistólica central reduziu a partir do sexto mês de tratamento, com significância estatística.

Tabela 8. Valores de pressão sistólica central (PSC) e *Augmentation Index* (Ai75) com correção para frequência cardíaca média de 75 bpm nos grupos PHA e HA-1

		PHA		
Fase	mmHg	Média	DP	IC 95%
Inicial	PSC	107,90	12,43	104,70 - 111,10
	Ai 75	79,70	15,18	75,78 - 83,62
6m	PSC	107,70	12,12	104,50 - 110,90
	Ai 75	79,95	13,92	76,25 - 83,64
12m	PSC	72,31*	13,99	68,49 - 76,13
	Ai 75	65,67*	10,75	62,74 - 68,61

		HA-1		
Fase	mmHg	Média	DP	IC 95%
Inicial	PSC	124,1	16,75	118,80 - 129,30
	Ai 75	87,99	10,74	84,60 - 91,38
6m	PSC	115,9*	13,77	111,50 - 120,40
	Ai 75	84,64*	9,49	81,56 - 87,72
12m	PSC	116,1*	14,33	111,40 - 120,60
	Ai 75	86,63*	12,04	80,73 - 88,54

Os valores são expressos em média \pm DP.

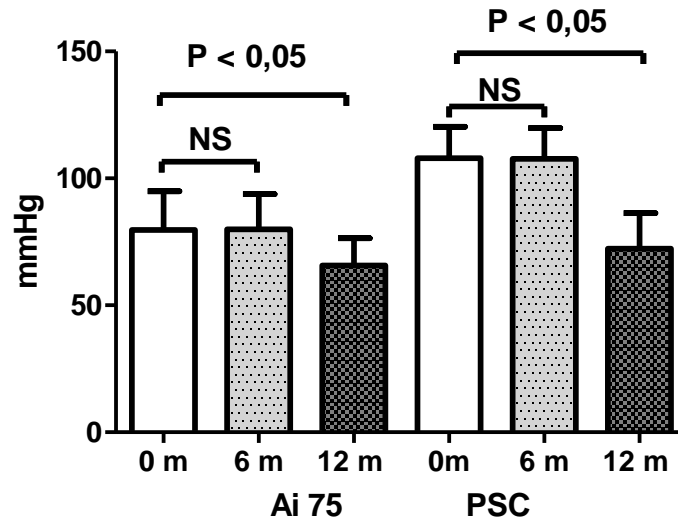
* $P < 0,0001$

PSC = pressão sistólica central; IC = intervalo de confiança.

A comparação dos resultados da mensuração da pressão sistólica central, durante a fase inicial, seis meses e doze meses após tratamento ativo observados nos dois grupos (PHA e HA-1) são apresentados na Figura 2, que revela que o tratamento após 12 meses com tratamento ativo de Clortalidona 12,5mg + Amilorida 2,5mg ou Placebo, reduziu estatisticamente significativa ($P<0,05$) os valores de pressão sistólica central e o AI 75 em indivíduos pré-hipertenso.

O grupo HA-1 tratado com Losartana 50 mg ou Clortalidona 12,5 mg/dia adicionado de Amilorida 2,5 mg/dia não mostrou modificação significativa do AI75 quando comparadas as fases inicial, seis meses e doze meses de tratamento. Entretanto, houve redução estatisticamente significativa da pressão sistólica central após seis e doze meses de tratamento anti-hipertensivo ativo com Clortalidona 12,5 mg + Amilorida 5 mg/día ou Losartana 25 mg/dia, quando comparado ao período inicial. A figura 2 mostra esta redução.

Augmentation Index 75 (Ai75) e Pressão sistólica central (PSC) em Pré-Hipertensos tratados com Clortalidona + Amilorida ou Placebo



Augmentation Index 75 (Ai75) e Pressão sistólica central (PSC) em Hipertensos Estágio-1 tratados com Clortalidona + Amilorida ou Losartana

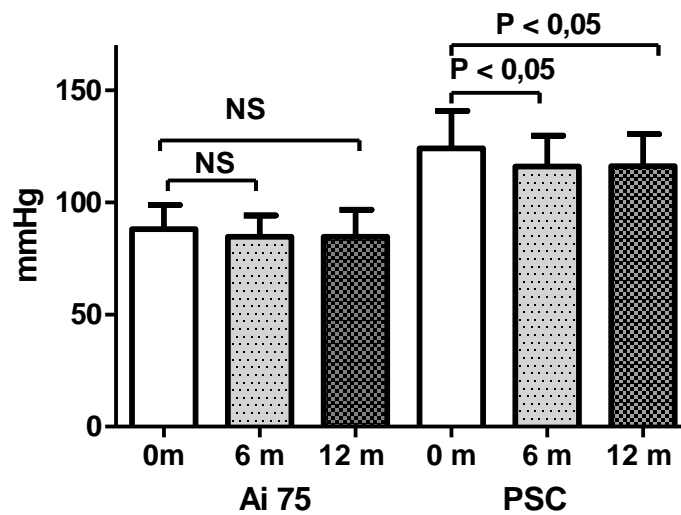


Figura 2: Resultados da avaliação da pressão sistólica central e Ai 75 nos grupos PHA e HA1.

4. DISCUSSÃO

A pressão sistólica central é um importante preditor de risco cardiovascular, as propriedades arteriais que determinam os valores de pressão sistólica central e a amplificação da pressão arterial periférica são modulados pela idade, fatores de risco cardiovasculares, fármacos e substâncias vasoativas. Evidências recentes sugerem que os fármacos anti-hipertensivos podem afetar as pressões periférica e central diferencialmente e alterar essa amplificação da pressão periférica ⁽⁶⁴⁾.

A pré-hipertensão é definida quando a pressão arterial sistólica é superior a 120 mm Hg e inferior a 139 mmHg e / ou a pressão arterial diastólica é superior a 80 mm Hg e inferior a 89 mmHg 80-89 mmHg. É também denominada como sendo, uma "zona de perigo" para posterior desenvolvimento da hipertensão, estando também associada com um aumento da incidência de doenças cardiovasculares e de mortalidade cardiovascular. Neste trabalho foi discutida a associação entre a pressão sistólica central e pré-hipertensão, e a associação entre a pressão sistólica central e hipertensão estágio 1. Vários estudos prospectivos demonstraram que a rigidez arterial aumentada e a elevação da pressão sistólica central são fatores de risco para o desenvolvimento posterior da hipertensão arterial em indivíduos com pré-hipertensão. Todavia, a persistência da pré-hipertensão acelera o aumento da rigidez arterial relacionada a idade ⁽⁶⁵⁾.

Recentemente, alguns autores evidenciaram que a pressão sistólica central obtida na raiz da aorta está mais fortemente relacionada a doenças cardiovasculares do que os valores obtidos por meio da pressão arterial periférica ⁽⁶⁶⁾. Entre os elementos da pressão arterial, tanto central quanto periférica, a

pressão de pulso tem se demonstrado preditor independente de eventos cardiovasculares ^(67,68). Benetos et al (1997) ⁽⁶⁹⁾, desde esta época já averiguaram que o papel da pressão de pulso (PP) seria determinante na mortalidade cardiovascular e em seu estudo comprovou que valores superiores a 65mmHg foram acompanhadas por aumento do risco coronariano, entretanto, mesmo com os valores absolutos de pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) dentro dos limites de normalidade ^(70,71,72). A PP reflete a complexa interação existente entre a fração de ejeção e às propriedades hemodinâmicas das grandes artérias ⁽⁷³⁾. Quando elevada, a PP indica rigidez da parede arterial, com consequente aumento da velocidade da onda de pulso, especialmente em indivíduos idosos ⁽⁷⁴⁾. Com o envelhecimento da população há uma crescente elevação da PAS, conseqüentemente, maior aumento na PAS em relação à PAD. Estudos demonstram que a PAS continua se elevando mesmo depois dos 60 anos de idade, enquanto a PAD tende a se sustentar constante ou baixar após a quinta ou a sexta décadas de vida ^(75,76). De tal modo, a PP aumenta com o avanço da idade, em função de várias modificações estruturais dos diferentes componentes da parede arterial, levando a redução da complacência dos grandes vasos arteriais como consequência da diminuição das fibras elásticas e aumento no teor de íons cálcio e fibras colágenas ⁽⁷⁷⁾. A PP está estreitamente correlacionada com a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) ⁽⁷⁸⁾ aumento da espessura da camada íntima média das artérias ⁽⁷⁹⁾ e constitui preditor independente de risco cardiovascular, superando a pressão de pulso periférica.

A redução da pressão sistólica central com Losartana e Amilorida após seis e doze meses de tratamento em pacientes HA-1 comprova a premissa de que é

raramente alcançada a redução da pressão sistólica central em um único fármaco, e o tratamento de combinação com dois ou mais fármacos é muitas vezes necessário em pacientes com hipertensão ⁽⁸⁰⁾.

Os resultados da mensuração do *Augmentation Index 75* (corrigida para FC), no grupo de HA-1 não apresentaram diferença estatisticamente significante; já a redução foi estatisticamente significante da pressão sistólica central e do *Augmentation Index 75* (corrigida para FC) após doze meses de tratamento farmacológico em pacientes PHA.

Nossos resultados corroboram a importância da intervenção farmacológica precoce em hipertensos estágio - 1, porque além de reduzir os valores pressóricos periféricos a prescrição de Clortalidona + Amilorida ou Losartana em baixas doses mostrou um efeito benéfico após seis meses de início da intervenção terapêutica contrastando com efeito tardio, após doze meses de tratamento, alcançado em pré-hipertensos que receberam Clortalidona + Amilorida a despeito da redução efetiva da pressão arterial periférica.

Algumas hipóteses podem ser suscitadas, a primeira seria a ausência de diferença significante, entre a fase inicial e seis meses de tratamento farmacológico no grupo PHA seria consequência da insignificante redução da pressão arterial média alcançada com uso de um diurético tiazídico associado à Amilorida ou placebo, nesse grupo de pacientes. Os resultados do estudo CAFE ⁽⁷⁹⁾ corroboram nossos resultados, nesse estudo os autores demonstraram que o grupo com tratamento ativo que usou diurético tiazídico e Atenolol teve menor redução da pressão central que o grupo tratado com inibidor da enzima conversora da angiotensina, achado de importante relevância clínica e base da atual orientação

de novos marcadores de orientação para o tratamento da hipertensão arterial e redução do risco cardiovascular. Com relação ao grupo de hipertensos estágio 1, o tratamento anti-hipertensivo com diurético tiazídico associado a Amilorida ou Losartana não modificou o *Augmentation Index*, marcador do comportamento hemodinâmico da pressão arterial central corrigida para frequência cardíaca. Entretanto, a análise dos valores de PAS, PAD e PSC foram reduzidos com o tratamento ativo, desta forma não favorecem a redução da amplificação da onda de pressão central e reduzem a pressão sistólica central.

Shimizu e colaboradores enfatizam a importância da utilização da pressão arterial média como avaliação coadjuvante da terapia anti-hipertensiva. Os autores demonstraram associação entre redução da pressão sistólica central e diminuição da excreção urinária de albumina (marcador de disfunção endotelial) e dos índices de massa de ventrículo (lesão em órgão alvo) em hipertensos tratados com anti-hipertensivos ⁽⁸⁰⁾.

A relevância e o potencial clínico desse método residem na importância que assume a diferença encontrada entre a pressão sistólica central e pressão arterial periférica braquial em todas as faixas etárias como demonstrado por McEniery e colaboradores no estudo *Anglo-Cardiff Collaborative Trial II* ⁽⁸¹⁾. Além disso, os autores relataram em recente publicação que após estratificação de indivíduos em categorias de pré-hipertensão e hipertensão estágio 1 utilizando apenas valores de pressão arterial periférica braquial observaram que os valores de pressão arterial sistólica central em indivíduos pré-hipertensos foram semelhantes a dos hipertensos estágio 1 em setenta por cento das vezes, conferindo a esse grupo um risco cardiovascular semelhante aos observados em hipertensão estágio 1 com

implicações clínicas que reforçam a necessidade de mensurar a pressão sistólica central inclusive em indivíduos com valores normais de pressão arterial periférica braquial ⁽⁸²⁾.

Adicionalmente não podemos excluir a influência da terapia anti-hipertensiva sobre o comportamento da pressão sistólica central no grupo de pacientes hipertensos estágio 1. Entretanto, novas perspectivas de avaliação estrutural e hemodinâmica funcional são necessárias para confirmar os achados apresentados.

5. CONCLUSÃO

Este estudo concluiu que o tratamento ativo com Clortalidona + Amilorida ou Losartana em baixas doses reduz a pressão central em adultos com hipertensão em estágio 1 a partir do sexto mês de tratamento ativo. Em contrapartida indivíduos pré-hipertensos apresentaram diminuição da pressão sistólica central e do *Augmentation Index 75* apenas após, doze meses de tratamento com Clortalidona ou Placebo. Entretanto, esse grupo de indivíduos deve ser ressaltado como um importante alvo na prevenção, detecção e intervenção precoce para modificação da história natural das doenças cardiovasculares.

Estudos como este podem favorecer o tratamento e controle da pressão arterial tanto sistólica e diastólica braquial como sistólica central, sempre com a premissa de prevenir os eventos cardiovasculares e dar suporte para qualidade de vida do paciente.

6. REFERÊNCIAS

1. BRANDÃO, A. A; AMODEO, C; NOBRE, F. **Hipertensão**. 2012. p. 560
2. DOCUMENTO DO BANCO MUNDIAL. Enfrentando o desafio das doenças não-transmissíveis no Brasil. **Relatório No 32576- BR**. 15 de novembro de 2005.
3. WILLIAMS B. The year in hypertension. **JACC**. 2010; 55(1): 66–73.
4. CHUNG JW. et al. Reference values for the augmentation index and pulse pressure in apparently healthy Korean subjects. **Korean Circ J**. 2010, 40:165-171.
5. WASSERTHEURER S. et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: Comparasion with common tonometric method. **Journal of Human Hypertension**. 2010; 24:498-504.
6. GATZKA CD, et al. For the ANBP2 Investigators. Correction of carotid augmentation index for heart rate in elderly essential hypertensives. **Am J Hypertens**. 2001, 14:573-577.
7. VIGITEL BRASIL 2012. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção de Saúde. – Brasília: **Ministério da Saúde**, 2013.
8. DATASUS. 2012
Disponível.:<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2012/matriz.htm>. Acesso em: 21 de agosto de 2015.

-
9. PEREIRA, M. et al. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. **J Hypertens**, 2009. 27(5): p. 963-75.
 10. JOFFRES, M., et al., Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. **BMJ Open**, 2013. 3(8): p. e003423.
 11. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. **Lancet**. 2005; 365:217–223
 12. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Brazilian Guidelines on Hypertension. **Arq Bras Cardiol**. 2010; 95:1-51.
 13. THOM S.M, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. **Circulation**. 2006, 113:1213 - 1225.
 14. MAYET J, HUGHES A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. **Heart**. 2003, 89:1104-1109.
 15. CHOBANIAN, A.V., et al., Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, 2003. 42(6): p. 1206-52.
 16. MENDONÇA MI. et al. Velocidade de Onda de Pulso e Estratificação do Risco Cardiovascular. **Rev Port Cardiol**. 2009. 28:155-171.

-
17. LAURENT S, BOUTOUYRIE P. Arterial Stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? **J Nephrol.** 2007; 20:S45-S50.
18. ZOUNGAS S; ASMAR R.P. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.** 2007; 34:647-651.
19. DUANPING L. et al. Arterial stiffness and the development of hypertension: The ARIC study. **Hypertension.** 1999; 34:201-206.
20. NICOLAU. J. C; et al. Condutas práticas em Cardiologia. In: PEDROSA. R. P; DRAGER. L. F. **Hipertensão arterial sistêmica: diagnóstico e classificação.** Manole. São Paulo. 2010. p, 3-8.
21. DURIER S; et al. Physiological genomics of human arteries: quantitative relationship between gene expression and arterial stiffness. **Circulation.** 2003. 108:1845-1851.
22. CIMADON, M., GEREMIA, R. E PELLANDA, C. Dietary Habits and Risk Factors for Atherosclerosis in Students from Bento Gonçalves. **Arq Bras Cardiol,** 2010, pp. 166-172.
23. ULBRICH. A.Z; et al. Associação do estado nutricional com a hipertensão arterial de adultos. **Motriz,** Rio Claro, v.17, n.3, p.424-430, jul./set. 2011.
24. V DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.** 2006. Fev: 1–48.
25. MACHADO. A.D; et al. Estado Nutricional e Consumo Alimentar de Hipertensos e Diabéticos em uma Unidade de Saúde/Várzea Grande/MT. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde.** v.02, nº. 01, 2011. p. 305-317.

-
26. LAURENT, E; BRIET, M; BOUTOUYRIE. P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality Trials in Hypertension. **Hypertension**. 2009. 54:388-392.
27. GARCIA. V. C. Relação entre estado nutricional da vitamina D e pressão arterial em adultos residentes na cidade de São Paulo. **Universidade de São Paulo**. Dissertação de Mestrado. 2011.
28. ENGBERINK, M. et al. Dairy Intake, Blood Pressure, and Incident Hypertension in a General Dutch Population. **The Journal of Nutrition** **Nutritional Epidemiology**, 139, 2009. p. 582 – 587.
29. AL-SOLAIMAN, Y. et al. DASH Lowers Blood Pressure in Obese Hypertensives Beyond Potassium, Magnesium and Fiber. **J Hum Hypertens**. 24, 2010. p. 237-246.
30. NOWSON, C., MORGAN, T. GIBBONS, C. Decreasing Dietary Sodium While Following a Self-Selected Potassium-Rich Diet Reduces Blood Pressure. **Journal Nutrition**. 133, 2003. p. 4118–4123.
31. GUPTA, R. E GUPTHA, S. Strategies for initial management of hypertension. **The Indian Journal of Medical Research**. 132, 2010. p. 531 – 542.
32. WHO. Promoting fruit and vegetable consumption around the World. **World Health Organization**. 2004.
33. PENELA. F. A. M. Relação entre hábitos alimentares, estilo de vida e factores de risco de desenvolvimento de hipertensão arterial nos alunos da Universidade Atlântica. **Universidade Atlântica**. 2011.
34. LONDON GM. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. **Neprhol Dial Transplant**. 2010; 25:3815-3823.

-
35. MOTA-GOMES MA, et al. Augmentation index – novo preditor de risco cardiovascular. **Rev Bras Hipertens**. 2006;13(1):63-4.
36. SAVICA, V., BELLINGHERI, G. E KOPPLE, J. The Effect of Nutrition on Blood Pressure. **The Annual Review of Nutrition**. 2010, pp. 365-401.
37. WRIGHT, J. E.; WILLIS, G. J.; EDWARDS, M. S. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcome in high-risk hypertensive patients to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). **Jama**, Houston, v. 288, n. 23, 2003. p.2981-2196.
38. SHAH, S.U; ANJUM, S; LITTLER, W.A. Use of diuretics in cardiovascular disease: (2) hypertension. **Postgrad Med J**, v. 80, n. 2, 2004. p. 271-276.
39. SENDON, J. L. et al. Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers. **European Heart Journal**. Madrid, 2004. p. 1341-1362.
40. STAFYLAS, P. C; SARAFIDIS, P. A. Carvedilol in hypertension treatment. **Vasc Health Risk Mana**, 2008. p. 23-30.
41. HELFAND, M; PETERSON, K; DANA, T. **Drug class review on beta adrenergic blockers**. 2007.
42. NIGRO, D; FORTES, Z. B. Efeitos farmacológicos dos diuréticos e dos bloqueadores dos canais de cálcio. **Rev Bras Hipertens**.v.12, n.2, 2005. p.103-107.
43. RANG, H.P. **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
44. TOAL, C. B; MEREDITH, P. A; ELLIOTT, H. L. Long-acting dihydropyridine calcium-channel blockers and sympathetic nervous system activity in

- hypertension: A literature review comparing amlodipine and nifedipine GITS. **Bloos Press. Glasgow**, v.21, n. 1, 2012. p. 3-10.
45. BOMBIG, M. T. N; PÓVOA, R. Interactions and associations of drugs in antihypertensive treatment – Calcium channel blockers. **Rev Bras Hipertens**. v. 16, n. 4, 2009. p. 226-230.
46. HERNÁNDEZ, R.H. et al. Comparative effects of amlodipine and nifedipine GITS During treatment and after missing two doses. **Blood Press Monit**, v. 6, n. 1, 2001. Fev. p. 47- 57.
47. RIBEIRO, W; MUSCARÁ, M. N. Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas da angiotensina II em humanos. **Rev Bras Hipertens**. v. 8, 2001. p. 114-124.
48. KOROLKOVAS, A; FRANÇA, F. F. de A. C; CUNHA, B. C. de A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. 17. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
49. WHO- World Health Organization. **Obesity**: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 1997.
50. TROYER. L.J; RACINE, E.F; NGUGI, E; MCAULEY. W.J. The effect of home-delivered Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) meals on the diets of older adults with cardiovascular disease. **Am J Clin Nutr** 2010;91:1204–12.
51. ELMER, P.J; OBARZANEK, E; VOLLMER, W.M, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. **Ann InternMed** 2006;144: 485–95.

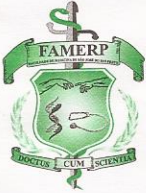
-
52. APPEL, L.J; MOORE, T.J; OBARZANEK, E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. **N Engl J Med** 1997;336:1117–24.
53. SACKS, F.M; SVETKEY, L.P, VOLLMER, W.M, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. **N Engl J Med** 2001;344:3.
54. ARD, J.D; COFFMAN; C.J, LIN, P.H; SVETKEY, L.P. One-year follow-up study of blood pressure and dietary patterns in dietary approaches to stop hypertension (DASH)-sodium participants. **Am J Hypertens** 2004;17:1156–62.
55. LEVITAN, E.B; WOLK, A; MITTLEMAN, M.A. Consistency with the DASH diet and incidence of heart failure. **Arch Intern Med** 2009;169:851–7.
56. FUNG, T.T; CHIUVE, S.E; MCCULLOUGH, M.L; REXRODE, K.M; LOGROSCINO, G.H.U. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. **Arch Intern Med** 2008;168:713–20.
57. PARIKH, A; LIPSITZ, S.R; NATARAJAN, S. Association between a DASH-like diet and mortality in adults with hypertension: findings from a population-based follow-up study. **Am J Hypertens** 2009;22:409–16.
58. ALLAIN, C.C., et al., Enzymatic determination of total serum cholesterol. **Clin Chem**, 1974. 20(4): p. 470-5.
59. BUCOLO, G. AND H. DAVID, Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. **Clin Chem**, 1973. 19(5): p. 476-82.

-
60. TRINDER, P., Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. **J Clin Pathol**, 1969. 22(2): p. 158-61.
61. FRIEDEWALD, W.T., R.I. Levy, and D.S. Fredrickson, Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, 1972. 18(6): p. 499-502.
62. LEVEY, A.S., et al., Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. **J Am Soc Nephrol**, 1999. 10(11): p. 2426-39.
63. 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;19:813-818.
64. PROTOGEROU, ATHANASSIOS D.; PAPAIOANNOU, THEODORE G.; LEKAKIS, JOHN P.; BLACHER, JACQUES; SAFAR, MICHEL E. The Effect of Antihypertensive Drugs on Central Blood Pressure Beyond Peripheral Blood Pressure. Part I: Pathophysiology, Rationale and Perspective on Pulse Pressure Amplification. **Current Pharmaceutical Design**, v. 15, n. 3, January 2009, pp. 267-271.
65. HIROFUMI, T; AKIRA, Y. Arterial Stiffness in Prehypertension: A Possible Vicious Cycle. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, v.5, n.3, 2012. P. 280-286.

-
- 66.ROMAN, M.J; DEVEREUX, R.B; KIZER, J.R; LEE, E.T; GALLOWAY, J.M; ALI, T; et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. **Hypertension** 2007;50:197-203.
- 67.SAFAR, M.E; BLACHER, J; PANNIER, B; GUERIN, A.P; MARCHAIS, S.J; GUYONVARC'H, P.M; et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. **Hypertension** 2002;39:735-8.
68. SAFAR, M.E. Pulse pressure, arterial stiffness, and cardiovascular risk. **Curr Opin Cardiol** 2000;15:258-63.
69. BENETOS, A; SAFAR, M; RUDNICH, A; SMULYAN, H; RICHARD, J.L; DUCIMETIÈRE, P; et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. **Hypertension** 1997;30:1410-5.
- 70.FRANKLIN, S; KHAN, S; WONG, N; LARSON, M.G; LEVY, D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. **Circulation** 1999;100:354-60.
- 71.MILLAR, J; LEVER, A; BURKE, V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. **J Hypertens** 1999;17:1065-72.
72. CHAE, C.U; PFEFFER, M.A; GLYNN, R.J; MITCHELL, G.F; TAYLOR, J.O; HENNEKENS, H.C. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly **JAMA** 1999;281:634-9.

-
73. FRANKLIN, S.S; GUSTIN, W; WONG, N.D; LARSON, M.G; WEBER, M.A; KANNEL, W.B; et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. **Circulation** 1997;96:308-15.
74. OGIHARA, T; HIWADA, K; MORIMOTO, S; MATSUOKA, H; MATSUMOTO, M; TAKISHITA, S; et al. Guidelines for treatment of hypertension in the elderly 2002 revised version. **Hypertens Res** 2003; 26:1-36.
75. NICHOLS, W.W; O'ROURKE, M.F; E.D.S. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. Fifth Edition. Oxford: **Hodder Arnold**; 2005. p.193-213.
76. COVIC, A; GOLDSMITH, D.J; PANAGHIU, L; COVIC, M; SEDOR, J. Analysis of the effect of haemodialysis on peripheral and central arterial pressure waveforms. **Kidney Int** 2000; 57:2634-43.
77. 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.
78. YOSHIKI, K; HIROSHI, T; KUNIYA, A; MASAHIRO, Y; KYOICHI, M. The Influence of a Direct Renin Inhibitor on the Central Blood Pressure. **J Nippon Med Sch** 2013; 80 (1).
79. WILLIAMS, B., 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(9): p. 1213-25.

- 80.SHIMIZU, M., et al., Correlation of Central Blood Pressure to Hypertensive Target Organ Damages During Antihypertensive Treatment: *The J-TOP Study*. **Am J Hypertens**, 2015. 28(8): p. 980-6.
- 81.MCENIERY, C.M., et al., Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. **Hypertension**, 2008. 51(6): p. 1476-82.
- 82.MCENIERY, C.M., et al., Central blood pressure: current evidence and clinical importance. **Eur Heart J**, 2014. 35(26): p. 1719-25.




FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Autarquia Estadual - Lei n.º 8899 de 27/09/94

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto está ciente e de acordo com o projeto complementar, conforme encaminhamento datado de 24 de fevereiro de 2012, referente ao Protocolo CEP nº 2205/2009 sob a responsabilidade de José Fernando Vilela Martin, com o título "Prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes com pré-hipertensão e hipertensão arterial - Estudo PREVER".

São José do Rio Preto, 29 de fevereiro de 2012.


Prof^a. Dr^a. Beatriz Barco Tavares Jontaz Irigoyen
Vice-Presidente do CEP/FAMERP