

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
NEFROLOGIA  
MESTRADO E DOUTORADO

**INFLUÊNCIA DA IDADE SOBRE  
ANORMALIDADES FUNDOSCÓPICAS EM  
PACIENTES HIPERTENSOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

GÉRSON LUIS DA SILVA NUNES

ORIENTADOR: FLÁVIO DANNI FUCHS

PORTO ALEGRE, 2000

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:  
NEFROLOGIA  
MESTRADO E DOUTORADO

**INFLUÊNCIA DA IDADE SOBRE  
ANORMALIDADES FUNDOSCÓPICAS EM  
PACIENTES HIPERTENSOS**

GÉRSON LUIS DA SILVA NUNES

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para a obtenção do grau de Mestre em Nefrologia.

ORIENTADOR: FLÁVIO DANNI FUCHS

PORTO ALEGRE, 2000

**N972i** Nunes, Gérson Luis da Silva

Influência da idade sobre anormalidades fundoscópicas em pacientes hipertensos / Gérson Luís da Silva Nunes ; orient. Flávio Danni Fuchs ; – 2000.

115 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia. Porto Alegre, BR-RS, 2000.

1. Hipertensão arterial 2. Fatores etários 3. Fundo de olho 4. Pressão arterial 5. Fatores de risco 6. Doenças cardiovasculares I. Fuchs, Flávio Danni II. Título.

NLM: WG 340

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

**À Rosimeri e Helena**

## **AGRADECIMENTOS**

À Prof<sup>ª</sup>. Dra. Leila Beltrami Moreira pela co-orientação e inestimável auxílio em todas as fases desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Flávio Danni Fuchs pelo brilhantismo na orientação deste trabalho.

Aos estagiários do Ambulatório de Hipertensão, Ermelindo Cappelari e Antônio Dal Pizzol Jr., pelo auxílio na pesquisa e organização do banco de dados.

Ao Dr. Marcelo Maestri pela ajuda na obtenção das bibliografias.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Nefrologia, pelo apoio.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste trabalho.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>07</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>08</b>
<b>LISTA DE QUADROS .....</b>	<b>12</b>
<b>LISTA DE FIGURAS .....</b>	<b>13</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>14</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>17</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>2 REVISÃO DA BASE TEÓRICA.....</b>	<b>22</b>
<b>2.1 Hipertensão arterial e estratificação de risco .....</b>	<b>22</b>
<b>2.2 Alterações retinianas na hipertensão arterial.....</b>	<b>33</b>
<b>2.2.1 Estreitamento arteriolar .....</b>	<b>36</b>
<b>2.2.2 Reflexo dorsal arteriolar.....</b>	<b>39</b>
<b>2.2.3 Tortuosidade .....</b>	<b>40</b>
<b>2.2.4 Cruzamentos arteriovenosos .....</b>	<b>40</b>
<b>2.2.5 Microaneurismas.....</b>	<b>41</b>
<b>2.2.6 Hemorragias .....</b>	<b>42</b>
<b>2.2.7 Exsudatos algodonosos .....</b>	<b>43</b>
<b>2.2.8 Exsudatos duros .....</b>	<b>44</b>
<b>2.2.9 Papiledema.....</b>	<b>45</b>
<b>2.3 O exame de fundo-de-olho como fator prognóstico .....</b>	<b>46</b>
<b>2.3.1 Fundo de olho e mortalidade.....</b>	<b>47</b>
<b>2.3.2 Fundo de olho e lesões em outros órgãos-alvo .....</b>	<b>52</b>
<b>2.3.3 Retinopatia hipertensiva versus aterosclerótica.....</b>	<b>56</b>
<b>2.4 A idade e o fundo de olho .....</b>	<b>59</b>
<b>3 OBJETIVOS GERAIS .....</b>	<b>64</b>
<b>4 HIPÓTESES OPERACIONAIS .....</b>	<b>65</b>
<b>4.1 Hipóteses principais .....</b>	<b>65</b>
<b>4.2 Hipóteses secundárias .....</b>	<b>65</b>
<b>5 MÉTODOS .....</b>	<b>66</b>
<b>5.1 Modelo geral de investigação .....</b>	<b>66</b>
<b>5.2 Amostra.....</b>	<b>66</b>
<b>5.3 Descrição das rotinas do ambulatório de hipertensão .....</b>	<b>68</b>
<b>5.4 Definição das variáveis .....</b>	<b>70</b>
<b>5.5 Análise estatística .....</b>	<b>75</b>
<b>5.6 Aspectos éticos .....</b>	<b>76</b>
<b>6 RESULTADOS.....</b>	<b>77</b>
<b>7 DISCUSSÃO.....</b>	<b>102</b>
<b>8 CONCLUSÕES .....</b>	<b>109</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>111</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AIR - Alterações inespecíficas repolarização

AVE - Acidente vascular encefálico

DCE - Depuração creatinina endógena

DOA - Dano em órgão-alvo

ECG - Eletrocardiograma

EQU - Exame qualitativo de urina

FO - Fundo olho

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

HLS - Horizontal logistic spline

JOINT - Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure

KW - Keith Wagener

MAPA - Monitorização ambulatorial da pressão arterial

OMS - Organização Mundial da Saúde

OR - Odds ratio

PAD - Pressão arterial diastólica

PAS - Pressão arterial sistólica

RC - Razão de chances

RS - Regressão logística

SIH - Sociedade Internacional de Hipertensão

SVE - Sobrecarga ventricular esquerda

ZI - Zona inativa

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Características da amostra por faixa etária (média e desvio padrão ou n.e percentual) .....	78
TABELA 2. Pressão arterial (mmHg) conforme a presença de anormalidades no exame de fundo-de-olho (FO), por faixa etária (média $\pm$ desvio padrão e número de pacientes em cada grupo) .....	79
TABELA 3. Pressão arterial (mmHg) conforme a presença de estreitamento arteriolar, por faixa etária (média $\pm$ desvio padrão e número de pacientes em cada grupo) .....	79
TABELA 4. Pressão arterial (mmHg) conforme a presença de apagamento venoso, por faixa etária (média $\pm$ desvio padrão e número de pacientes em cada grupo) .....	80
TABELA 5. Pressão arterial (mmHg) conforme a presença de represamento venoso, por faixa etária (média $\pm$ desvio padrão e número de pacientes em cada grupo) .....	80
TABELA 6. Pressão arterial (mmHg) conforme a presença de exsudato, por faixa etária (média $\pm$ desvio padrão e número de pacientes em cada grupo) .....	80
TABELA 7. Pressão arterial (mmHg) conforme a presença de hemorragia, por faixa etária (média $\pm$ desvio padrão e número de pacientes em cada grupo) .....	81
TABELA 8. Pressão arterial (mmHg) conforme a categorização das alterações fundoscópicas, por faixa etária (média $\pm$ desvio padrão e número de pacientes em cada grupo) .....	83
TABELA 9. Distribuição (n e %) dos pacientes segundo a presença de anormalidades fundoscópicas e a classificação da pressão arterial (JOINT) na	



amostra global (n=927) .....	85
TABELA 10. Distribuição (n e %) dos pacientes segundo a presença de anormalidades fundoscópicas e a classificação da pressão arterial (JOINT) no grupo ≤ 50 anos (n=425).....	85
TABELA 11. Distribuição (n e %) dos pacientes segundo a presença de anormalidades fundoscópicas e a classificação da pressão arterial (JOINT) no grupo > 50 anos (n=502) .....	86
TABELA 12. Resultados do modelo de regressão logística com qualquer anormalidade de fundo de olho como variável dependente (n=807).....	87
TABELA 13. Creatinina sérica (mg/dl) conforme a presença de anormalidades no fundo de olho, por faixa etária (média ± desvio padrão e número de pacientes em cada grupo) .....	88
TABELA 14. Creatinina sérica (mg/dl) conforme a presença de estreitamento arteriolar, por faixa etária (média ± desvio padrão e número de pacientes em cada grupo) .....	88
TABELA 15. Creatinina sérica (mg/dl) conforme a presença de apagamento venoso, por faixa etária (média ± desvio padrão e número de pacientes em cada grupo) .....	89
TABELA 16. Creatinina sérica (mg/dl) conforme a presença de representamento venoso, por faixa etária (média ± desvio padrão e número de pacientes em cada grupo) .....	89
TABELA 17. Creatinina sérica (mg/dl) conforme a presença de exsudato, por faixa etária (média ± desvio padrão e número de pacientes em cada grupo) .....	89
TABELA 18. Creatinina sérica (mg/dl) conforme a presença de hemorragia, por	

faixa etária (média $\pm$ desvio padrão e número de pacientes em cada grupo) .....	90
TABELA 19. Creatinina sérica (mg/dl) conforme a categorização das alterações fundoscópicas, por faixa etária (média $\pm$ desvio padrão e número de pacientes em cada grupo) .....	90
TABELA 20. Número de pacientes e frequência (%) de proteinúria, cilindrúria e hematúria identificados no exame qualitativo de urina conforme as alterações fundoscópicas, por faixas etárias .....	92
TABELA 21. Número de pacientes e frequência (%) de proteinúria no E. Q. U. conforme a categorização das alterações fundoscópicas, por faixas etárias .....	93
TABELA 22. Número de pacientes e frequência (%) de cilindrúria no E. Q. U. conforme a categorização das alterações fundoscópicas, por faixas etárias .....	94
TABELA 23. Número de pacientes e frequência (%) de hematúria no E. Q. U. conforme a categorização das alterações fundoscópicas, por faixas etárias .....	95
TABELA 24. Número de pacientes e frequência (%) de eletrocardiogramas alterados (ECGa), sobrecarga ventricular esquerda (SVE) e zona inativa (ZI) conforme as alterações fundoscópicas, por faixas etárias .....	96
TABELA 25. Número de pacientes e frequência (%) de ECG alterados conforme a categorização da fundoscopia, por faixas etárias .....	96
TABELA 26. Número de pacientes e frequência (%) de SVE conforme a categorização da fundoscopia, por faixas etárias .....	97
TABELA 27. Número de pacientes e frequência (%) da zona inativa conforme a categorização da fundoscopia, por faixas etárias .....	97
TABELA 28. Número de pacientes e frequência (%) de alteração primária da repolarização ventricular conforme a categorização da fundoscopia, por faixas	

etárias ..... 98

TABELA 29. Número de pacientes e frequência (%) com outras alterações no ECG conforme a categorização da fundoscopia, por faixas etárias ..... 98

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. Classificação da pressão arterial em adultos maiores de 18 anos segundo a OMS/SIH 1999 .....	26
QUADRO 2. Classificação da pressão arterial em adultos maiores de 18 anos - VI Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood	26
QUADRO 3. Fatores que influenciam o prognóstico segundo a OMS/SIH.....	27
QUADRO 4. Estratificação do risco para avaliação do prognóstico.....	29
QUADRO 5. Componentes da estratificação de risco cardiovascular em pacientes com hipertensão segundo o VI JOINT .....	31
QUADRO 6. Estratificação de risco e tratamento segundo o VI JOINT .....	31
QUADRO 7. Relação de retinopatia e alterações vasculares com hipertensão ajustada para idade e estratificada por sexo em uma população de não diabéticos de Beaver Dam (1988-1990).....	61
QUADRO 8. Relação entre hemorragias, microaneurismas e ambas as alterações com hipertensão ajustada para idade e estratificada por sexo em uma população de não diabéticos de Blue Mountains, Austrália (1992-1994).....	62

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Risco de eventos coronarianos e acidente vascular encefálico conforme pressão arterial diastólica (adaptação da referência 8) .....	24
FIGURA 2. Risco de eventos coronarianos e acidente vascular encefálico conforme pressão arterial diastólica (adaptação da referência 8) .....	24
FIGURA 3. Comparação do modelo de regressão logística e da técnica horizontal logistic spline (adaptado da referência 9).....	25
FIGURA 4. Início do tratamento segundo a OMS/SIH .....	30
FIGURA 5. Nível de pressão arterial sistólica e diastólica conforme classificação da fundoscopia nas duas faixas etárias (I - normal, II - apenas estreitamento arteriolar, III - apenas apagamento ou represamento venoso, IV - estreitamento arteriolar associado a apagamento ou represamento venoso e V - presença de exsudatos ou hemorragias).....	84

## RESUMO

Anormalidades no exame de fundo de olho (fundoscopia direta) são tão valorizadas na estratificação de risco de pacientes hipertensos quanto a presença de hipertrofia ventricular, proteinúria ou alteração leve da creatinina. A associação de alguns achados de retinopatia hipertensiva, em exames realizados por internistas e cardiologistas, com gravidade da hipertensão arterial pode ser confundida pela idade dos pacientes. Para avaliar a influência da idade na associação de achados retinianos com níveis de pressão arterial e com lesões em órgãos-alvo, efetuou-se um estudo observacional, analítico e de delineamento transversal. A amostra incluiu 927 entre 1800 pacientes com hipertensão arterial que, consecutivamente, realizaram a primeira avaliação no ambulatório de hipertensão arterial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1989 a 1999, excluindo-se aqueles com doenças com repercussões vasculares retinianas de doenças sistêmicas e pacientes com opacidade de meios. Coletaram-se os dados através de questionário padronizado e exame físico detalhado, que incluiu a aferição da pressão arterial pelo menos duas vezes, em um total de 3 consultas, oftalmoscopia direta sob midríase, eletrocardiograma, exame qualitativo de urina, creatinina sérica, glicemia de jejum, colesterol total e potássio sérico. Comparou-se a pressão arterial em pacientes classificados segundo a presença de anormalidades isoladas - estreitamento arteriolar, apagamento venoso, represamento venoso, exsudatos, hemorragias e edema de papila - e agrupadas em 5 categorias progressivas de acometimento fundoscópico. As análises foram feitas para toda amostra e em pacientes estratificados por idade maior ou menor que 50 anos. Variáveis nominais foram avaliadas pelo teste do Qui-quadrado e ANOVA para variáveis contínuas, testando-se para desvio da linearidade. Em modelo de regressão

logística incluiu-se alteração do fundo de olho como variável dependente e variáveis independentes escolhidas segundo o referencial teórico e resultados da análise bivariada. Pressão arterial sistólica e diastólica foram geralmente mais elevadas nos pacientes com quaisquer das alterações à fundoscopia. A diferença de pressão arterial entre pacientes com e sem anormalidades foi mais intensa nos pacientes com menos de 50 anos de idade. Os entrecruzamentos patológicos, nos seus dois níveis de gravidade (apagamento e represamento), tiveram menor capacidade de discriminar diferenças nas médias de pressão arterial no grupo com mais de 50 anos. Na categorização das alterações fundoscópicas em cinco estratos, observou-se o comportamento díspare da pressão arterial por anormalidade fundoscópica. Nos mais jovens, a pressão arterial aumentou linearmente com a progressão das anormalidades, em contraposição aos mais velhos, onde houve desvio significativo da linearidade. No modelo de regressão logística, associaram-se com fundo-de-olho anormal idade (RC = 1,02, p = 0,024), pressão diastólica (RC = 1,02, p = 0,029), cor não branco (RC = 1,60, p = 0,020), sexo masculino (RC = 1,44, p = 0,043), colesterol (RC = 1,01, p = 0,014) e anos de escolaridade formal (RC = 0,93, p < 0,001). A pressão sistólica e o tempo de hipertensão apresentaram tendência à associação com anormalidade fundoscópica. Observou-se associação positiva entre anormalidades fundoscópicas e sobrecarga ventricular esquerda no eletrocardiograma. A intensidade desta associação não foi de grande magnitude. A associação entre anormalidades fundoscópicas com níveis séricos de creatinina e alterações de sedimento urinário tenderam a ser positivas, mas também foram de pequena magnitude. Conclui-se que a idade influencia a associação entre níveis pressóricos e anormalidades fundoscópicas detectadas por clínicos em pacientes hipertensos, especialmente

entrecruzamentos patológicos. As associações entre achados oftalmoscópicos, agrupados ou não, e outros danos em órgãos-alvo são modestas e sugerem que as conseqüências de hipertensão arterial não afetam em paralelo diferentes sistemas.



## **ABSTRACT**

Abnormalities detected in direct ophthalmoscopy are of equal value to left ventricular hypertrophy, proteinuria and alteration in serum creatinine levels in the risk stratification of patients with hypertension. The association between hypertensive retinopathy diagnosed by clinicians may be biased by the age of patients. To investigate the influence of age on the association between fundoscopic abnormalities with blood pressure levels and other evidences of target-organ damage was did a cross-sectional study with analisis of 927 out of 1800 consecutive patients with hypertension, submitted to the initial evaluation in the hypertensive outpatient clinic of our Institution between 1989 and 1999. Patients with diseases potentially associated with retinal abnormalities and those with lens opacity or other technical difficulties were excluded. Data were collected through a structured questionnaire and included a detailed physical examination, direct ophtalmoscopy under mydriasis and at least two blood pressure readings in three consecutive days. Electrocardiogram, urinalysis, serum creatinine, glucose, total cholesterol and potassium were done in all patients. Blood pressure was compared in patients with and without each retinal abnormality - arteriolar narrowing, arterio-venous nicking, retinal hemorrhage and exsudates and papiledema – and in groups ranked by severity. The analyses were done in the whole sample and stratified by age (less or more than 50 years). Nominal variables were tested by Chi-square and ANOVA was employed in continuous

variables, testing for linearity and deviation from linearity. In a logistic regression model we studied the simultaneous association between any abnormality in the funduscopy (dependent variable) and independent variables choosing according to associations described in the literature and associations observed in the bivariate analysis. Systolic and diastolic blood pressure were mostly higher in patients with any fundoscopic abnormality. The differences between blood pressure in patients with and without abnormalities were more intense in patients with less than 50 years of age. The smaller difference between blood pressure of patients with and without an abnormality was observed for arterio-venous nicking in patients older than 50 years. When the presence of retinal abnormalities was classified in 5 groups according increasing levels of severity, blood pressure increased linearly in patients with less than 50 years but not in patients with more than 50 years of age. In the logistic regression model, age (OR = 1.02, p = 0.024), diastolic blood pressure (OR = 1.02, p = 0.029), non-white skin color (OR = 1.60, p = 0.020), male gender (OR = 1.44, p = 0.043), total cholesterol (OR = 1.01, p = 0.014) and years at school (OR = 0.93, p < 0,001) were associated with abnormal funduscopy. Systolic blood pressure and duration of hypertension showed a trend for association. Retinal abnormalities were positively associated with left ventricular hypertrophy in the electrocardiogram. The intensity of this association was modest. The association between retinal abnormalities and serum levels of creatinine and abnormal urinary sediment were also positive but without significance in most cases. Age influences the association between blood pressure levels and fundoscopic abnormalities diagnosed by clinicians in patients with hypertension, specially arterio-venous nicking. The associations between fundoscopic abnormalities and other evidences of end-organ damage are

modest, and suggest that the consequences of hypertension do not occur in parallel in different organs.

## 1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um dos principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares. Apresenta alta prevalência na população adulta, com estimativas que variam em torno de 12 % no estado do Rio Grande do Sul<sup>1,2</sup>.

A avaliação do paciente hipertenso inclui determinação dos níveis pressóricos e da presença de lesões já estabelecidas nos órgãos-alvo. Apesar de a incidência de eventos mórbidos associar-se com os níveis de pressão arterial, os pacientes com danos em órgãos-alvo já estabelecidos possuem pior prognóstico, mesmo com níveis de pressão idênticos.

Os comitês normativos recomendam que a oftalmoscopia seja considerada na avaliação inicial e na estratificação do risco de pacientes hipertensos<sup>3,4</sup>. Os achados fundoscópicos são tão valorizados na decisão terapêutica quanto a presença de hipertrofia ventricular, proteinúria ou alteração leve da creatinina. Em estudo anterior, demonstrou-se que, apesar das anormalidades fundoscópicas terem sido mais frequentes em hipertensos mais graves, o exame de fundo-de-olho não discriminou adequadamente a gravidade da hipertensão<sup>5</sup>. Uma possível explicação aventada para essa discordância foi a influência da idade nas alterações fundoscópicas dos pacientes hipertensos. Assim, executou-se este estudo a fim de avaliar a influência da idade na associação entre alterações fundoscópicas e níveis de pressão arterial, bem como sua associação com outros danos em órgãos-alvo, com vistas a definir a real utilidade daqueles achados para a estratificação de risco de

pacientes hipertensos.

## **2. REVISÃO DA BASE TEÓRICA**

### **2.1 Hipertensão arterial e estratificação de risco**

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença caracteristicamente assintomática que exterioriza sua morbidade e mortalidade pela degeneração nos vasos sanguíneos, miocárdio, glomérulos e retina<sup>6</sup>.

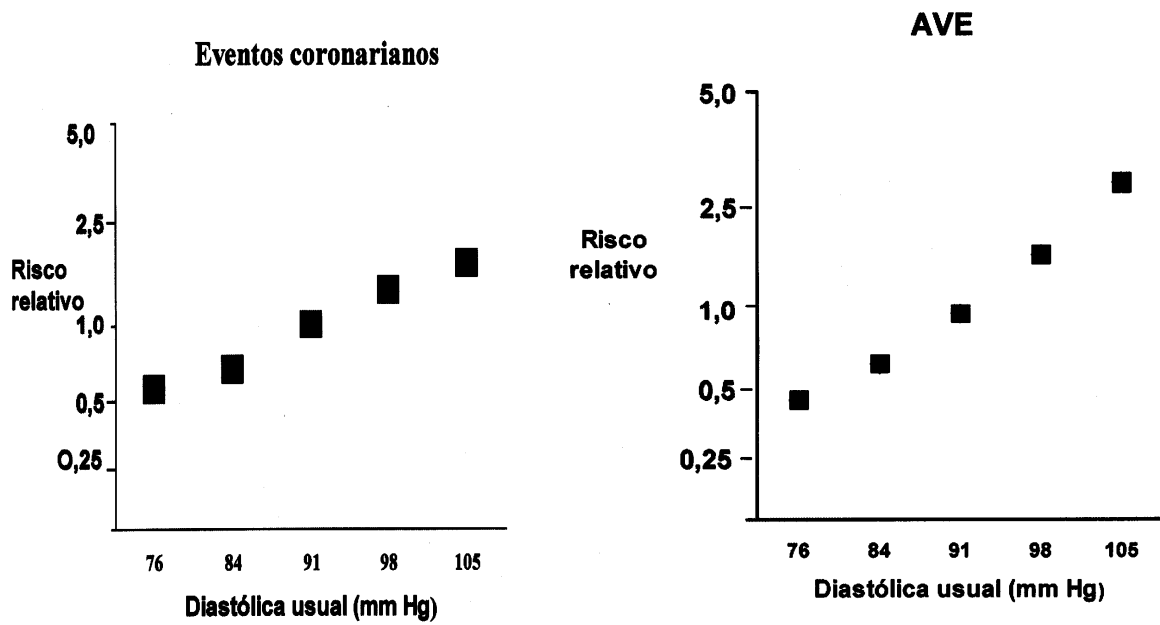
Estas lesões são decorrentes da carga pressórica sustentadamente elevada durante vários anos, representando sobrecarga circulatória crônica, favorecendo a ocorrência de eventos cardiovasculares clinicamente relevantes, como acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica, insuficiência vascular periférica, lesões retinianas mais acentuadas, como exsudatos, hemorragias e edema do disco óptico.

Segundo as últimas conclusões dos comitês normativos internacionais, não existe um nível de pressão a partir do qual são desencadeados os mecanismos que levam à lesão dos órgãos-alvo<sup>3,4</sup>. Quanto maior o aumento da pressão arterial, maior o risco relativo de desenvolver doença cardiovascular e suas complicações. Os riscos da pressão arterial elevada foram determinados através de grandes estudos de base populacional. MacMahon e colaboradores<sup>7</sup>, em uma metanálise de nove estudos observacionais longitudinais, demonstraram associação positiva, contínua e aparentemente independente da pressão arterial diastólica com acidente vascular encefálico e doença cardíaca coronariana (figura 1). O risco foi maior do que o de

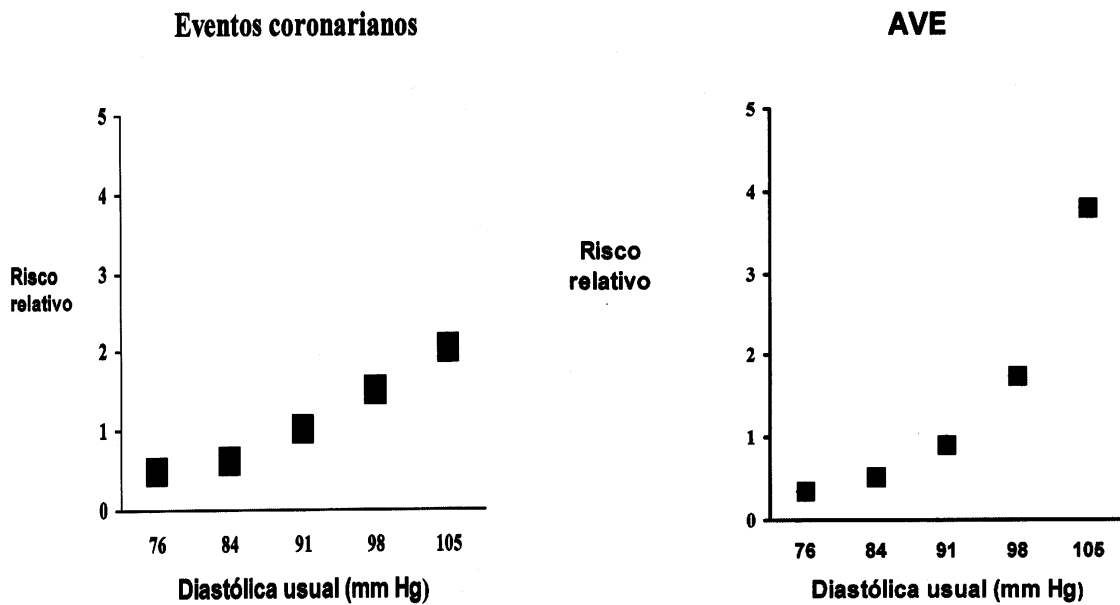
estimativas prévias, devido a correção para o menor risco decorrente de elevações transitórias da pressão arterial casualmente aferida (viés de regressão dilucional). Uma observação menos atenta da figura 1, sugere que a associação é positiva, contínua e linear. Esta idéia é devida a um artifício gráfico, o emprego de intervalos exponenciados no eixo y. Com os valores reais, observa-se a associação representada na figura 2<sup>8</sup>. Ali se pode observar que embora o risco de eventos aumente com o nível da pressão, a curva torna-se mais íngreme em torno de 90 mmHg de pressão diastólica.

Reanalizando os dados do estudo de Framingham, Port e colaboradores<sup>9</sup> discordam do conceito de que quanto menor a pressão arterial, menor é o risco. Defendem que isto decorre principalmente da aplicação de um modelo linear - regressão logística (RS) - na análise dos dados. Assim, através da técnica estatística *horizontal logistic spline* (HLS), construíram gráficos relacionando mortalidade com o nível de pressão sistólica (figura 3). Neste modelo, até um determinado nível de pressão arterial, nenhum risco é acrescido. Comparativamente, o modelo de regressão logística também superestima o risco na faixa entre 130 e 180 mmHg.

Independente da polêmica quanto a análise matemática ideal e níveis de risco atribuíveis a HAS, uma definição operacional é a que considera hipertensão a partir do momento no qual o benefício da ação terapêutica suplanta os riscos e custos da não intervenção, definido através dos ensaios clínicos<sup>10</sup>.

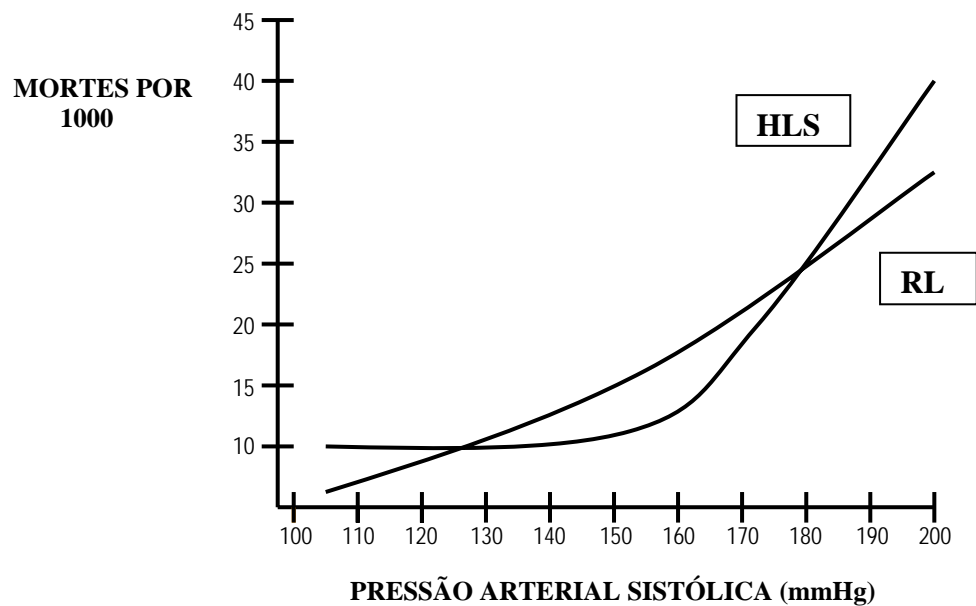


**FIGURA 1.** Risco de eventos coronarianos e acidente vascular encefálico conforme pressão arterial diastólica (adaptação da referência 8).



**FIGURA 2.** Risco de eventos coronarianos e acidente vascular encefálico conforme pressão arterial diastólica (adaptação da referência 8).





**FIGURA 3.** Comparação do modelo de regressão logística e da técnica *horizontal logistic spline* (adaptado da referência 9) .

Vários conselhos normativos periodicamente reúnem-se para revisar os níveis de classificação da HAS à luz dos conhecimentos vigentes. Os mais importantes são a Organização Mundial da Saúde/ Sociedade Internacional de Hipertensão<sup>3</sup> (OMS/SIH) e o *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*<sup>4</sup> (JNC), cujas classificações são apresentadas nos quadros 1 e 2.

Segundo a OMS/SIH e o JNC, o risco de desenvolver as complicações cardiovasculares não é determinado isoladamente pelo nível da pressão arterial. Os fatores de risco para doenças cardiovasculares, os danos em órgãos-alvo e as condições clínicas associadas influenciam o prognóstico e interferem na decisão terapêutica (quadro 3).

**QUADRO 1.** Classificação da pressão arterial em adultos maiores de 18 anos segundo a OMS/SIH 1999.

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>SISTÓLICA (mmHg)</b>	<b>DIASTÓLICA (mmHg)</b>
Ótima	<120	<80
Normal	<130	<85
Normal alta	130-139	85-89
Hipertensão grau 1 (leve)	140-159	90-99
Subgrupo limítrofe	140-149	90-94
Hipertensão grau 2 (moderada)	160-179	100-109
Hipertensão grau 3 (severa)	≥180	≥110
Hipertensão Sistólica Isolada	≥140	<90
Subgrupo limítrofe	140-149	<90

(a) Quando a pressão sistólica e diastólica de um paciente cai em categorias diferentes, a categoria maior deve ser usada.

**QUADRO 2.** Classificação da pressão arterial em adultos maiores de 18 anos – *VI Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure*

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>SISTÓLICA(mmHg)</b>	<b>DIASTÓLICA (mmHg)</b>
Ótima	<120	<80
Normal	<130	<85
Normal- alta	130 – 139	85 – 89
Hipertensão: Estágio 1	140 – 159	90 – 99
Estágio 2	160 – 179	100 – 109
Estágio 3	≥180	≥110
Sistólica isolada	≥140	<90

(a) o valor mais alto de sistólica ou diastólica estabelece o estágio

### QUADRO 3. Fatores que influenciam o prognóstico segundo a OMS/SIH

#### **Fatores de risco para doenças cardiovasculares**

##### **I- Usadas para estratificação de risco:**

- Níveis de pressão sistólica e diastólica (graus 1-3)
- Homem > 55 anos
- Mulher > 65 anos
- Fumante
- Colesterol total > 250 mg/dl
- Diabetes
- História familiar de doença cardiovascular prematura

##### **II- Outros fatores que influenciam adversamente o prognóstico:**

- Colesterol HDL reduzido
- Colesterol LDL aumentado
- Microalbuminúria em diabético
- Intolerância à glicose
- Obesidade
- Estilo de vida sedentário
- Fibrinogênio aumentado
- Grupo sócio econômico de alto risco
- Grupo étnico de alto risco
- Região geográfica de alto risco

##### **Danos em órgãos-alvo**

- Hipertrofia ventricular esquerda (eletrocardiograma, ecocardiograma ou radiografia)
- Proteinúria e/ou elevação leve da concentração da creatinina plasmática (1,2 - 2,0 mg/dl)
- Evidência ecográfica ou radiológica de placa aterosclerótica (artéria carótida, íliaca e femoral, aorta)
- Estreitamento generalizado ou focal das arteriolas retinianas

##### **Condições clínicas associadas**

###### **Doença cerebrovasculares**

- Acidente vascular cerebral isquêmico
- Acidente vascular cerebral hemorrágico
- Acidente isquêmico transitório

###### **Doença cardíaca**

- Infarto do miocárdio
- Angina
- Revascularização coronária
- Insuficiência cardíaca congestiva

###### **Doença renal**

- Nefropatia diabética
- Insuficiência renal ( concentração de creatinina plasmática > 2,0 mg/dl )

###### **Doença vascular**

- Aneurisma dissecante
- Doença arterial sintomática

###### **Retinopatia hipertensiva avançada**

- Hemorragias e exsudatos
- Papiledema

As quatro categorias de risco de doença (quadro 4) definidas pela OMS/SIH<sup>3</sup> representam o espectro de risco absoluto de morte cardiovascular, acidente vascular encefálico (AVE) não fatal ou infarto do miocárdio não fatal. O risco foi estimado a partir de dados da média de 10 anos de seguimento dos participantes do *Framingham Study*.

O grupo de baixo risco inclui homens com idade inferior a 55 anos e mulheres com menos de 65 anos com hipertensão grau 1 e sem nenhum fator de risco. Entre indivíduos desta categoria, o risco de um evento cardiovascular maior no período de 10 anos é tipicamente inferior a 15%.

O grupo de risco médio são pacientes com hipertensão grau 2 e não mais que dois fatores de risco, ou hipertensão grau 1 com um a dois fatores de risco. Neste grupo, o risco de um evento cardiovascular maior no período de 10 anos esta entre 15-20%.

O grupo de alto risco consiste de pacientes com hipertensão grau 3 sem nenhum outro fator de risco ou os pacientes graus 1 e 2 que tenham diabete melitus ou pelo menos um dano em órgão-alvo ou pelo menos 3 fatores de risco associados. Entre estes pacientes o risco de um evento cardiovascular maior em 10 anos é de 20-30%.

Os pacientes com hipertensão grau 3 e um ou mais fatores de risco e todos os pacientes que possuam uma condição clínica associada (conforme descrito no quadro 3), estão no grupo de muito alto risco, que tem a chance de sofrer um evento cardiovascular maior na ordem de 30% ou mais em um período de 10 anos.

Observa-se que segundo esta classificação de risco da OMS/SIH, a presença

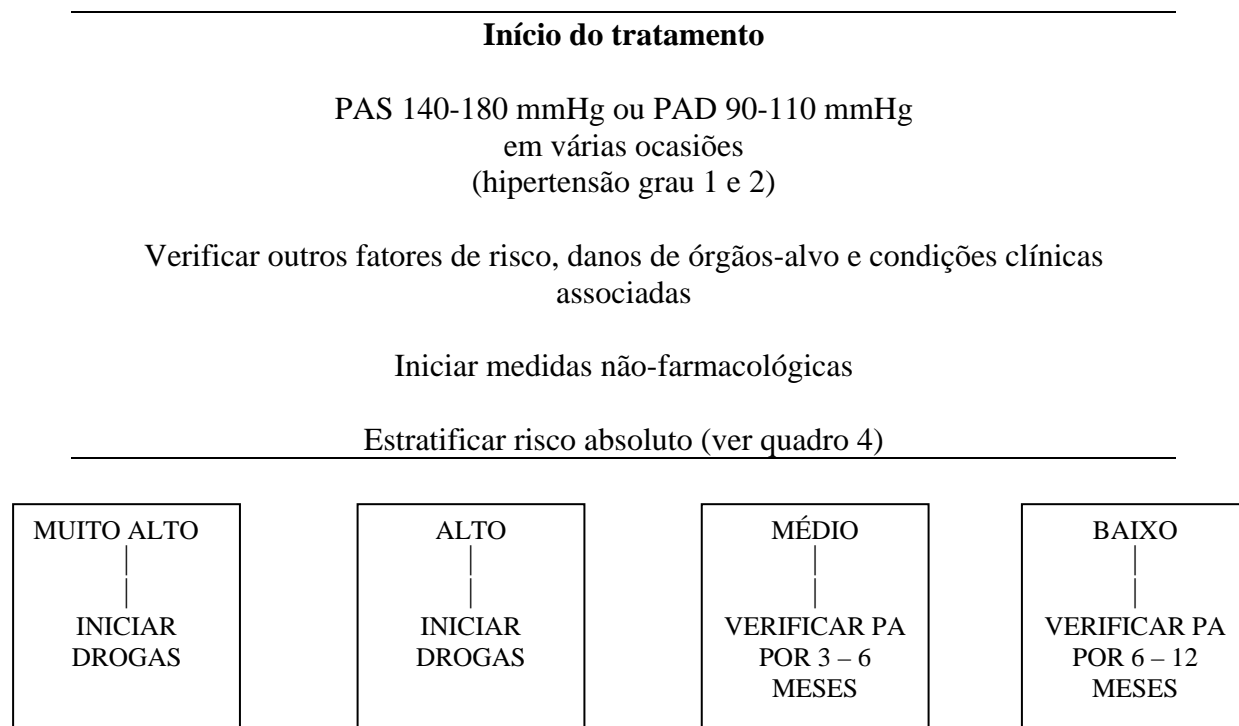
de um dano de órgão-alvo já coloca o paciente no grupo de alto risco, independente do grau de hipertensão.

**QUADRO 4.** Estratificação do risco para avaliação do prognóstico

<b>Outros fatores de risco e história mórbida</b>	<b>Hipertensão grau 1</b>	<b>Hipertensão grau 2</b>	<b>Hipertensão grau 3</b>
<b>Sem outros fatores de risco</b>	BAIXO RISCO	MÉDIO RISCO	ALTO RISCO
<b>1-2 fatores de risco</b>	MÉDIO RISCO	MÉDIO RISCO	MUITO ALTO RISCO
<b>3 ou mais fatores de risco ou D.O.A* ou diabete</b>	ALTO RISCO	ALTO RISCO	MUITO ALTO RISCO
<b>Condição clínica associada</b>	MUITO ALTO RISCO	MUITO ALTO RISCO	MUITO ALTO RISCO

\* Dano em órgão-alvo

A estratificação dos pacientes em termos de seu risco cardiovascular total é útil para determinar o gatilho para o início da terapêutica com drogas anti-hipertensivas (figura 4). Para pacientes com alto e muito alto risco o tratamento com drogas deve ser instituído em poucos dias, tão logo as medidas tenham confirmado os níveis de pressão do paciente. Para os pacientes do grupo com médio risco é recomendado o tratamento não farmacológico por três meses antes de considerar o tratamento medicamentoso. Para pacientes com baixo risco o tratamento não farmacológico deve ser tentado por pelo menos 6 meses.



**FIGURA 4.** Início do tratamento segundo a OMS/SIH.

O JNC, a semelhança da OMS/SIH, também propõe a estratificação de risco conforme os fatores apresentados no quadro 5.

Segundo o JNC os pacientes são classificados em três categorias de risco:

**Grupo de risco A:** inclui pacientes com pressão arterial normal-alta ou estágios 1, 2 ou 3 que não apresentam doença cardiovascular clínica, dano em órgão-alvo ou outros fatores de risco.

**Grupo de risco B:** inclui pacientes com hipertensão que não apresentam doença cardiovascular clínica ou dano em órgão-alvo, mas tem um ou mais fatores de risco associados, excetuando diabetes melitus.

**Grupo de risco C:** inclui pacientes com hipertensão que tenham doença cardiovascular clinicamente manifesta, dano em órgão-alvo ou diabetes melitus.

Assim como nas orientações da OMS/SIH, a decisão de iniciar com drogas

anti-hipertensivas é determinada pela combinação da classificação do nível da pressão arterial e dos grupos de risco (quadro 6).

QUADRO 5. Componentes da estratificação de risco cardiovascular em pacientes com hipertensão segundo o VI JNC.

<b>Fatores de risco maiores</b>
Tabagismo Dislipidemia Diabetes melitus Idade > 60 anos Sexo (homens e mulheres pós-menopáusicas) História familiar de doença cardiovascular: Mulheres < 65 anos ou homens < 55 anos
<b>Danos em órgãos-alvo/doença cardiovascular clínica</b>
Doenças cardíacas Hipertrofia ventricular esquerda Angina ou infarto do miocárdio prévio Revascularização coronária prévia Insuficiência cardíaca Acidente vascular encefálico ou acidente isquêmico transitório Nefropatia Doença vascular periférica Retinopatia

QUADRO 6. Estratificação de risco e tratamento segundo o VI JNC.

<b>Estágios da pressão arterial</b>	<b>Grupo de risco A</b>	<b>Grupo de risco B</b>	<b>Grupo de risco C</b>
Normal-alta	Modificações no estilo de vida	Modificações no estilo de vida	Tratamento farmacológico*
Estágio 1	Modificações no estilo de vida (12 meses)	Modificações no estilo de vida (6 meses)	Tratamento farmacológico
Estágio 2 e 3	Tratamento farmacológico	Tratamento farmacológico	Tratamento farmacológico

\*Para aqueles com insuficiência cardíaca, insuficiência renal ou diabetes melitus.

Destaca-se a valorização dada nas classificações de risco à avaliação fundoscópica, pois a presença de retinopatia isolada, mesmo com níveis pressóricos no grau ou estágio 1, já coloca o paciente num grupo de pior prognóstico, com indicação de tratamento medicamentoso. Consideram o exame de fundo-de-olho, realizado por não especialistas, capaz de estratificar risco do paciente portador de hipertensão tanto quanto hipertrofia ventricular esquerda, proteinúria ou elevação discreta da creatinina. Segundo a OMS/SIH, a presença de hemorragias ou exsudatos retinianos é encarada como uma condição clínica tão significativa quanto infarto do miocárdio prévio ou acidente vascular encefálico.

Em um estudo transversal de 400 pacientes realizado no Ambulatório de Hipertensão Arterial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre<sup>5</sup>, os valores preditivos do exame de fundo-de-olho para a gravidade de hipertensão arterial, definida por níveis pressóricos (sistólica  $\geq 180$  mmHg ou diastólica  $\geq 110$  mmHg) e duração de hipertensão ( $> 3$  anos), foram baixos: valor preditivo positivo de 75% e valor preditivo negativo de 42%. A frequência das classes de KW1 e KW2 não variou em paralelo com a gravidade da hipertensão, segundo níveis pressóricos. Não houve associação entre anormalidades na fundoscopia e no eletrocardiograma em qualquer das categorias utilizadas. Estes achados questionam a valorização do exame de fundo-de-olho na estratificação de risco de pacientes hipertensos.



## **2.2 Alterações retinianas na hipertensão arterial**

Alterações vasculares e outras modificações observadas no exame fundoscópico têm sido atribuídas à hipertensão arterial e usadas em sua avaliação por muitos anos, desde que Liebreich, em 1859, descreveu pela primeira vez a "retinite albuminúrica" presente na hipertensão arterial maligna<sup>11</sup>.

Atribui-se a Gowers a primeira referência sobre o estreitamento arteriolar na hipertensão arterial, em 1876<sup>12</sup>.

Posteriormente, em 1898, Marcus Gunn descreveu de maneira mais completa as anormalidades arteriulares fundoscópicas da hipertensão arterial benigna<sup>13</sup>.

O conjunto dessas alterações tem recebido diversos nomes. Volhard e Fahr<sup>14</sup>, em 1914, reforçando a idéia de que o estreitamento arteriolar na hipertensão era devido à espasmo vascular, denominaram esse quadro fundoscópico de "retinopatia angioespástica", termo também usado, mais tarde, por Keith, Wagener e Barker<sup>15</sup>. O nome "neurorretinopatia hipertensiva" de Fischberg e Oppenheimer<sup>16</sup>, em 1930, foi reduzido para "retinopatia hipertensiva", utilizado, universal e atualmente, para expressar qualquer tipo de manifestação retiniana de hipertensão arterial<sup>17</sup>.

Tso e Jampol<sup>18</sup> dividiram a retinopatia hipertensiva em 4 fases evolutivas:

- 1. fase vasoconstritiva;**
- 2. fase exsudativa;**
- 3. fase de esclerose;**
- 4. fase de complicações da esclerose.**

Na fase vasoconstritiva, um abrupto aumento da pressão sangüínea causa aumento do tônus vascular retiniano através da auto-regulação. Se a pressão

sangüínea permanece elevada, o tônus vascular aumenta ainda mais, reduzindo o calibre arteriolar e levando a oclusões parciais ou totais. Na evolução, há dano endotelial com infiltração plasmática da parede vascular e desestruturação subsequente das células musculares e pericitos. Neste ponto, perde-se o tônus vascular das arteríolas pré-capilares que dilatam, com transmissão da pressão elevada à rede capilar<sup>17,18</sup>.

Na fase exsudativa, o dano da parede vascular, iniciado na fase anterior, proporciona vazamento de plasma e elementos figurados do sangue para a retina, além da redução de perfusão local, desenvolvendo exsudatos duros, algodinosos e hemorragias. Essa fase é característica da hipertensão grave, acelerada ou maligna<sup>17,18</sup>.

Se o aumento da pressão arterial não é muito acentuado, pode não haver a fase exsudativa, as alterações de arterioloesclerose podem desenvolver-se gradualmente, manifestando-se através de reflexo arteriolar dorsal aumentado, irregularidade do calibre e cruzamentos anormais. As complicações incluem a formação de microaneurismas, oclusão de veias ou artérias da retina (centrais ou ramos) e formação de membrana epi-retiniana<sup>18</sup>.

Pelo exposto, é importante ressaltar a diferença entre os fenômenos essencialmente arterioloescleróticos e os decorrentes primariamente de hipertensão. Esquemáticamente, as alterações oftalmoscópicas da hipertensão explicadas com base na constrição arteriolar são:

- **estreitamento arteriolar;**
- **irregularidade do calibre;**
- **hemorragias;**

**- exsudatos duros e algodinosos;**

**- edema de disco óptico.**

As transformações arterioloescleróticas, decorrentes do espessamento da parede vascular, são representadas por:

**- modificações do reflexo arteriolar;**

**- alterações dos cruzamentos arteriovenosos;**

**- aumento da tortuosidade vascular, principalmente na área macular.**

O estreitamento arteriolar generalizado e a irregularidade do calibre também podem ser, segundo alguns autores, manifestações de arterioloesclerose. No primeiro caso, a esclerose é difusa, enquanto no último uma esclerose focal ocasiona o fenômeno observado, ambas apresentando reflexo dorsal arteriolar aumentado. Nas situações em que o estreitamento generalizado ou a irregularidade do calibre por espasmos focais são hipertensivos, o reflexo arteriolar está normal ou reduzido<sup>19</sup>.

Na prática, a separação entre esses fenômenos arterioloescleróticos e hipertensivos não é tão simples. Alguns estudos sugerem que os sinais de arterioloesclerose correlacionam-se melhor com a idade do que com a hipertensão. Achados retinianos são geralmente ausentes em hipertensão leve<sup>20</sup> e, freqüentemente, modificações vasculares retinianas atribuídas à hipertensão são descritas em pessoas normotensas<sup>21-23</sup>.

### 2.2.1 Estreitamento arteriolar

O estreitamento generalizado ocorre quando a pressão arterial permanece elevada por vários anos. O estreitamento se deve ao aumento da pressão intraluminal arteriolar, principalmente da pressão diastólica. Inicialmente as arteríolas reagem ao constante aumento da pressão intraluminal com espessamento hiperplásico da camada muscular. Posteriormente, ocorre hialinização da íntima que se estende até a camada muscular, que pode ser totalmente destruída<sup>18,24,25</sup>.

Segundo Leischman<sup>26</sup> o grau de espasmo arteriolar ou resposta hipertônica na retina dependeria dos níveis de pressão sanguínea e do grau de esclerose involucional ou fibrose. Em outras palavras, com o aumento da pressão intraluminal, os segmentos arteriulares normais tornar-se-iam hipertônicos (estreitos, retificados e pálidos), enquanto os segmentos já fibrosados dilatariam passivamente, assumindo um aspecto mais largo, curvilíneo e avermelhado. Se o estímulo hipertensivo persistisse com pouca intensidade, modificações reativas produziriam espessamento difuso da parede arteriolar, resultando em uma arteríola hiperplásica com uma coluna sanguínea estreita de calibre variável ou irregular, aumento do reflexo luminoso e mascaramento das vênulas nos cruzamentos. Assim, o hipertônus levaria à hiperplasia e esta progrediria para a fibrose. Na hipertensão leve ou moderada, os três processos podem ocorrer ao mesmo tempo em diferentes partes da mesma arteríola. Entretanto, na hipertensão maligna não há tempo para a fibrose ocorrer e a hiperplasia progride para necrose arteriolar aguda.

Evelyn e colaboradores<sup>27</sup> consideravam que os estreitamentos generalizados

arterioescleróticos poderiam ser diferenciados pela presença de pequenas irregularidades da coluna sangüínea na região estreitada, especialmente se existisse um aumento do reflexo dorsal nesta área. O estreitamento difuso devido à hipertensão seria suspeitado quando a coluna sangüínea estivesse simétrica e suavemente contraída com reflexo dorsal normal ou reduzido.

A constrição focal é um estreitamento localizado, simétrico e acinturado das arteríolas. O calibre reduz-se abruptamente em determinado ponto. A constrição localizada é mais observada em indivíduos com pressão diastólica acima de 110 mmHg. A gravidade e quantidade das constrições pode estar relacionada com a rapidez do desenvolvimento ou exacerbação da hipertensão. Com a redução da pressão arteriolar após a instituição do tratamento, as constrições focais podem desaparecer<sup>24</sup>.

Nicholls e colaboradores<sup>28</sup> observaram a relação arteriovenosa do calibre em 200 indivíduos normotensos e em 100 hipertensos. Concluíram que o estreitamento arteriolar localizado é um sinal mais fidedigno de hipertensão arterial do que o estreitamento generalizado porque a incidência de constrições focais em indivíduos normotensos era muito baixa em relação aos hipertensos.

Scheie<sup>20</sup> acreditava que o estreitamento arteriolar era a modificação mais precoce e proporcional ao grau de elevação dos níveis pressóricos. Mínimos estreitamentos dos vasos arteriais seriam mais visíveis após a 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> bifurcações. Considerava a irregularidade do calibre como reflexo de espasmos localizados.

Afirma-se haver estreitamento arteriolar quando o calibre arteriolar for inferior 2/3 do calibre venular, entre vasos comparáveis. Por vasos comparáveis entende-se que são vasos da mesma ordem, ou seja, pares observados após o mesmo

número de bifurcações e no mesmo quadrante do fundo-de-olho<sup>24,29</sup>.

Esta técnica de avaliação do estreitamento arteriolar tem sido questionada. Em muitos casos de aparente redução na relação arteriovenosa, a redução não é decorrente da diminuição do diâmetro arteriolar mas, sim devido à distensão ou ingurgitamento venular<sup>29</sup>. Em um trabalho realizado por Bechgaard e colaboradores<sup>30</sup> foram observadas vênulas dilatadas ou ingurgitadas em 3-6% dos pacientes hipertensos.

Hayreh e colaboradores<sup>31</sup>, a partir de um estudo experimental em macacos com hipertensão renovascular, consideraram o estreitamento arteriolar focal ou difuso como um artefato oftalmoscópico. Nesses animais, durante a fase aguda da hipertensão arterial, nenhum estreitamento difuso ou localizado foi detectado com angiografia fluoresceínica a despeito de serem observados na oftalmoscopia ou retinografia. Da mesma forma, a largura da luz arteriolar não apresentou diferenças entre os exames angiográficos obtidos antes e após o início da hipertensão. A explicação advém do fato de que o oftalmoscópio ou retinografia captam a imagem do agrupamento de células vermelhas que se localizam, principalmente, no centro da corrente sangüínea, enquanto a fluoresceína utilizada para o exame angiográfico difunde-se no plasma que constitui a maior parte da porção periférica da corrente sangüínea revelando a totalidade da luz vascular, mais calibrosa que à oftalmoscopia ou retinografia. O espessamento da parede vascular não modificou o lúmen da arteríola, apenas interferiu com as suas propriedades refrativas originando à oftalmoscopia a imagem de redução de calibre. Além disso, também consideraram o papel do edema de retina adjacente ao vaso que pode mascarar parte da coluna sangüínea.

### 2.2.2 Reflexo dorsal arteriolar

O reflexo dorsal arteriolar representa a proporção de luz refletida pela parede vascular e pela coluna sangüínea, que depende da espessura da parede. É considerado um dos sinais mais precoces de arterioloesclerose<sup>18,25,31</sup>.

Em uma arteríola normal, a maior parte dos raios luminosos atravessa a fina parede vascular transparente e ilumina a coluna sangüínea que aparece com um pequeno reflexo branco dorsal devido à menor porção de luz refletida pela parede<sup>24,29</sup>.

À medida que a esclerose aumenta a espessura da parede arteriolar, maior porção de luz é refletida, tornando o reflexo mais largo. Quando o espessamento e hialinização da parede são mais intensos, há igual proporção de luz branca refletida pela parede e cor vermelha da coluna sangüínea. As duas cores, em combinação, podem originar um reflexo alaranjado ou cúpreo, denominando estas arteríolas como em "fio-de-cobre", descritas por Gunn em 1898. Nos casos em que a arterioloesclerose está bastante avançada, toda a luz é refletida pela parede espessada, impedindo a visualização da coluna sangüínea. Estas arteríolas são denominadas como "fio-de-prata"<sup>24,29</sup>. O vaso parece estar ocluído mas, com poucas exceções, a patência vascular é confirmada pelo exame angiográfico da retina<sup>18,24,31</sup>.

Na literatura, os termos "reflexo arteriolar", arteríolas em "fio-de-cobre", "fio-de-prata" e outros são freqüentemente mencionados como sinais de hipertensão arterial. Leischman<sup>26</sup> acreditava que estes termos eram utilizados pela maioria dos oftalmologistas sem um conceito claro do significado de suas características.

### **2.2.3 Tortuosidade**

A tortuosidade dos vasos é observada em pacientes com arterioloesclerose e também em alguns indivíduos normais, especialmente nos mais idosos. O grau de tortuosidade aumenta com a redução do diâmetro do vaso, particularmente dos vasos perimaculares. Tais alterações são secundárias ao espessamento hipertrófico das paredes vasculares. O valor diagnóstico da tortuosidade arteriolar na arterioloesclerose hipertensiva é limitado, com possível exceção à área macular, onde a tortuosidade das pequenas arteríolas pode refletir aumento da pressão arterial<sup>24</sup>.

### **2.2.4 Cruzamentos arteriovenosos**

Na hipertensão, as alterações dos cruzamentos são as seguintes, representando graus progressivamente mais acentuados<sup>19,24</sup>:

- a) cruzamento normal, onde percebe-se a vênula sob a arteríola;
- b) apagamento da vênula sob e adjacente à arteríola;
- c) apagamento e deflexão no curso da vênula (sinal de Salus);
- d) apagamento, deflexão acompanhada de redução bilateral do calibre da vênula adjacente à arteríola e modificação do trajeto venular (sinal de Gunn);
- e) represamento com dilatação (ou ingurgitamento) da vênula previamente ao cruzamento (sinal de Bonnet).

O desaparecimento ou apagamento da vênula adjacente à arteríola é apenas uma ilusão criada por uma modificação nas propriedades refráteis das paredes arteriulares espessadas inicialmente<sup>24,29</sup>. A esclerose arteriolar provocada por uma



pressão arterial cronicamente elevada produz alterações na adventícia compartilhada pela arteríola e vênula ao nível dos cruzamentos, permitindo com que o processo esclerótico avance um pouco além do cruzamento na parede venular, produzindo a redução do seu calibre. A modificação do comprimento e enrijecimento arteriolar pela esclerose é transmitida pela adventícia comum à vênula que tem seu trajeto defletido. Além desse mecanismo, a esclerose associada à compressão produz estreitamento do lúmen venoso no cruzamento, provocando a sua dilatação ou represamento distal<sup>25</sup>.

Alguns critérios devem ser bem observados para uma adequada avaliação dos cruzamentos arteriovenosos. O cruzamento com anormalidades a serem consideradas deve estar, no mínimo, a um diâmetro papilar de distância do disco óptico, para evitar confusão com o tecido glial mais espessado, encontrado próximo ao disco e que pode ocasionar algum grau de apagamento venular normal neste local. Alguns autores colocam que devem ser considerados apenas os cruzamentos com completo apagamento venular de ambos os lados da arteríola<sup>29</sup>.

Os cruzamentos arteriovenosos anormais são uma característica da esclerose arteriolar, tanto involucional quanto decorrente de hipertensão crônica. Deve ser salientado que a arterioloesclerose que acompanha o envelhecimento é acelerada na hipertensão arterial. Assim é esperado que alguns indivíduos idosos normotensos apresentem anormalidades em alguns cruzamentos<sup>25,29</sup>.

### **2.2.5 Microaneurismas**

Na retinopatia hipertensiva os microaneurismas ocorrem, particularmente, ao

redor dos exsudatos algodinosos. São muito menos freqüentes que nos pacientes diabéticos, representando uma complicação da arterioesclerose<sup>24</sup>.

Os microaneurismas são difíceis de observar-se na maioria dos casos. Aparecem como pequenos pontos vermelhos regulares na retina, devido à dilatação saculiforme da parede vascular, predominantemente nos capilares. Em alguns microaneurismas de maior tamanho pode ser observado o reflexo dorsal, sinal que os diferencia das hemorragias puntiformes ou circulares. São mais definidos através da retinografia fluorescente. A causa dos mesmos não é certa, mas provavelmente aparecem em pontos de enfraquecimento da parede capilar<sup>24,31</sup>.

### **2.2.6 Hemorragias**

As hemorragias associadas à hipertensão costumam ser superficiais, localizadas na camada das fibras nervosas, em forma de "chama-de-vela" na maioria das vezes. Hemorragias profundas, não são freqüentes na retinopatia hipertensiva<sup>24,29,31</sup>. A hemorragia retiniana ocorre por perda da integridade do endotélio capilar, iniciado por espasmo importante e culminando na fase exsudativa, permitindo o extravazamento de células sangüíneas<sup>18,24,31</sup>.

Em raros casos de hipertensão grave podem ser observados outros tipos de hemorragias retinianas circulares ou ovaladas com centro branco, correspondendo à presença de fibrina. Além dessas também podem ser observadas hemorragias extensas pré-retinianas e hemorragias vítreas<sup>29</sup>.

### **2.2.7 Exsudatos algodinosos**

Os exsudatos algodinosos, são áreas de isquemia focal, secundárias à oclusão de arteríolas. À oftalmoscopia aparecem como áreas branco-acinzentadas, opacas, arredondadas ou ovaladas, de contornos pouco definidos, localizadas superficialmente na retina (camada de fibras nervosas ou de células ganglionares), predominando na região adjacente às arcadas temporais e ao disco óptico. Geralmente são poucos em número e pequenos no tamanho, mas podem chegar a quase 1 milímetro de diâmetro. A aparência clínica deve-se ao fechamento da circulação capilar da área afetada, resultando em acúmulo de componentes axoplásmicos e edema das fibras nervosas, diminuindo a transparência normal da retina. Surgem rapidamente e desaparecem ao longo de 3 a 8 semanas<sup>21,24,25,29</sup>.

Hayreh e colaboradores<sup>31</sup>, em experimento sobre hipertensão renovascular em macacos, observaram na angiografia oclusão da arteríola e obliteração dos capilares permanentes no local dos exsudatos. Na medida em que os exsudatos desapareceram, foi possível detectar oftalmoscopicamente em alguns animais, a perda de fibras nervosas da retina nestes locais, geralmente nas arcadas temporais próximas ao disco óptico.

A causa da oclusão da arteríola terminal na hipertensão acelerada ou maligna ainda não está estabelecida, mas, provavelmente, deve ser determinada pela necrose fibrinóide, um processo patológico básico que ocorre nas fases vasoconstritiva e exsudativa<sup>25,31</sup>. O termo "exsudato" não seria correto pois não se tratam de verdadeiros exsudatos e sim áreas isquêmicas na retina.

### 2.2.8 Exsudatos duros

Aparecem como depósitos amarelados ou branco-amarelados, de limites bem precisos. No tamanho, variam de pequenos pontos a um diâmetro papilar. Os depósitos tendem a se acumular nas camadas profundas da retina. Variam sua densidade dependendo da quantidade de gordura, sendo mais amarelos quanto maior concentração lipídica. Aparecem mais lentamente que os exsudatos algodonosos e podem levar de semanas até vários meses para serem reabsorvidos<sup>24,25,29</sup>.

A patogênese destes depósitos ainda não é totalmente esclarecida e envolve três teorias clássicas: exsudação, degeneração isquêmica de células retinianas e reabsorção de hemorragias retinianas<sup>25,31</sup>.

O fenômeno exsudativo é a concepção mais aceita. A exsudação serosa seria originada a partir da circulação sanguínea devido ao importante dano da permeabilidade vascular das arteríolas terminais e capilares em hipertensões graves. Parving e Gyntelberg<sup>32</sup> demonstraram que o escape transcapilar de albumina marcada é significativamente maior e correlacionado com a pressão arterial em indivíduos com hipertensão essencial não tratados. O mecanismo envolvido no maior vazamento de proteínas plasmáticas através da microvasculatura em pacientes com hipertensão arterial crônica deve ser o mesmo que ocorre em hipertensão induzida experimentalmente, ou seja, maior infiltração entre as células endoteliais danificadas dos capilares<sup>33</sup>. A porção fluída da exsudação plasmática é reabsorvida de maneira seletiva, deixando resíduos predominantemente lipídicos, os quais são parcialmente fagocitados por macrófagos<sup>22,24,29,31</sup>.

Entretanto, nenhum estudo angiográfico com fluoresceína foi capaz de

demonstrar vazamentos em vasos de retina adjacentes aos depósitos. Estes resíduos não tendem a se tingir pela fluoresceína, o que seria esperado se o mecanismo básico fosse exsudativo<sup>34</sup>.

Existe a hipótese de que os depósitos lipídicos seriam secundários à degeneração gordurosa de células gliais e neuronais, devido à isquemia, sendo então fagocitados<sup>31</sup>.

A hipótese menos provável, elaborada por Leishman, refere-se à reabsorção de hemorragias retinianas. Os resíduos fagocitados produziram o aspecto clínico observado<sup>26</sup>. Entretanto, a maioria dos depósitos não está relacionada topograficamente às hemorragias.

Hayreh e colaboradores<sup>31</sup> adicionaram uma quarta explicação, admitindo que os depósitos seriam decorrentes de exsudação serosa, originada predominantemente a partir da coriocapilar, sendo os vasos da retina responsáveis por apenas pequena parte da exsudação. A hipertensão causaria pequenas áreas de isquemia da coriocapilar, interferindo com a função de barreira do epitélio pigmentar da retina e permitindo o extravasamento de líquido para a retina sensorial. Ainda assim, a exsudação serosa predominante da coriocapilar não explicaria todos os aspectos dos exsudatos duros. Certamente a degeneração lipídica de células da retina devido à isquemia ou edema crônicos deve favorecer a formação de exsudatos duros em alguns casos.

### **2.2.9 Papiledema**

Papiledema é o termo utilizado para o edema de disco óptico observado na hipertensão grave ou maligna. O disco óptico torna-se inicialmente edemaciado e

borrado em seu lado nasal. Posteriormente, há o envolvimento de todo o disco que fica elevado e o edema atinge a retina adjacente. O pulso venoso pode estar presente no edema da hipertensão arterial. Com a progressão do papiledema, aparecem hemorragias e exsudatos algodinosos peripapilares além de congestão venular. Apresenta-se bilateralmente e não ocasiona baixa da acuidade visual. Entretanto, o paciente com papiledema pode queixar-se de escotomas ou perturbações visuais transitórias<sup>24</sup>.

O mecanismo do edema de papila na hipertensão ainda não está bem definido. Acredita-se que, na maioria dos casos de hipertensão, deve resultar da isquemia e extravasamento de plasma a partir das arteríolas e capilares papilares e peripapilares danificados. A hipertensão intracraniana da encefalopatia hipertensiva, prejudicando o fluxo axoplásmico do nervo óptico por efeito mecânico, seria uma causa menos comum para o papiledema em pacientes hipertensos graves, mas sempre deve ser considerada nestes casos<sup>18,24</sup>.

### **2.3 O exame de fundo-de-olho como fator prognóstico**

Os trabalhos revisados até o momento descrevem em detalhe as anormalidades da retina associadas a hipertensão arterial, caracterizando a retinopatia hipertensiva. Outros estudos enfocam primariamente a associação entre essas anormalidades de fundo-de-olho, repercussão de hipertensão em outros órgãos-alvo, gravidade da hipertensão e mortalidade.

### **2.3.1 Fundo de olho e mortalidade**

As alterações retinianas associadas à hipertensão foram muito estudadas e discutidas com relação a sua aplicação e utilidade na avaliação dos pacientes desde o aparecimento da classificação de Keith, Wagener e Barker, em 1939<sup>15</sup>. Reconhecida pelas iniciais KW, foi estabelecida a partir da observação do estado geral, sintomas atribuídos à hipertensão, hipertrofia cardíaca, alterações eletrocardiográficas, função renal, albuminúria e hematuria, além de repercussões vasculares na retina ao exame fundoscópico. Foram examinados 219 pacientes, seguidos por um período que variou de 5 a 17 anos, classificados em 4 grupos:

**Grupo I** – 10 pacientes com níveis pressóricos moderados, alguns com pressão normal durante o sono, ausência de sintomas e bom estado geral. Funções cardíaca e renal satisfatórias. As modificações vasculares na retina eram limitadas a mínimas alterações no calibre e reflexo arteriolar assim como nos cruzamentos arteriovenosos. Estas "mínimas alterações" não foram especificadas.

**Grupo II** – 26 pacientes que apresentavam níveis pressóricos mais elevados e sustentados que no grupo I. O estado geral era bom e as funções cardíaca e renal satisfatórias. Ao exame fundoscópico, o calibre e reflexo arteriolar e os cruzamentos apresentavam alterações moderadas mas, também, não especificadas. Estreitamento arteriolar irregular localizado ou difuso estava presente em alguns pacientes, assim como trombose venosa.

**Grupo III** – 37 pacientes cuja pressão arterial era quase sempre elevada. Podiam ser demonstrados espessamento das artérias radial, braquial, tibial posterior e

temporal superficial à palpação. Incluía pacientes com dispnéia aos esforços, alterações no eletrocardiograma e noctúria. Albuminúria e hematuria microscópica podiam estar presentes. Nervosismo, cefaléia, tonturas e perturbações visuais eram relatados. Um importante critério era a presença de retinite angioespástica, caracterizada por áreas de edema, hemorragias e exsudatos algodinosos, além de anormalidades vasculares mais intensas que as descritas no grupo II.

**Grupo IV** - os sintomas característicos eram cefaléia, nervosismo, astenia, perda de peso, perturbações visuais, dispnéia e noctúria. Também podiam ser detectadas lesões neurológicas. Objetivamente os pacientes apresentavam pressões arteriais persistentemente elevadas. Albuminúria e hematuria eram freqüentes. As funções cardíaca e renal geralmente estavam prejudicadas. Alguns casos apresentavam insuficiência cardíaca, renal e cerebral simultâneas. A alteração fundoscópica mais importante era a presença do edema de disco óptico associado à retinite angioespástica. A maioria dos 146 pacientes morreu dentro de um ano após o diagnóstico.

Neste trabalho, foram obtidas 138 biópsias de músculo para estudo histológico das alterações vasculares, 64 delas realizadas no grupo IV. Embora tenham demonstrado alterações definidas na parede e calibre arteriolar secundárias à hipertensão, a intensidade destas modificações não acompanhou a classificação dos casos nos 4 grupos, assim como as modificações vasculares na retina ou a sobrevida destes pacientes. A sobrevida do grupo I foi de 85% em 5 anos, decresceu para 50% no grupo II e 13% no grupo III. Somente 10% dos classificados no grupo IV sobreviveram 2 anos, tendo 50% morrido em seis meses.

Os autores concluíram pela existência de associação entre o prognóstico de



sobrevida e classificação da gravidade da hipertensão nos 4 grupos. Consideraram que as alterações vasculares retinianas, observadas no exame fundoscópico, tinham um importante papel na avaliação e classificação desses pacientes.

Uma descrição mais detalhada dos critérios para a classificação das anormalidades vasculares da retina, aplicados naquele estudo, foi publicada por Wagener e colaboradores em 1947<sup>35</sup>. O grupo I apresentaria redução do calibre arteriolar até 1/2 do calibre venular, reflexo arteriolar aumentado, leve depressão venular com perda da visualização da vênula sob a arteríola nos cruzamentos, presença de estreitamentos focais arteriolares com 1/3 do seu calibre. No grupo II, o calibre arteriolar reduziria-se de 1/2 até 1/3 do calibre venular; reflexo dorsal arteriolar com coloração cúprea, deflexão venular bem definida nos cruzamentos com perda da visualização de sua coluna sangüínea adjacente à parede arteriolar, constrições focais arteriolares com 1/2 do calibre. O grupo III seria caracterizado pela presença de estreitamento do calibre arteriolar até 1/4 do calibre venular, arteríolas com coloração prateada, cruzamentos com alteração no curso da vênula (cruzamentos em "ângulo reto") que apresentaria sua porção distal dilatada, constrições focais arteriolares com 2/3 do calibre. Finalmente no grupo IV seriam observadas arteríolas fibrosadas ou mesmo invisíveis em algumas porções.

Breslin e colaboradores<sup>36,37</sup>, em estudo basicamente descritivo publicado em 1966, registraram associação de achados fundoscópicos com prognóstico de sobrevida em 631 pacientes com hipertensão essencial da Clínica Mayo. A classificação fundoscópica era semelhante a do KW. Os dados iniciais foram obtidos retrospectivamente através dos registros de hipertensos diagnosticados durante o ano de 1940 e que haviam feito um exame oftalmoscópico com um oftalmologista.

Foram seguidos ou contatados 10 e 20 anos após. Pacientes com ausência ou mínima esclerose das arteríolas retinianas, representada por redução do calibre, eram colocados no grupo 1, independente do grau de alteração do reflexo arteriolar e entrecruzamento arteriovenoso, desde que não houvessem hemorragias ou exsudatos. Pacientes com redução do calibre arteriolar de grau 1 ou mais foram colocados no grupo 2. Pacientes com hemorragias retinianas mas sem exsudatos ou papiledema foram incluídos no grupo 2. Pacientes com um ou mais exsudatos retinianos, com ou sem hemorragias mas sem papiledema eram incluídos no grupo 3. O grupo 4 incluía apenas pacientes com papiledema. O grupo 1 contava com 126 pacientes, o grupo 2 com 279, o grupo 3 com 151 e o grupo 4 com 75 pacientes. A taxa de mortalidade nos 4 grupos em 10 anos foi, respectivamente, de 19%, 49%, 84% e 93%. Os graus de estreitamento arteriolar difuso ou focal correlacionaram-se positivamente com o nível da pressão arterial diastólica. A concomitância de alterações clínicas, como proteinúria, hiperazotemia, insuficiência cardíaca determinavam pior prognóstico dentro de cada grupo, que também foi pior para os homens. Também demonstraram que o prognóstico variava dentro dos grupos conforme a gravidade de cada alteração retiniana, sendo a taxa de mortalidade maior para pacientes que tinham estreitamento arteriolar generalizado ou focal mais intensos. Pacientes do grupo 2 com hemorragia retiniana tiveram uma mortalidade em 10 anos de 80%, portanto mais semelhante a do grupo 3.

McGregor e colaboradores<sup>38</sup>, estudaram 193 casos de hipertensão maligna entre 1968 e 1983, a fim de reavaliar significado prognóstico do edema do disco óptico. O exame oftalmológico foi feito através de retinografia e avaliado por especialistas que desconheciam outros dados clínicos dos pacientes. Parte dos dados

foram obtidos retrospectivamente. Os dados foram analisados através da tábua de vida e pelo modelo de regressão de Cox. A sobrevivência dos pacientes com exsudatos e hemorragias, mas sem papiledema foi 46% e dos com papiledema foi 48% em 10 anos. As curvas de sobrevivência praticamente foram sobrepostas durante os 10 anos de avaliação. A diferença destes dados com os citados anteriormente deve-se provavelmente à terapia anti-hipertensiva mais efetiva.

Svärdsudd e colaboradores<sup>39</sup> seguiram uma coorte com 973 homens, com 50 anos, randomicamente selecionados na população geral de Gotemburgo. Foram verificados os níveis tensionais e realizado oftalmoscopia por oftalmologista em 1963, 1967 e 1973. A morbidade e mortalidade foi aferida em 1975, tendo sido realizada necrópsia em 87% dos óbitos. Os achados fundoscópicos foram analisados individualmente, considerando-se presente ou ausente. A média da pressão arterial sistólica e diastólica foi significativamente maior quando estreitamento arteriolar difuso, estreitamento focal, entrecruzamento patológico ou aumento do reflexo arteriolar estavam presentes. Hemorragias, exsudatos e papiledema foram muito raros, não permitindo avaliação. Na análise de regressão logística controlada para fumo, pressão arterial e colesterol houve associação positiva entre:

- a)** estreitamento arteriolar focal e acidente vascular encefálico (AVE) e morte por câncer;
- b)** entrecruzamento patológico e doença coronariana fatal, AVE e morte por outras causas;
- c)** aumento do reflexo arteriolar com AVE.

Lamentavelmente, não foram fornecidos os riscos relativos e intervalos de confiança neste estudo.

Os autores argumentam que cada alteração fundoscópica tem um significado patológico isolado e que o agrupamento destes achados torna os grupos heterogêneos e de difícil reprodução. O melhor sistema de classificação seria baseado nas características individualizadas do fundo-de-olho, classificadas em presente ou ausente.

Dodson e colaboradores<sup>40</sup>, em 1996, propuseram uma nova classificação da retinopatia hipertensiva, visto que o sistema de graduação tradicional tornara-se menos aplicável à prática clínica atual. Os modernos tratamentos influenciam positivamente no prognóstico do paciente hipertenso, tornando-o dependente de outros fatores, como idade e fatores de risco cardiovasculares adicionais à HAS. Paralelamente, as alterações retinianas podem ser revertidas com a terapia anti-hipertensiva. Basicamente, sugerem que o primeiro grau seja definido pela presença de estreitamento arteriolar focal ou generalizado e que o segundo grau seja representado pela presença de hemorragias, exsudatos duros e algodonsos bilaterais, com ou sem papiledema. O médico deve ser encorajado a descrever todas as anormalidades encontradas.

### **2.3.2 Fundo de olho e lesões em outros órgãos-alvo**

Vários estudos compararam a presença de retinopatia hipertensiva com outros danos em órgãos-alvo.

Wendland, em 1954<sup>41</sup>, avaliou a correlação entre retinopatia hipertensiva e alterações vasculares renais diagnosticadas por biópsia. Foram realizadas 80 biópsias em pacientes que estavam sendo submetidos a simpatectomia. Os dados

fundoscópicos eram classificados de 0 a 4 e comparados com alterações microscópicas vasculares renais, também graduadas de 0 a 4. Oitenta e seis por cento dos casos demonstraram alterações iguais em grau ou pelo menos não diferente de um grau entre os achados de fundo-de-olho e a biópsia renal. Dezenove casos com vários graus de alteração fundoscópica não apresentavam alteração vascular renal.

O'Sullivan e colaboradores<sup>42</sup>, em 1968, demonstraram, em estudo retrospectivo de pacientes hipertensos com cardiopatia isquêmica, associação positiva entre níveis pressóricos e anormalidades fundoscópicas, principalmente com relação ao estreitamento arteriolar. Houve pobre correlação entre as alterações retinianas e eletrocardiográficas.

Ralph<sup>43</sup>, em 1974, descreveu correlação positiva entre cruzamentos arteriovenosos e níveis pressóricos. Entretanto, a correlação entre aqueles e o eletrocardiograma com sobrecarga cardíaca foi nula.

Heidland e Heidbreder<sup>44</sup>, em 1987, observaram ocorrência mais freqüente de retinopatia hipertensiva mais grave na hipertensão renoparenquimatosa com nível de creatinina superior a 3 mg/dl. Em pacientes com níveis inferiores a 3 mg/dl, a freqüência das alterações retinianas foi comparável a dos pacientes com hipertensão essencial. Utilizaram critérios adaptados da Organização Mundial da Saúde para classificar o exame fundoscópico:

- 1) retinopatia hipertensiva, com somente leves a moderadas anormalidades arteriolares;

- 2) retinopatia hipertensiva grave ou maligna, com distintas anormalidades arteriais, presença de hemorragias (isoladas ou numerosas) e ausência ou presença de papiledema .

Dahlöf e colaboradores<sup>45</sup>, em 1992, avaliaram 28 pacientes com hipertensão leve a moderada, sem tratamento medicamentoso prévio, com retinografia e ecocardiografia. Nenhum dos pacientes apresentava exsudatos ou hemorragias. Avaliaram basicamente aumento do reflexo arteriolar, estreitamento arteriolar e entrecruzamento patológico. Para cada alteração elaboraram uma escala de 0 a 4, em ordem crescente de gravidade. Houve correlação estatisticamente significativa, através do teste de Pearson, entre reflexo arteriolar e índice de massa ventricular ( $r = 0,37$ ).

Dimmitt e colaboradores<sup>23</sup>, em 1989, estudaram novamente a utilidade da classificação de KW para o exame fundoscópico associada aos níveis pressóricos e à gravidade da hipertensão, avaliada principalmente através de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA), ecocardiograma, eletrocardiograma e microalbuminúria. Após examinarem somente 25 pacientes hipertensos leves com diagnóstico recente e não tratados, identificaram associação de estreitamento arteriolar focal com pressão sistólica. Não obtiveram associação positiva entre os achados fundoscópicos e qualquer dos outros danos de órgãos-alvo. Estes resultados podem dever-se a pequena amostra estudada.

Leonardis e colaboradores<sup>46</sup>, em 1992, não observaram associação entre categorias de hipertensão arterial, cuja pressão foi aferida por monitorização ambulatorial e fundoscopia classificada por KW ou dano de órgão-alvo estimado pelo índice de massa ventricular esquerda à ecocardiografia em 90 pacientes estudados. Obtiveram associação apenas quando avaliaram presença ou ausência de anormalidades à fundoscopia com presença ou ausência de hipertrofia ventricular esquerda.

Melina e colaboradores<sup>47</sup>, em 1992, examinaram 78 pacientes hipertensos limítrofes, de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde. Observaram exames fundoscópicos, categorizados por KW, e eletrocardiográficos totalmente normais. Nenhuma relação foi observada entre os resultados de ecocardiografia e qualquer parâmetro de monitorização ambulatorial da pressão arterial.

Pessina e colaboradores<sup>48</sup>, em 1985, acharam associação entre eletrocardiograma e vasculopatia retiniana com hipertensão arterial. Cento e dois pacientes foram categorizados conforme uma classificação baseada em alterações cardiovasculares (clínicas e eletrocardiográficas) juntamente com vasculopatia retiniana, segundo KW.

Bonfanti e colaboradores<sup>49</sup> observaram frequência significativamente aumentada de anormalidades retinianas, segundo a classificação de KW, e complicações renais (medida por creatinina e uréia) associados à idade e duração da hipertensão, em 865 pacientes. Entretanto, os mesmos não foram agrupados segundo o nível pressórico e também não foi estudada associação entre retinopatia e nefropatia.

Estudo de Michelson e colaboradores<sup>50</sup>, em 1979, demonstrou que a doença aterosclerótica coronariana pode estar associada com alterações vasculares retinianas, mas independe do grau destas. Apesar disso, concluíram que o reflexo arteriolar era o sinal mais sensível para a presença de doença arterial coronariana em pacientes não-hipertensos. A tortuosidade vascular e a redução do calibre foram menos sensíveis porém mais específicos.

### 2.3.3 Retinopatia hipertensiva versus aterosclerótica

Para alguns autores que questionam a separação dos dois primeiros grupos, a classificação de KW não faz distinção clara entre retinopatia arterioesclerótica e hipertensiva.<sup>17,20-22,29,51,52</sup>

Mantendo esse raciocínio, as alterações vasculares deveriam ser classificadas separadamente, pois, embora a hipertensão acelere o aparecimento e progressão da arterioesclerose, ambas apresentam características oftalmoscópicas próprias. Qualquer tentativa de classificar o exame fundoscópico deveria levar em consideração tais diferenças para manter o valor clínico da relação entre as alterações retinianas e prognóstico da hipertensão<sup>17,21,22,51,52,53</sup>.

A primeira proposição observada na literatura de uma classificação que reconheceu as diferenças entre as anormalidades arterioescleróticas e hipertensivas é a de Jerome Gans, em 1944<sup>54</sup>. Nessa proposta, a letra "A" identificava as manifestações escleróticas e a letra "H" as hipertensivas, acompanhadas de um número classificatório, conforme pode ser observado no seguinte esquema:

**A1:** leve aumento do reflexo arteriolar, alterações iniciais nos cruzamentos, estreitamento ou irregularidade de calibre pouco evidentes;

**A2:** aumento marcado do reflexo, deflexões ou represamento nos cruzamentos, estreitamento importante do calibre arteriolar;

**A3:** presença de oclusões vasculares.

**H1:** constrições arteriolares;

**H2:** presença de hemorragias ou exsudatos;

**H3:** edema de disco óptico.



Nessa classificação, qualquer grau de arterioloesclerose pode ocorrer com qualquer grau de alteração hipertensiva. Um indivíduo normal era categorizado como AOH0. Apesar de ser bem discriminatória, a pioneira classificação de Gans foi pouco divulgada.

Scheie<sup>21</sup> publicou em 1953 uma classificação que também levava em consideração as diferenças arterioloescleróticas e hipertensivas, acentuando alguns detalhes<sup>27</sup>:

**Modificações Hipertensivas:**

**Grau I** - estreitamento arteriolar discreto

**Grau II** - estreitamento com constrições localizadas

**Grau III** - presença de hemorragias ou exsudatos

**Grau IV** - presença de edema de papila

**Modificações Arterioloescleróticas :**

**Grau I** - aumento reconhecível do reflexo arteriolar com mínima compressão no cruzamento (apagamento da vênula de ambos os lados da arteríola sem defletir-la)

**Grau II** - mesmas alterações, porém mais intensas, com apagamento e deflexão inicial da vênula

**Grau III** - presença de arteríola em "fio-de-cobre" com a vênula descrevendo um "S" bem acentuado no cruzamento

**Grau IV** - presença de arteríola em "fio-de-prata" ou represamento venoso anterior ao cruzamento

Leishman<sup>26</sup> (1957) sugeriu nova classificação. Segundo a sua concepção, haveria uma evolução diferenciada das alterações arteriolares de acordo com a idade dos vasos sanguíneos. Vasos jovens expostos ao estímulo hipertensivo reagem com

hipertônus, mas se a hipertensão é mais prolongada e grave, o hipertônus dá lugar à hiperplasia, que termina sendo substituída por fibrose na parede do vaso. Estes vasos quando expostos a estímulos hipertensivos severos podem sofrer necrose fibrinóide de suas paredes com subseqüente aumento de permeabilidade e microinfartos, levando a formação de exsudatos e hemorragias. Vasos mais velhos e estreitados exibiriam “esclerose involuntária” e a elevação da pressão induziria hipertônus apenas nas porções não fibrosadas e ainda contráteis. Na porção do vaso esclerosada, onde os elementos contráteis já foram substituídos, a tendência seria de dilatar-se passivamente como resultado do aumento da pressão, levando a tortuosidade da parede. A classificação depende do reconhecimento de diferentes estágios patológicos dos vasos afetados:

**Grupo I.** Esclerose involuntária; que representaria um fundo de olho normal de um paciente idoso.

**Grupo II.** Esclerose involuntária com hipertensão; enquanto apresenta todas as características da senilidade, demonstra alterações arteriolares, com porções dos vasos mais vermelhos, amplos e curvilíneos.

**Grupo III.** Esclerose involuntária avançada com hipertensão; seria adicionado ao quadro anterior a congestão das veias distais ao entrecruzamento artério-venoso.

**Grupo IV.** Fundo-de-olho normal do jovem.

**Grupo V.** Hipertensão recente em vaso jovem; as arteríolas são pálidas e estreitadas devido ao hipertônus. Não há entrecruzamentos patológicos.

**Grupo VI.** Hipertensão fulminante; presença de hemorragias, exsudatos e papiledema.

**Grupo VII.** Hipertensão grave com esclerose reativa; as arteríolas são mais tortuosas que o normal. Arteríolas pequenas são estreitadas indicando hipertônus. Entrecruzamentos patológicos estão presentes.

A classificação de Leishman é bastante subjetiva, de difícil reprodução e aplicabilidade prática.

Apesar de racionais e baseadas em dados fisiopatológicos e estudos anatomopatológicos dos vasos retinianos, estas classificações não foram validadas através de estudos de coorte como preditoras de morbi-mortalidade.

#### **2.4 A idade e o fundo de olho**

Há muitos anos sugere-se que o processo de envelhecimento possa determinar alterações fundoscópicas semelhantes às associadas à hipertensão arterial. Scheie<sup>21</sup>, em 1953, sugeriu em sua proposta de classificação a diferenciação dos achados ateroscleróticos dos hipertensivos, como descrito anteriormente. No seu trabalho original sugere como etiologia das alterações ateroscleróticas o processo de envelhecimento e a hipertensão.

Leishman<sup>26</sup> acentuou a importância do envelhecimento vascular na sua classificação.

Após essas proposições, os principais trabalhos que levaram em consideração as alterações fundoscópicas, HAS e aterosclerose são os de Salus<sup>22</sup>, Van Buchem<sup>51</sup> e Stokoe e Turner<sup>55</sup>. Todos citam que a idade dos pacientes seria um fator muito importante nas alterações retinianas, reforçando a maior presença de alterações vasculares arteriolescleróticas mesmo nos pacientes hipertensos. Os cruzamentos

arteriovenosos anormais são uma característica da esclerose arteriolar, tanto involucional quanto decorrente de hipertensão crônica. Assim, é esperado que alguns indivíduos idosos normotensos apresentem anormalidades em alguns cruzamentos<sup>25,29</sup>. Stokoe<sup>56</sup> salientou que a arterioloesclerose que acompanha o envelhecimento é acelerada na hipertensão arterial em revisão publicada em 1975. Contudo, a ausência de análise estatística nos trabalhos prejudica a quantificação do impacto do envelhecimento sobre a retinopatia hipertensiva.

Estudos mais recentes abordaram o fator idade com técnicas estatísticas mais adequadas. Dimmitt e colaboradores<sup>23</sup> observaram tendência a correlação entre estreitamento arteriolar e idade através da técnica de regressão linear, mas a sua amostra era de apenas 25 pacientes.

Em um estudo transversal, com amostra de 400 hipertensos ambulatoriais, não diabéticos, Fuchs e colaboradores<sup>5</sup> identificaram, através de regressão logística, associação estatisticamente significativa entre idade e estreitamento arteriolar difuso, com valor de beta de  $0,043 \pm 0,009$  ( $p < 0,001$ ). Diferentemente da maioria dos estudos descritos anteriormente, o exame do fundo-de-olho foi realizado por internistas e cardiologistas através da oftalmoscopia direta.

Klein e colaboradores<sup>57</sup> publicaram em 1994 um estudo transversal, de base populacional, com 4311 indivíduos entre 43 e 84 anos (Beaver Dam Eye Study). A avaliação foi feita por especialistas através de retinografia. Identificaram HAS em 34,3% da sua amostra. A prevalência de hipertensão aumentou com a idade e as alterações fundoscópicas foram mais freqüentes entre os hipertensos. Identificaram associação bruta positiva de retinopatia (definida como hemorragia, exsudato ou microaneurisma), estreitamento arteriolar ou entrecrusamento patológico com a

idade, tanto para homens como para mulheres. A prevalência das alterações retinianas, ajustada para a idade, foi maior nos hipertensos (quadro 7).

**QUADRO 7.** Relação de retinopatia e alterações vasculares com hipertensão ajustada para idade e estratificada por sexo em uma população de não diabéticos de Beaver Dam (1988-1990) .

<b>Prevalência ajustada para idade (%)</b>			
<b>Homens</b>			
<b>Lesões</b>	Normotensos (n = 1282)	Hipertensos (n = 629)	p
Retinopatia	7,7	11,3	0,01
Estreitamento arteriolar	9,8	13,1	0,04
Entrecruzamento patológico	1,5	2,8	0,05
<b>Mulheres</b>			
<b>Lesões</b>	Normotensas (n = 1549)	Hipertensas (n = 850)	p
Retinopatia	5,5	9,3	0,01
Estreitamento arteriolar	14,1	19,4	0,002
Entrecruzamento patológico	1,9	3,3	0,08

Estratificando os dados para a idade, verificou-se que na faixa etária maior ou igual a 75 anos todas as alterações retinianas apresentaram prevalências semelhantes entre os normotensos e hipertensos. Já nas faixas etárias menores, predominaram nos hipertensos.

Esta amostra foi acompanhada por 5 anos a fim de avaliar a incidência de alterações retinianas nos indivíduos sob risco. Conseguiram reexaminar 81,1% dos indivíduos avaliados inicialmente. Foram excluídos os pacientes que desenvolveram diabetes melito durante este período. Identificaram que quanto maior a faixa etária, maior é a incidência de HAS e alterações do fundo-de-olho. Após ajustar para idade, a presença de HAS na avaliação inicial foi associada com maior incidência de

estreitamento arteriolar e retinopatia, mas não de entrecruzamento patológico. No modelo de regressão logística que incluiu pressão arterial sistólica e diastólica, pressão de pulso, hipertensão não tratada, tratada controlada e não controlada, idade, sexo, colesterol, hematócrito, hemoglobina glicosilada e história de doença cardiovascular identificaram risco relativo significativo para desenvolver as alterações de fundo-de-olho apenas para as variáveis relacionadas à pressão arterial. A idade, assim como as outras variáveis, não se associaram significativamente<sup>58</sup>.

Yu e colaboradores<sup>59</sup> publicaram em 1998 um estudo bastante semelhante ao de Klein, também de base populacional. Neste trabalho foram avaliados 3654 indivíduos quanto a presença de hemorragias e microaneurismas. Infelizmente não foram apresentados dados referentes a estreitamento arteriolar e entrecruzamentos patológicos (quadro 8).

**QUADRO 8.** Relação entre hemorragias, microaneurismas e ambas as alterações com hipertensão ajustada para idade e estratificada por sexo em uma população de não diabéticos de Blue Mountains, Austrália (1992-1994).

<b>Prevalência ajustada para idade (%)</b>			
<b>Homens</b>			
<b>Lesões</b>	<b>Normotensos (n = 820)</b>	<b>Hipertensos (n = 583)</b>	<b>p</b>
Hemorragia	2,8	6,0	0,003
Microaneurismas	6,3	8,7	0,07
Ambas lesões	8,6	12,5	0,02
<b>Mulheres</b>			
<b>Lesões</b>	<b>Normotensas (n = 1008)</b>	<b>Hipertensas (n = 864)</b>	<b>p</b>
Hemorragia	4,0	6,3	0,03
Microaneurismas	3,9	7,6	0,001
Ambas lesões	7,4	12,6	< 0,001

A partir da faixa etária dos 70 anos não se observou diferença na prevalência de alterações retinianas entre os normotensos e hipertensos.

Os inúmeros estudos sobre anormalidades fundoscópicas e de suas relações com pressão arterial, idade e outras características, assim como com alterações em outros órgãos-alvo em pacientes hipertensos, ainda não esclarecem diversos aspectos. Certamente está demonstrada a associação entre aquelas anormalidades e hipertensão arterial e com danos em outros órgãos. Resta ainda por delimitar o papel prognóstico de anormalidades isoladas, de forma que possa se estimar com mais precisão sua utilidade para a estratificação de risco de pacientes hipertensos. Há poucos e insuficientes estudos de coorte orientados para este objetivo. Os estudos transversais geralmente têm pequenas amostras e insuficiente avaliação simultânea de repercussões de hipertensão. Além destes aspectos, praticamente todo conhecimento neste contexto foi produzido por oftalmologistas, muitas vezes analisando retinografias. Na prática clínica, espera-se que clínicos, nefrologistas e cardiologistas sejam hábeis para detectar alterações no exame de fundo de olho, com poder discriminatório suficiente para classificar pacientes em diferentes estágios de repercussão de hipertensão arterial. Neste estudo, oportuniza-se estudar o exame de fundo de olho realizado por não-oftalmologistas em pacientes hipertensos, permitindo averiguar as relações entre anormalidades fundoscópicas com pressão arterial, idade e danos em outros órgãos-alvo.

### **3. OBJETIVOS GERAIS**

Avaliar a influência da idade na associação de achados retinianos com níveis de pressão arterial e com lesões em órgãos-alvo.



## **4. HIPÓTESES OPERACIONAIS**

### **4.1 Hipóteses principais**

As médias da pressão arterial dos pacientes com diferentes alterações fundoscópicas isoladas e agrupados conforme a categorização dos achados da fundoscopia são iguais, independente da faixa etária.

A proporção de pacientes hipertensos classificados em cada nível de pressão arterial segundo o JOINT, é igual nas diferentes categorias de alterações fundoscópicas, independente da faixa etária.

A razão de chance de alteração fundoscópica para cada ano de idade é igual a um, independente da pressão arterial, cor, sexo, obesidade, tabagismo, colesterol, glicemia, duração da hipertensão, uso de drogas anti-hipertensivas e nível sócio-econômico.

### **4.2 Hipóteses secundárias**

As médias da creatinina sérica são iguais segundo as diferentes alterações fundoscópicas isoladas e na categorização dos achados, independente da faixa etária.

A proporção de pacientes com alterações eletrocardiográficas é igual segundo as diferentes alterações fundoscópicas isoladas e na categorização dos achados, independente da faixa etária

A proporção de pacientes com alterações no EQU é igual segundo as diferentes alterações fundoscópicas isoladas e na categorização dos achados, independente da faixa etária.

## **5. MÉTODOS**

### **5.1 Modelo geral de investigação**

Estudo observacional, analítico e de desenho transversal.

### **5.2 Amostra**

A amostra constitui-se de pacientes que procuraram o Ambulatório de Hipertensão Arterial do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Estes pacientes são predominantemente oriundos da comunidade de Porto Alegre e da região metropolitana, e também encaminhados de outros serviços do próprio Hospital de Clínicas.

Embora o ambulatório esteja localizado em um hospital de referência as consultas estão abertas a comunidade em geral.

A amostra foi formada por todos os pacientes registrados no banco de dados que, consecutivamente, realizaram a avaliação inicial no ambulatório no período de 1989 a 1999. A inclusão dos casos exigia que a avaliação clínica estivesse completa e os dados adequadamente armazenados para fins de pesquisa. Foram excluídos da análise os pacientes com hipertensão arterial secundária, diabete melito e outras patologias sistêmicas com possibilidade de repercussões vasculares retinianas (lúpus, vasculites sistêmicas, outras). Também foram excluídos aqueles pacientes cujas fundoscopias foram prejudicadas por opacidade de meios.

Os critérios para suspeita diagnóstica de hipertensão arterial secundária foram

os utilizados rotineiramente no Ambulatório de Hipertensão Arterial, seguindo as recomendações do Joint National Committee. Sinais físicos sugestivos de hipertensão secundária incluíram massas abdominais (rim policístico, feocromocitoma); sopros abdominais principalmente os lateralizados ou com componente diastólico (patologia renovascular); pulsos arteriais femurais ausentes ou retardados, ou pressão arterial reduzida em membros inferiores (coarctação de aorta); obesidade troncular com estrias purpúreas (síndrome de Cushing); taquicardia, tremores, hipotensão ortostática, sudorese e palidez (feocromocitoma). Procedimentos diagnósticos adicionais também foram indicados para determinar causas de hipertensão secundária nos pacientes em que:

- 1) a idade, história, exame físico ou exames laboratoriais sugerissem hipertensão secundária;
- 2) houve má resposta da pressão arterial à terapia medicamentosa;
- 3) a pressão arterial começou a aumentar após período de controle adequado;
- 4) a hipertensão era acelerada ou maligna;
- 5) a hipertensão apareceu subitamente.

Foram diagnosticados como hipertensão secundária aqueles pacientes com confirmação através de exames específicos para cada patologia suspeitada através das pistas clínicas descritas anteriormente.

Os critérios para diagnóstico de diabetes foram:

- a) uma glicemia de jejum acima de 200 mg/dl;
- b) duas glicemias de jejum acima de 126 mg/dl;
- c) teste de sobrecarga com 75 g de glicose positivo para o diagnóstico de intolerância à glicose ou diabetes, aplicado quando glicemias de jejum duvidosas

(110-126 mg/dl);

d) informação do próprio paciente sobre o diagnóstico de diabete ou uso de medicação hipoglicemiante.

O tamanho da amostra foi determinado pela disponibilidade de casos que preencheram os critérios de inclusão, constituindo-se 927 entre os aproximadamente 1800 pacientes cadastrados no ambulatório até o momento da coleta de dados.

### **5.3 Descrição das rotinas do ambulatório de hipertensão**

O Ambulatório de Hipertensão é destinado à assistência, ensino e pesquisa. A equipe é formada por estudantes de medicina que cursaram as disciplinas de semiologia médica, medicina interna e farmacologia e passam a integrar o ambulatório após realização de curso preparatório e seleção em concurso. Os estudantes realizam o atendimento supervisionado pelos pós-graduandos, que constituem-se em médicos internistas, cardiologistas e nefrologista. A supervisão geral é feita pelo orientador e co-orientadora desta tese.

Os dados da avaliação inicial são coletados através de um questionário e exame físico detalhado e armazenados no banco de dados informatizado. O estudo da associação entre achados do exame fundoscópico e níveis de pressão arterial foi um dos objetivos estabelecidos previamente ao início da coorte.

Todo o pessoal é treinado nas rotinas de interrogatório e exame físico, incluindo a técnica para aferição da pressão arterial. A pressão arterial é aferida pelo menos duas vezes, em um total de 3 consultas conforme as recomendações do *VI Joint National Committee*. São classificados na primeira consulta os pacientes normotensos sem uso de anti-hipertensivos ou com hipertensão severa.

Seguindo normas técnicas<sup>4,60</sup>, a aferição da pressão arterial é realizada com o paciente sentado, depois de cinco minutos de repouso, utilizando-se esfigmomanômetro aneróide, periodicamente calibrado, com o braço colocado ao nível do coração. Na primeira visita, a pressão é medida nos dois braços, considerando-se o valor mais alto se discrepantes. Nas visitas subseqüentes, mede-se no mesmo braço, preferencialmente o direito. Um manguito de 12 cm de largura e 23 cm de comprimento é utilizado em pacientes com perímetro braquial até 32 cm. Aqueles que apresentam circunferência igual ou superior a 33 cm têm a pressão arterial aferida com um manguito largo, com 15 cm de largura e 33 cm de comprimento. O manguito é inflado 20 a 30 mmHg acima do nível em que há o desaparecimento do pulso da artéria radial e desinflado 2 mm Hg por segundo. Consideram-se a 1ª. e 5ª. fases dos sons de Korotkoff como indicativos das pressões sistólica e diastólica respectivamente. Duas aferições são realizadas a cada visita, com intervalo de, pelo menos, 5 minutos.

A oftalmoscopia direta é realizada em todos os pacientes, durante a avaliação inicial, sob midríase após a instilação de 1 gota de tropicamida 1% em cada olho, exceto naqueles pacientes com contra-indicação para uso de midriático sem supervisão oftalmológica, como, por exemplo, história prévia de glaucoma. No primeiro momento a oftalmoscopia é realizada pelo estudante e após é repetida pelos médicos preceptores.

Os exames complementares, solicitados na primeira consulta, para todos os pacientes são: eletrocardiograma de repouso, exame qualitativo de urina, creatinina sérica, glicemia de jejum, colesterol total e potássio sérico. Exames adicionais são requisitados ante suspeitas específicas, como hipertensão secundária.

#### 5.4 Definição das variáveis

A pressão arterial, utilizada nas análises como variável contínua em mmHg, foi a média registrada na avaliação. Além das médias, a pressão arterial foi categorizada a partir dos estágios propostos pelo JOINT (quadro 2).

A presença ou ausência de qualquer anormalidade à fundoscopia foi utilizada como variável categórica dicotômica na análise das associações pertinentes. As anormalidades do exame fundoscópico foram descritas individualmente e categorizadas dicotomicamente em presente ou ausente da seguinte forma:

- 1) fundo-de-olho sem anormalidades: presente na inexistência de qualquer alteração na fundoscopia;
- 2) estreitamento arteriolar: presente quando a razão calibre arteríola/vênula fosse igual ou menor que 1/2;
- 3) apagamento venoso: presente quando as veias parecem estar interrompidas ou diminuídas de calibre, nos pontos de cruzamento com artérias a mais de um diâmetro do disco óptico (apagamento venular bilateral);
- 4) represamento venoso: presente quando, na presença de apagamento venular no entrecruzamento, o diâmetro da porção distal da veia for maior que o proximal;
- 5) exsudatos: presença de exsudatos duros ou algodonosos;
- 6) hemorragias: presença de hemorragia retiniana, independente da extensão;
- 7) edema de papila: presença de edema do disco óptico.

As anormalidades fundoscópicas foram também agrupadas, compondo uma variável com 6 categorias:

- 1) normal;
- 2) somente estreitamento arteriolar;
- 3) somente apagamento venoso, associado ou não a represamento venoso;
- 4) estreitamento arteriolar mais apagamento venoso, associado ou não a represamento venoso;
- 5) exsudato e hemorragia, simultaneamente ou não, independentemente da existência de outras anormalidades;
- 6) presença de edema do disco óptico.

Adicionalmente, o exame fundoscópico foi classificado segundo uma versão simplificada da proposta de Keith, Wagener e Barker:

**KW 1** – somente estreitamento arteriolar difuso;

**KW 2** – presença de cruzamentos arteriovenosos anormais;

**KW 3** - presença de exsudatos ou hemorragias de retina;

**KW 4** – presença de edema de disco óptico.

A idade foi aferida em anos completos e analisada como variável contínua e categorizada em menor ou igual a 50 ou maior que 50 anos. Este ponto de corte foi escolhido em análises exploratórias que dividiram a idade em extratos de 10 anos. Pela similitude entre as alterações verificadas antes e após os 50 anos e pelo fato de esta idade dividir a amostra em praticamente dois extratos de tamanhos semelhantes, procedeu-se ao restante das análises estratificando para estas faixas etárias.

Anormalidades eletrocardiográficas foram selecionadas como representantes de dano em órgãos-alvo. As alterações do eletrocardiograma foram categorizadas

dicotomicamente em presente ou ausente. São elas:

- 1) qualquer anormalidade ( ECG normal);
- 2) alterações inespecíficas da repolarização;
- 3) presença de zona inativa;
- 4) sobrecarga ventricular esquerda;
- 5) outras anormalidades.

Os exames eletrocardiográficos foram solicitados na rotina de atendimento do ambulatório e realizados no Serviço de Cardiologia do HCPA. As interpretações foram realizadas pelos vários profissionais responsáveis por este exame no referido serviço, e reavaliados através da revisão dos exames aplicando-se os critérios diagnósticos eletrocardiográficos que seguem:

#### 1) Sobrecarga ventricular esquerda (SVE)

	<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>
<b>a)</b>	$R\text{ AVL} + S\text{ V3} > 35\text{ mm}$	$R\text{ AVL} + S\text{ V3} > 25\text{ mm}$
<b>b) idade &lt; 40 anos</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. <math>R\text{ AVL} + S\text{ V3} &gt; 22\text{ mm}</math></li><li>2. <math>T\text{ V1} &gt; 0,0\text{ mm}</math></li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. <math>R\text{ AVL} + S\text{ V3} &gt; 12\text{ mm}</math></li><li>2. <math>T\text{ V1} &gt; 0,0\text{ mm}</math></li></ol>
<b>c) idade &gt; 40 anos</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. <math>R\text{ AVL} + S\text{ V3} &gt; 22\text{ mm}</math></li><li>2. <math>T\text{ V1} &gt; 2,0\text{ mm}</math></li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. <math>R\text{ AVL} + S\text{ V3} &gt; 12\text{ mm}</math></li><li>2. <math>T\text{ V1} &gt; 2,0\text{ mm}</math></li></ol>
<b>d)</b>	$R\text{ D1} + S\text{ D3} > 17\text{ mm}$ ( <b>Critério de Lewis</b> )	

A presença de um dos quatro critérios, classificava o exame como tendo sobrecarga ventricular esquerda.

#### 2) Alterações inespecíficas da repolarização (AIR) - na ausência de sinais



de bloqueio, sobrecarga ventricular, isquemia, zona inativa, informação sobre uso de digitálicos e distúrbios eletrolíticos foram consideradas:

- a) simetria de onda T
- b) onda T de baixa voltagem (achatada)
- c) onda T invertida assimétrica

**3) Zona Inativa (ZI)** - presença de onda Q com duração maior que 30 ms.

**4) Outras** - presença de outras anormalidades como bloqueios, isquemia, arritmias, sobrecargas atriais ou de ventrículo direito.

Para avaliar dano renal foram utilizados a creatinina sérica e o exame qualitativo de urina.

A creatinina sérica foi medida na rotina do laboratório de bioquímica do HCPA, sendo os níveis considerados normais de 0,6 a 1,2 mg/dl. Foi calculada a depuração da creatinina endógena através da fórmula:  $DCE \text{ (ml/min)} = (140 - \text{idade}) \times \text{peso (kg)} / \text{creatinina (mg\%)} \times 72$ . Nas mulheres subtraiu-se 15% do valor encontrado.

As alterações do exame qualitativo de urina foram categorizadas dicotomicamente em presente ou ausente. Foram consideradas as seguintes alterações:

- 1) proteinúria;
- 2) hematúria;
- 3) cilindrúria.

Foram utilizados os critérios que seguem:

- 1) Proteinúria** - presença de uma ou mais cruzes através de teste qualitativo com ácido tricloroacético e reação de fita (“dipstick”).

2) **Hematúria** - mais de três hemácias por campo de grande aumento.

3) **Cilindrúria** – presença de cilindros granulosos, hemáticos, hialinos ou céreos.

A glicemia e o colesterol foram dosados no laboratório de bioquímica do HCPA, segundo a sua rotina de coleta e análise. Tratadas como variáveis contínuas, em mg/dl.

A cor da pele foi classificada pelos estagiários e preceptores. Para fins de análise, os pacientes foram categorizados em brancos e não brancos; praticamente todos na última condição eram negros ou mulatos.

O tempo de hipertensão foi considerado conforme informação do paciente. O dado foi categorizado em até três anos ou maior que três anos.

Considerou-se o paciente em uso de medicação se a avaliação fosse realizada em uso corrente de qualquer medicação anti-hipertensiva.

A informação sobre tabagismo foi categorizada em três grupos: uso atual em qualquer quantidade, uso no passado ou nunca fumou.

Para avaliar nível sócio-econômico utilizou-se a renda mensal, medida em número de salários mínimos e tempo de escolaridade. Este último foi avaliado em número de anos de estudo formais concluídos com aprovação. Assim, considera-se que 10 anos de estudo significa ensino fundamental completo e dois anos de ensino médio. Categorizou-se a renda em até 3 salários mínimos ou mais.

O índice de massa corporal foi calculado dividindo-se o peso em quilos pelo quadrado da altura em metros.

O índice cintura-quadril foi calculado como razão entre o perímetro da cintura e do quadril.

## 5.5 Análise estatística

A análise descritiva dos dados, estratificada por idade maior ou menor que 50 anos, incluiu frequências e seus percentuais, medidas de tendência central e de dispersão. Para as análises bivariadas empregaram-se teste do Qui-quadrado para variáveis categóricas e ANOVA para variáveis contínuas. Na ANOVA, incluiu-se teste de linearidade e desvio de linearidade quando os achados fundoscópicos foram tratados como variável categórica de 6 estratos. No caso de teste significativo, procedeu-se o teste de contraste entre as médias através do Dunnett T3, não assumindo homoscedasticidade entre os grupos de comparação.

Em duas oportunidades foi aplicado o teste U de Wilcoxon Mann Whitney devido ao pequeno número de pacientes ou pela distribuição muito afastada da normal.

A análise multivariada levou em conta, além do marco teórico, potenciais variáveis de confusão identificadas na amostra. Desta forma, evitando-se multicolinearidade, o modelo de regressão logística, cuja variável dependente foi alteração do fundo de olho, incluiu as seguintes variáveis independentes:

**A) variáveis contínuas:** idade, pressão sistólica e diastólica, índice de massa corporal, colesterol sérico, glicemia, anos de estudo;

**B) variáveis categóricas:** cor, sexo, tabagismo atual e passado, tempo de hipertensão (maior ou menor que 3 anos) e tratamento anti-hipertensivo.

## 5.6 Aspectos éticos

Tratando-se de um estudo observacional, no qual foram utilizados os dados do “Projeto de Atendimento e Seguimento de uma Coorte de Pacientes Hipertensos” aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre há 10 anos, de acordo com as normas de pesquisa em seres humanos, foi assinado o Termo de Compromisso para Utilização de Dados.

## **6. RESULTADOS**

Até julho de mil novecentos e noventa e nove, 1800 pacientes haviam sido avaliados no Ambulatório de Hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Destes, foram excluídos 873. Os motivos das exclusões foram: diabete melitus (115), hipertensão arterial secundária (4), exame de fundo-de-olho não realizado ou prejudicado por opacidade de meios (129), dados clínicos inadequadamente registrados (625).

As características dos 927 pacientes avaliados, categorizados pela faixa etária, estão apresentados na tabela 1.

Observa-se que, exceto pela proporção de homens, índice de massa corporal e proporção de E.Q.U. alterado, os dois grupos diferenciam-se em todas as características avaliadas.

**TABELA 1.** Características da amostra por faixa etária (média e desvio padrão ou n e percentual) <sup>#</sup>

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>≤ 50 anos n = 425</b>	<b>&gt;50 anos n = 502</b>	<b>p*</b>
<b>Idade (anos)</b>	40,5 ± 7,3	61,3 ± 7,9	<0,001
<b>Gênero masculino</b>	129 (30,4%)	146 (29,1%)	0,673
<b>Cor branca</b>	339 (79,8%)	427 (85,1%)	0,034
<b>Índice cintura-quadril</b>	0,88 ± 0,09	0,90 ± 0,09	0,002
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,6 ± 5,5	29,2 ± 5,1	0,084
<b>PAS (mm Hg)</b>	149,6 ± 22,8	162,3 ± 25,5	<0,001
<b>PAD (mm Hg)</b>	96,7 ± 14,4	93,6 ± 14,4	0,001
<b>FC (bpm)</b>	79 ± 10	76 ± 10	<0,001
<b>HAS Sistólica isolada</b>	35 (8,2%)	145 (28,9%)	<0,001
<b>HAS &gt; 3 anos</b>	221 (53,1%)	336 (69,1%)	<0,001
<b>Em uso de medicação</b>	271 (63,9%)	356 (70,9%)	0,023
<b>Glicemia (mg/dl)</b>	91,6 ± 12,3	96,6 ± 13,1	<0,001
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	204,8 ± 45,6	230,6 ± 50,4	<0,001
<b>Fuma atualmente</b>	99 (23,6%)	79 (15,8%)	0,003
<b>Fundo-de-olho anormal</b>	180 (42,4%)	292 (58,2%)	<0,001
<b>ECG alterado</b>	210 (53,3%)	335 (73,7%)	<0,001
<b>SVE no ECG</b>	76 (19,3%)	141 (29,3%)	0,001
<b>E.Q.U. alterado</b>	155 (38,5%)	211 (44,6%)	0,066
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0,90 ± 0,25	0,96 ± 0,27	0,001
<b>Renda &lt; 3 salários</b>	134 (33,8%)	198 (41,4%)	0,021
<b>Anos de estudo (anos)</b>	6,8 ± 3,6	5,3 ± 3,6	<0,001 <sup>@</sup>

<sup>#</sup> Alguns totais não integralizam a amostra por dados faltantes

\* $\chi^2$  Pearson ou ANOVA

<sup>@</sup> Wilcoxon Mann Whitney

Nas tabelas 2 a 7 são apresentadas as médias da pressão arterial para cada alteração fundoscópica, na amostra global e categorizada aos 50 anos. Não se identificou pacientes com edema de papila.

**TABELA 2.** Pressão arterial (mmHg) conforme a presença de anormalidades no exame de fundo-de-olho (FO), por faixa etária (média  $\pm$  desvio padrão e número de pacientes em cada grupo).

FO	Global (n = 927)		≤ 50 anos (n = 425)		>50 anos (n = 502)	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
<b>Normal</b>	150,3 $\pm$ 21,9 455	92,2 $\pm$ 12,2 455	144,1 $\pm$ 19,9 245	93,5 $\pm$ 12,5 245	157,6 $\pm$ 21,8 210	90,7 $\pm$ 11,6 210
<b>Anormal</b>	162,4 $\pm$ 26,6 472	97,7 $\pm$ 15,9 472	157,1 $\pm$ 24,4 180	101,2 $\pm$ 15,5 180	165,7 $\pm$ 27,4 292	95,6 $\pm$ 15,8 292
<b>p*</b>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

\*ANOVA

**TABELA 3.** Pressão arterial (mmHg) conforme a presença de estreitamento arteriolar, por faixa etária (média  $\pm$  desvio padrão e número de pacientes em cada grupo).

Estreitam	Global (n = 927)		≤ 50 anos (n = 425)		>50 anos (n = 502)	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
<b>Ausente</b>	152,4 $\pm$ 23,1 588	93,0 $\pm$ 13,0 588	146,4 $\pm$ 21,6 303	95,0 $\pm$ 13,5 303	158,9 $\pm$ 23,0 285	90,8 $\pm$ 12,0 285
<b>Presente</b>	163,5 $\pm$ 16,9 339	98,5 $\pm$ 16,1 339	157,6 $\pm$ 24,0 122	101,0 $\pm$ 15,6 122	166,8 $\pm$ 27,9 217	97,1 $\pm$ 16,27 217
<b>p*</b>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001

\*ANOVA

**TABELA 4.** Pressão arterial (mmHg) conforme a presença de apagamento venoso, por faixa etária (média  $\pm$  desvio padrão e número de pacientes em cada grupo).

Apagam	Global (n = 927)		$\leq 50$ anos (n = 425)		$>50$ anos (n = 502)	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
<b>Ausente</b>	155,1 $\pm$ 24,6 751	94,3 $\pm$ 14,0 751	147,9 $\pm$ 21,8 347	95,7 $\pm$ 13,9 347	161,6 $\pm$ 25,2 404	93,0 $\pm$ 14,1 404
<b>Presente</b>	162,4 $\pm$ 26,7 176	98,2 $\pm$ 15,7 176	157,0 $\pm$ 26,0 78	101,4 $\pm$ 15,6 78	166,7 $\pm$ 26,6 98	95,6 $\pm$ 15,3 98
<b>p*</b>	0,001	0,001	0,001	0,002	0,058	0,106

\*ANOVA

**TABELA 5.** Pressão arterial (mmHg) conforme a presença de represamento venoso, por faixa etária (média  $\pm$  desvio padrão e número de pacientes em cada grupo)

Represam	Global (n = 927)		$\leq 50$ anos (n = 425)		$>50$ anos (n = 502)	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
<b>Ausente</b>	155,0 $\pm$ 24,5 780	94,2 $\pm$ 13,7 780	148,0 $\pm$ 22,1 377	95,7 $\pm$ 13,7 377	161,5 $\pm$ 24,8 403	92,7 $\pm$ 13,6 403
<b>Presente</b>	164,6 $\pm$ 27,2 147	99,4 $\pm$ 17,2 147	162,2 $\pm$ 25,1 48	105,1 $\pm$ 16,8 48	165,7 $\pm$ 28,1 99	96,7 $\pm$ 16,7 99
<b>p*</b>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,139	0,014

\*ANOVA

**TABELA 6.** Pressão arterial (mmHg) conforme a presença de exsudato, por faixa etária (média  $\pm$  desvio padrão e número de pacientes em cada grupo)

Exsudato	Global (n = 927)		$\leq 50$ anos (n = 425)		$>50$ anos (n = 502)	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
<b>Ausente</b>	156,1 $\pm$ 24,7 913	94,7 $\pm$ 14,2 913	149,4 $\pm$ 22,7 419	96,5 $\pm$ 14,2 419	161,8 $\pm$ 24,9 494	93,2 $\pm$ 14,0 494
<b>Presente</b>	184,1 $\pm$ 37,0 14	112,0 $\pm$ 20,7 14	166,8 $\pm$ 30,0 6	110,3 $\pm$ 20,9 6	197,1 $\pm$ 38,1 8	113,3 $\pm$ 21,8 8
<b>p*</b>	<0,001	<0,001	0,063	0,019	<0,001	<0,001

\*ANOVA



**TABELA 7.** Pressão arterial (mmHg) conforme a presença de hemorragia, por faixa etária (média  $\pm$  desvio padrão e número de pacientes em cada grupo)

<b>Hemor</b>	<b>Global (n = 927)</b>		<b><math>\leq 50</math> anos (n = 425)</b>		<b>&gt;50 anos (n = 502)</b>	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
<b>Ausente</b>	156,2 $\pm$ 24,6 918	94,8 $\pm$ 14,1 918	149,6 $\pm$ 22,9 424	96,8 $\pm$ 14,4 424	161,8 $\pm$ 24,7 494	93,2 $\pm$ 13,7 494
<b>Presente</b>	189,1 $\pm$ 50,9 9	112,6 $\pm$ 31,2 9	144 1	85 1	194,8 $\pm$ 51,3 8	116,1 $\pm$ 31,4 8
<b>p*</b>	<0,001	<0,001			<0,001	<0,001

\*ANOVA

De modo geral, as médias das pressões arteriais sistólica e diastólica foram maiores nos grupos de pacientes com quaisquer das alterações à fundoscopia. Houve associação positiva, independente da faixa etária. Contudo, as diferenças nas médias das pressões sistólica e diastólica, considerando a presença das anormalidades fundoscópicas, foram maiores no grupo mais jovem para todas as alterações. O pequeno número de pacientes com exsudatos e hemorragias dificultou a análise neste grupo.

Dos 927 pacientes, 299 (32,25%) foram avaliados sem uso de fármacos anti-hipertensivos. As médias das pressões sistólica e diastólica mantiveram o mesmo comportamento anteriormente observado, com acentuação do baixo rendimento do represamento venoso nos pacientes com mais de 50 anos, ficando as médias de pressão muito próximas entre o grupo sem represamento (163,0 / 93,4 mmHg) e com represamento (158,0 / 92,5 mmHg).

A tabela 8 apresenta a categorização das alterações fundoscópicas em cinco estratos e as médias das pressões sistólica e diastólica. Observa-se associação

positiva, com aumento da pressão arterial à medida que progridem as alterações fundoscópicas, tanto na amostra global como nos estratos etários.

Pela significância de F em todas as comparações, aplicou-se o teste de contrastes Dunnet T3, que identificou múltiplas diferenças significativas entre os grupos. As médias de pressão que diferiram entre as faixas etárias foram na comparação entre fundo-de-olho normal e apagamento e represamento, sendo significativo nos indivíduos com menos de 50 anos. Nos pacientes com mais de 50 anos houve diferença entre apagamento/represamento e estreitamento mais apagamento/represamento. As médias de pressão arterial sistólica e diastólica, tanto em indivíduos mais jovens quanto mais velhos, no grupo com estreitamento e apagamento, não diferiram significativamente, mas têm diferenças aritméticas opostas (tabela 8).

O teste de contrastes identificou as diferenças significativas entre os grupos. Nos indivíduos com mais de 50 anos, houve diferença da PAD entre normal e estreitamento + apagamento / represamento e deste grupo versus apagamento/represamento. A PAS diferiu apenas entre o normal e estreitamento + apagamento/represamento. Já nos indivíduos com idade  $\leq 50$  anos, a PAD e PAS nos mesmos grupos diferiu em relação ao normal. Comparando as médias de pressão arterial sistólica e diastólica, tanto entre os indivíduos mais jovens quanto entre os mais velhos, o grupo com estreitamento não diferiu significativamente do com apagamento, mas as diferenças são em sentido oposto (tabela 8).

**TABELA 8.** Pressão arterial (mmHg) conforme a categorização das alterações fundoscópicas, por faixa etária (média  $\pm$  desvio padrão e número de pacientes em cada grupo).

Classificação FO	Global (n = 927)		$\leq 50$ anos (n = 425)		$> 50$ anos (n = 502)	
	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
<b>Normal</b>	150,3 $\pm$ 21,9 454	92,2 $\pm$ 12,2 454	144,1 $\pm$ 19,9 245	93,5 $\pm$ 12,5 245	157,6 $\pm$ 21,9 209	90,6 $\pm$ 11,6 209
<b>Apenas estreitamento</b>	159,7 $\pm$ 25,7* 144	95,2 $\pm$ 14,6 144	152,8 $\pm$ 21,0 53	97,5 $\pm$ 13,4 53	163,7 $\pm$ 27,3 91	93,9 $\pm$ 15,4 91
<b>Apagamento / represamento</b>	159,0 $\pm$ 25,9* 129	95,4 $\pm$ 14,8 129	155,3 $\pm$ 25,3* 57	101,1 $\pm$ 15,0* 57	161,9 $\pm$ 26,1 72	90,9 $\pm$ 13,2 72
<b>Estreitamento + apagam/represam</b>	164,6 $\pm$ 25,0* 180	99,9 $\pm$ 15,7* 180	161,3 $\pm$ 25,6* 64	103,4 $\pm$ 16,5* 64	166,5 $\pm$ 24,6* 116	98,0 $\pm$ 14,9*# 116
<b>Hemorragia e/ou exsudatos</b>	184,5 $\pm$ 39,3* 20	110,8 $\pm$ 23,2* 20	166,8 $\pm$ 30,0 6	110,3 $\pm$ 20,9 6	192,1 $\pm$ 41,3 14	111,0 $\pm$ 24,8 14
<b>p*</b>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

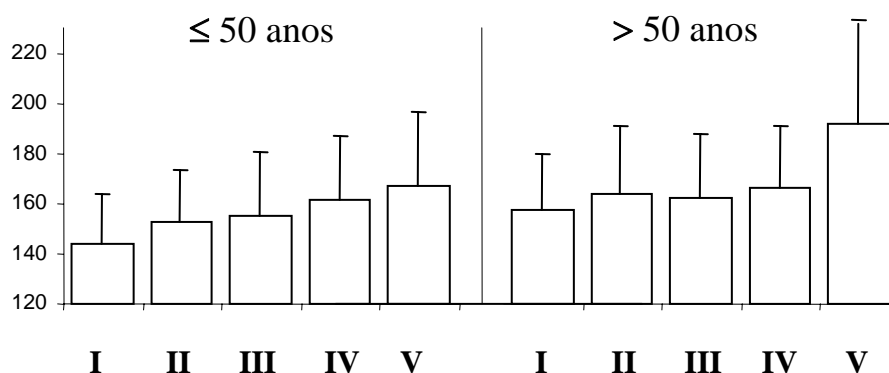
\*ANOVA

\*Dunnet T3 (teste de contraste) comparando com fundoscopia normal  $p < 0,05$

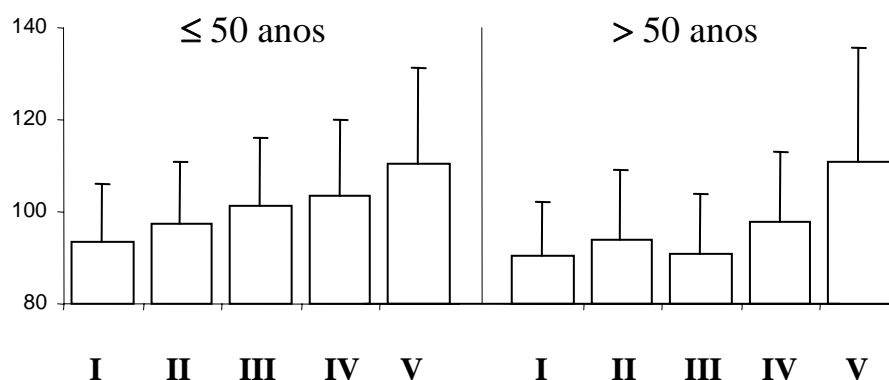
#Dunnet T3 (teste de contraste) comparando com apagamento/represamento  $p < 0,05$

O comportamento díspare da pressão arterial por anormalidade fundoscópica nos dois grupos fica claro na figura 5. Nos mais jovens, a pressão arterial aumenta linearmente com a progressão das anormalidades, em contraposição aos mais velhos, onde há desvio significativo da linearidade.

## Pressão sistólica



## Pressão diastólica



**FIGURA 5.** Nível de pressão arterial sistólica e diastólica conforme classificação da fundoscopia nas duas faixas etárias ( I – normal, II – apenas estreitamento arteriolar, III – apenas apagamento ou represamento venoso, IV – estreitamento arteriolar associado a apagamento ou represamento venoso e V – presença de exsudatos ou hemorragias).

Os valores de pressão arterial para as classes de Keith e Wagner simplificada (KW) se assemelham aos observados nas análises acima. A pressão arterial é progressivamente mais alta na classe de KW ascendente em indivíduos com menos de 50 anos e é atenuada, entre a classe I e II, nos pacientes com mais de 50 anos.

As tabelas 9, 10 e 11 apresentam a frequência de pacientes classificados em cada estágio de hipertensão segundo o JOINT, de acordo com as categorias de fundo-de-olho. Observa-se associação positiva na amostra geral, bem como entre os pacientes com idade menor ou igual a 50 anos e com mais de 50 anos, com nítida

diminuição na prevalência de pacientes normotensos à medida que progredem as alterações do FO e aumento de pacientes estágio III. Em relação aos estágios I e II esse comportamento não é tão claro.

**TABELA 9.** Distribuição (n e %) dos pacientes segundo a presença de anormalidades fundoscópicas e a classificação da pressão arterial (JOINT) na amostra global (n=927).

Classificação do FO	Classificação da pressão arterial			
	Normotenso	Estágio I	EstágioII	Estágio III
<b>Normal</b>	156 (34,4)	129 (28,4)	103 (22,7)	66 (14,5)
<b>Apenas estreitamento</b>	32 (22,2)	40 (27,8)	35 (24,3)	37 (25,7)
<b>Apagam/represam</b>	26 (20,2)	39 (30,2)	35 (27,1)	29 (22,5)
<b>Estreit/apagam/represam</b>	25 (13,9)	43 (23,9)	55 (30,6)	57 (31,7)
<b>Hemorragia ou exsudatos</b>	0	4 (20,0)	5 (25,0)	11 (55,0)

\* $\chi^2$  pearson p < 0,001

**TABELA 10.** Distribuição (n e %) dos pacientes segundo a presença de anormalidades fundoscópicas e a classificação da pressão arterial (JOINT) no grupo  $\leq 50$  anos (n = 425).

Classificação do FO	Classificação da pressão arterial			
	Normotenso	Estágio I	EstágioII	Estágio III
<b>Normal</b>	113 (46,1)	58 (23,7)	49 (20,0)	25 (10,2)
<b>Apenas estreitamento</b>	16 (30,2)	14 (26,4)	10 (18,9)	13 (24,5)
<b>Apagam/represam</b>	14 (24,6)	16 (28,1)	17 (29,8)	10 (17,5)
<b>Estreit/apagam/represam</b>	14 (21,9)	13 (20,3)	18 (28,1)	19 (29,7)
<b>Hemorragia ou exsudatos</b>	0	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50,0)

\* $\chi^2$  pearson p < 0,001

**TABELA 11.** Distribuição (n e %) dos pacientes segundo a presença de anormalidades fundoscópicas e a classificação da pressão arterial (JOINT) no grupo > 50 anos (n = 502).

Classificação do FO	Classificação da pressão arterial			
	Normotenso	Estágio I	EstágioII	Estágio III
<b>Normal</b>	43 (20,6)	71 (34,0)	54 (25,8)	41 (19,6)
<b>Apenas estreitamento</b>	16 (17,6)	26 (28,6)	25 (27,5)	24 (26,4)
<b>Apagam/represam</b>	12 (16,7)	23 (31,9)	18 (25,0)	19 (26,4)
<b>Estreit/apagam/represam</b>	11 (9,5)	30 (25,9)	37 (31,9)	38 (32,8)
<b>Hemorragia ou exsudatos</b>	0	2 (14,3)	4 (28,6)	8 (57,1)

\* $\chi^2$  pearson p = 0,029

Em um modelo de regressão logística, houve associação significativa com a variável dependente, fundo-de-olho normal ou anormal, de idade (p = 0,024), pressão diastólica (p = 0,029), cor (p = 0,020), sexo (p = 0,043), colesterol (p = 0,014) e anos de escolaridade formal (p < 0,001). Não houve interação significativa entre idade e pressão arterial. A pressão sistólica e o tempo de hipertensão apresentaram tendência a associação com valores de p de 0,132 e 0,157 respectivamente. Dos 927 pacientes, 120 foram descartados da análise por dados não disponíveis. As razões de chance e seus intervalos de confiança são apresentados na tabela 12.

**TABELA 12.** Resultados do modelo de regressão logística com qualquer anormalidade de fundo de olho como variável dependente (n = 807).

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>RAZÃO DE CHANCE</b>	<b>INTERVALO DE CONFIANÇA (95%)</b>	<b>p</b>
<b>Idade</b>	<b>1,017</b>	<b>1,002 – 1,0319</b>	<b>0,024</b>
<b>Pressão sistólica</b>	1,007	0,998 – 1,017	0,132
<b>Pressão diastólica</b>	1,019	1,002 – 1,036	<b>0,029</b>
<b>Cor (não branco)</b>	1,596	1,075 – 2,368	<b>0,020</b>
<b>Sexo (masculino)</b>	1,435	1,011 – 2,036	<b>0,043</b>
<b>Índice de massa corporal</b>	1,005	0,976 – 1,035	0,733
<b>Tabagismo atual</b>	1,131	0,762 – 1,679	0,542
<b>Tabagismo passado</b>	1,144	0,771 – 1,697	0,503
<b>Colesterol sérico</b>	1,004	1,001 – 1,007	<b>0,014</b>
<b>Glicemia</b>	0,999	0,987 – 1,012	0,930
<b>Tempo de hipertensão</b>	1,259	0,916 – 1,731	0,157
<b>Tratamento farmacológico</b>	1,182	0,856 – 1,634	0,310
<b>Anos de estudo</b>	0,930	0,892 – 0,969	<b>&lt;0,001</b>

Quando se substitui, no modelo de regressão logística, anormalidade fundoscópica por estreitamento arteriolar ou entrecruzamento patológico (variável definida pela associação de apagamento e represamento venoso) mantém-se as associações apresentadas na tabela 12, com variações de significância englobada pelo intervalo de confiança da análise original.

As associações entre níveis séricos de creatinina com anormalidades fundoscópicas, resultado de análise análoga à realizada com pressão arterial, estão apresentadas nas tabelas 13 a 18. Como pode se observar nestas tabelas, os níveis séricos de creatinina são geralmente mais elevados nos pacientes mais jovens com anormalidades fundoscópicas, relativamente aos pacientes sem anormalidades. Nos

pacientes mais idosos as diferenças de creatinina entre pacientes com e sem anormalidade de fundo de olho são em geral menos intensas.

**TABELA 13.** Creatinina sérica (mg/dl) conforme a presença de anormalidades no fundo-de-olho, por faixa etária (média  $\pm$  desvio padrão e número de pacientes em cada grupo).

<b>FO</b>	<b>Global (n = 889)</b>	<b><math>\leq 50</math> anos (n = 408)</b>	<b><math>&gt; 50</math> anos (n = 481)</b>
<b>Normal</b>	0,90 $\pm$ 0,21 439	0,86 $\pm$ 0,20 235	0,94 $\pm$ 0,22 204
<b>Anormal</b>	0,98 $\pm$ 0,21 450	0,96 $\pm$ 0,30 173	0,98 $\pm$ 0,30 277
<b>p*</b>	<0,001	<0,001	0,061

\*ANOVA

**TABELA 14.** Creatinina sérica (mg/dl) conforme a presença de estreitamento arteriolar, por faixa etária (média  $\pm$  desvio padrão e número de pacientes em cada grupo).

<b>Estreitam</b>	<b>Global (n = 889)</b>	<b><math>\leq 50</math> anos (n = 408)</b>	<b><math>&gt; 50</math> anos (n = 481)</b>
<b>Ausente</b>	0,91 $\pm$ 0,21 564	0,88 $\pm$ 0,29 293	0,95 $\pm$ 0,22 271
<b>Presente</b>	0,98 $\pm$ 0,33 325	0,97 $\pm$ 0,35 115	0,98 $\pm$ 0,32 210
<b>p*</b>	<0,001	0,001	0,246

\*ANOVA



**TABELA 15.** Creatinina sérica (mg/dl) conforme a presença de apagamento venoso, por faixa etária (média  $\pm$  desvio padrão e número de pacientes em cada grupo).

<b>Apagam</b>	<b>Global (n = 889)</b>	<b><math>\leq 50</math> anos (n = 408)</b>	<b><math>&gt; 50</math> anos (n = 481)</b>
<b>Ausente</b>	0,93 $\pm$ 0,26 723	0,89 $\pm$ 0,26 332	0,96 $\pm$ 0,25 391
<b>Presente</b>	0,97 $\pm$ 0,29 166	0,97 $\pm$ 0,21 76	0,97 $\pm$ 0,34 90
<b>p*</b>	0,054	0,014	0,268

\*ANOVA

**TABELA 16.** Creatinina sérica (mg/dl) conforme a presença de represamento venoso, por faixa etária (média  $\pm$  desvio padrão e número de pacientes em cada grupo).

<b>Represam</b>	<b>Global (n = 889)</b>	<b><math>\leq 50</math> anos (n = 408)</b>	<b><math>&gt; 50</math> anos (n = 481)</b>
<b>Ausente</b>	0,92 $\pm$ 0,26 752	0,90 $\pm$ 0,26 364	0,95 $\pm$ 0,26 388
<b>Presente</b>	1,00 $\pm$ 0,28 137	0,95 $\pm$ 0,22 44	1,03 $\pm$ 0,31 93
<b>p*</b>	0,001	0,171	0,011

\*ANOVA

**TABELA 17.** Creatinina sérica (mg/dl) conforme a presença de exsudato, por faixa etária (média  $\pm$  desvio padrão e número de pacientes em cada grupo).

<b>Exsudato</b>	<b>Global (n = 889)</b>	<b><math>\leq 50</math> anos (n = 408)</b>	<b><math>&gt; 50</math> anos (n = 481)</b>
<b>Ausente</b>	0,93 $\pm$ 0,25 878	0,90 $\pm$ 0,26 403	0,96 $\pm$ 0,25 475
<b>Presente</b>	1,14 $\pm$ 0,66 11	0,90 $\pm$ 0,21 5	1,33 $\pm$ 0,86 6
<b>p*</b>	0,197	0,800	0,104

\*Wilcoxon Mann Whitney

**TABELA 18.** Creatinina sérica (mg/dl) conforme a presença de hemorragia, por faixa etária (média  $\pm$  desvio padrão e número de pacientes em cada grupo).

<b>Hemorr</b>	<b>Global (n = 889)</b>	<b><math>\leq 50</math> anos (n = 408)</b>	<b><math>&gt; 50</math> anos (n = 481)</b>
<b>Ausente</b>	0,93 $\pm$ 0,26 881	0,90 $\pm$ 0,26 407	0,96 $\pm$ 0,25 474
<b>Presente</b>	1,18 $\pm$ 0,75 8	0,90 1	1,21 $\pm$ 0,80 7
<b>p*</b>	0,542		0,751

\*Wilcoxon Mann Whitney

Na tabela 19 são apresentadas as médias da creatinina sérica conforme a categorização dos achados fundoscópicos, na amostra global e por faixa etária. As análises utilizando a DCE calculada não foram mais discriminativas, permanecendo as médias dentro de valores normais.

**TABELA 19.** Creatinina sérica (mg/dl) conforme a categorização das alterações fundoscópicas, por faixa etária (média  $\pm$  desvio padrão e número de pacientes em cada grupo).

<b>Classificação do FO</b>	<b>Creatinina sérica (mg/dl)</b>		
	<b>Amostra global</b>	<b><math>\leq 50</math> anos</b>	<b><math>&gt; 50</math> anos</b>
<b>Normal</b>	0,90 $\pm$ 0,21 438	0,86 $\pm$ 0,20 235	0,94 $\pm$ 0,22 203
<b>Apenas estreitamento</b>	0,95 $\pm$ 0,33 142	0,98 $\pm$ 0,45 52	0,94 $\pm$ 0,23 90
<b>Apagam/represam</b>	0,98 $\pm$ 0,19 123	0,95 $\pm$ 0,18 57	1,00 $\pm$ 0,20 66
<b>Estreit/apagam/represam</b>	0,99 $\pm$ 0,30 169	0,98 $\pm$ 0,24 59	0,99 $\pm$ 0,33 110
<b>Hemorragia ou exsudatos</b>	1,06 $\pm$ 0,54 17	0,90 $\pm$ 0,21 5	1,13 $\pm$ 0,63 12
<b>p*</b>	<0,001	0,001	0,049

\*ANOVA

As associações entre anormalidades detectadas no exame de fundo de olho e no exame qualitativo de urina (E.Q.U) são apresentadas nas tabelas de contingência de números 20 a 23. As anormalidades de sedimento tenderam a ser mais intensas, comparativamente aos indivíduos sem anormalidade fundoscópica, nos indivíduos mais jovens com alterações no exame de fundo de olho (tabela 20). Cilindrúria (tabela 22) foi a anormalidade progressivamente mais freqüente com a intensificação das anormalidades fundoscópicas nos mais jovens, enquanto proteinúria acompanhou estas anormalidades nos mais idosos (tabela 21).

**TABELA 20.** Número de pacientes e frequência (%) de proteinúria, cilindrúria e hematúria identificados no exame qualitativo de urina conforme as alterações fundoscópicas, por faixas etárias.

	<b>Global (n = 876)</b>			<b>≤ 50 anos (n = 403)</b>			<b>&gt; 50 anos (n = 473)</b>		
	Proteínas	Cilindros	Hemácias	Proteínas	Cilindros	Hemácias	Proteínas	Cilindros	Hemácias
<b>FO</b>									
<b>Normal</b>	56 (13)	19 (4,3)	65 (15)	30 (13)	5 (2,1)	34 (14)	26 (13)	14 (7,0)	31 (16)
<b>Anorm</b>	90 (21)	42 (9,6)	54 (12)	32 (20)	15 (9,1)	22 (13)	58 (21)	27 (9,9)	32 (12)
<b>p*</b>	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>	0,290	0,057	<b>0,001</b>	0,817	<b>0,020</b>	0,270	0,232
<b>Estrei.</b>									
<b>Não</b>	80 (14)	30 (5,3)	81 (14)	41 (14)	9 (3,1)	42 (14)	39 (15)	21(7,8)	39 (15)
<b>Sim</b>	66 (21)	31 (9,8)	38 (12)	21 (19)	11 (9,9)	14 (13)	45 (22)	20 (9,8)	24 (12)
<b>p*</b>	<b>0,011</b>	<b>0,012</b>	0,325	0,225	<b>0,005</b>	0,646	<b>0,033</b>	0,445	0,386
<b>Apaga.</b>									
<b>Não</b>	111(16)	43 (6,0)	97 (14)	47 (14)	11 (3,3)	44 (13)	64 (17)	32 (8,4)	53 (14)
<b>Sim</b>	30 (21)	18(11)	22 (13)	15 (21)	9 (12,7)	12 (17)	20 (22)	9 (9,7)	10 (11)
<b>p*</b>	0,075	<b>0,025</b>	0,944	0,140	<b>0,001</b>	0,420	0,292	0,700	0,416
<b>Repr.</b>									
<b>Não</b>	114(15)	46 (6,2)	103(14)	54 (15)	17 (4,7)	50 (14)	60 (16)	29 (7,6)	53 (14)
<b>Sim</b>	32 (24)	15(11)	16(12)	8 (19)	3 (7,0)	6 (14)	24 (26)	12 (13)	10 (11)
<b>p*</b>	<b>0,015</b>	<b>0,037</b>	0,546	0,536	0,460	0,991	<b>0,017</b>	0,088	0,467
<b>Exsud.</b>									
<b>Não</b>	144(17)	60 (7,0)	118(14)	61 (15)	19 (4,8)	56 (14)	83 (18)	41 (8,8)	62 (13)
<b>Sim</b>	2 (15)	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (17)	1 (16,7)	0	1 (14)	0	1 (14)
<b>p*</b>	1,000	0,611	1,000	1,000	0,265	1,000	1,000	1,000	1,000
<b>Hemor.</b>									
<b>Não</b>	145(17)	60 (6,9)	119(14)	62 (15)	20 (5,0)	56 (14)	83 (18)	40 (8,6)	63 (14)
<b>Sim</b>	1 (12)	1 (12)	0	0	0	0	1 (14)	1 (14)	0
<b>p*</b>	1,000	0,440	0,607	1,000	1,000	1,000	1,000	0,472	0,601

\* $\chi^2$  Pearson ou teste exato de Fisher quando indicado

**TABELA 21.** Número de pacientes e frequência (%) de proteinúria no E.Q.U conforme a categorização das alterações fundoscópicas, por faixas etárias.

Classificação do FO	Proteinúria					
	Global		≤ 50 anos		> 50 anos	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
<b>Normal</b>	382 (87,2)	56 (12,8)	209 (87,4)	30 (12,6)	173 (86,9)	26 (13,1)
<b>Apenas estreitamento</b>	112 (83,6)	22 (16,4)	41 (83,7)	8 (16,3)	71 (83,5)	14 (16,5)
<b>Apagam/represam</b>	95 (79,8)	24 (20,2)	41 (78,8)	11 (21,2)	54 (80,6)	13 (19,4)
<b>Estreit/apagam/represam</b>	124 (74,7)	42 (25,3)	45 (78,9)	12 (21,1)	79 (72,5)	30 (27,5)
<b>Hemorragia ou exsudatos</b>	17 (89,5)	2 (10,5)	5 (83,3)	1 (16,7)	12 (92,3)	1 (7,7)
<b>p*</b>	0,004		0,373		0,024	

\* $\chi^2$  Pearson

**TABELA 22.** Número de pacientes e frequência (%) de cilindrúria no E.Q.U conforme a categorização das alterações fundoscópicas, por faixas etárias.

Classificação do FO	Cilindrúria					
	Global		≤ 50 anos		> 50 anos	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
<b>Normal</b>	419 (95,7)	19 (4,3)	234 (97,9)	5 (2,1)	185 (93,0)	14 (7,0)
<b>Apenas estreitamento</b>	126 (94,0)	8 (6,0)	47 (95,9)	2 (4,1)	79 (92,9)	6 (7,1)
<b>Apagam/represam</b>	108 (90,8)	11 (9,2)	48 (92,3)	4 (7,7)	60 (89,6)	7 (10,4)
<b>Estreit/apagam/represam</b>	145 (87,3)	21 (12,7)	49 (86,0)	8 (14,0)	96 (88,1)	13 (11,9)
<b>Hemorragia ou exsudatos</b>	17 (89,5)	2 (10,5)	5 (83,3)	1 (16,7)	12 (92,3)	1 (7,7)
<b>p*</b>	0,006		0,002		0,610	

\* $\chi^2$  Pearson

**TABELA 23.** Número de pacientes e frequência (%) de hematúria no E.Q.U conforme a categorização das alterações fundoscópicas, por faixas etárias.

Classificação do FO	Hematúria					
	Global		≤ 50 anos		> 50 anos	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
<b>Normal</b>	373 (85,2)	65 (14,8)	205 (85,8)	34 (14,2)	168 (84,4)	31 (15,6)
<b>Apenas estreitamento</b>	118 (88,1)	16 (11,9)	45 (91,8)	4 (8,2)	73 (85,9)	12 (14,1)
<b>Apagam/represam</b>	103 (96,6)	16 (13,4)	44 (84,6)	8 (15,4)	59 (88,1)	8 (11,9)
<b>Estreit/apagam/represam</b>	145 (87,3)	21 (12,7)	47 (82,5)	10 (17,5)	98 (89,9)	11 (10,1)
<b>Hemorragia ou exsudatos</b>	18 (94,7)	1 (5,3)	6 (100)	0	12 (92,3)	1 (7,7)
<b>p*</b>	0,709		0,547		0,667	

\* $\chi^2$  Pearson

Nas tabelas 24 a 29 apresentam-se as associações entre anormalidades identificadas no eletrocardiograma e no exame de fundo-de-olho. Sobrecarga ventricular esquerda associou-se com qualquer alteração de fundo de olho, estreitamento arteriolar e represamento venoso. Represamento venoso associou-se significativamente com eletrocardiograma alterado. Houve tendência a associação de hemorragia com sobrecarga ventricular esquerda e entre alteração eletrocardiográfica e estreitamento arteriolar. Apagamento venoso não se associou com qualquer achado eletrocardiográfico. Nos estratos etários pode ser observada uma clara diferença de comportamento com relação à presença de zona inativa. Os mais jovens tem uma associação positiva e estatisticamente significativa com fundo de olho anormal,

estreitamento e represamento venoso.

**TABELA 24.** Número de pacientes e frequência (%) de eletrocardiogramas alterados (ECG), sobrecarga ventricular esquerda (SVE) e zona inativa (ZI) conforme as alterações fundoscópicas, por faixas etárias.

	Global (876)			≤ 50 anos (n = 394)			> 50 anos (n = 482)		
<b>FO</b>	ECG	SVE	ZI	ECG	SVE	ZI	ECG	SVE	ZI
<b>Normal</b>	267(62)	93(22)	19(4,4)	123(54)	40 (18)	2 (0,9)	144(71)	53 (26)	17(8,4)
<b>Anorm.</b>	298(67)	124(28)	22(4,9)	87(52)	36 (22)	9 (5,4)	211(76)	88 (32)	13 (4,7)
<b>p*</b>	0,144	<b>0,034</b>	0,719	0,681	0,328	<b>0,011</b>	0,248	0,195	0,096
<b>Estrei.</b>									
<b>Não</b>	346(62)	122(22)	23(4,1)	152(54)	52 (19)	4 (1,4)	194(71)	70(26)	19 (6,9)
<b>Sim</b>	219(68)	95(30)	18(5,6)	58 (51)	24 (21)	7 (6,2)	161(78)	71(34)	11 (5,3)
<b>p*</b>	0,065	<b>0,011</b>	0,315	0,619	0,534	<b>0,015</b>	0,074	<b>0,035</b>	0,473
<b>Apaga.</b>									
<b>Não</b>	461(65)	174(24)	31 (4,4)	176(54)	63 (19)	8 (2,5)	285(74)	111(29)	23 (5,9)
<b>Sim</b>	104(63)	43(26)	10 (6,1)	34(49)	13 (19)	3 (4,3)	70 (75)	30 (32)	7 (7,4)
<b>p*</b>	0,748	0,634	0,341	0,382	0,867	0,403	0,841	0,527	0,584
<b>Repr.</b>									
<b>Não</b>	457(62)	171(23)	31 (4,2)	178(51)	61(18)	6 (1,7)	279(71)	110(28)	25 (6,4)
<b>Sim</b>	108(78)	46(33)	10 (7,2)	32(71)	15(33)	5 (11,1)	76(82)	31 (33)	5 (5,4)
<b>p*</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,011</b>	0,120	<b>0,011</b>	<b>0,011</b>	<b>0,004</b>	<b>0,049</b>	0,336	0,706
<b>Exsud.</b>									
<b>Não</b>	555(64)	212(25)	40 (4,6)	205(53)	74 (19)	10 (2,6)	350(74)	138(29)	30 (6,3)
<b>Sim</b>	10 (83)	5 (42)	1 (8,3)	5 (100)	2 (40)	1 (20,0)	5 (71)	3 (43)	0
<b>p*</b>	0,231	0,184	0,440	0,064	0,248	0,133	1,000	0,423	1,000
<b>Hemor.</b>									
<b>Não</b>	559(64)	213(25)	41 (4,7)	210(53)	76 (19)	11 (2,8)	349(74)	137(29)	30 (6,3)
<b>Sim</b>	6 (86)	4 (57)	0	-	-	-	6 (86)	4 (57)	0
<b>p*</b>	0,432	0,068	1,000	-	-	-	0,682	0,202	1,000

\* $\chi^2$  pearson ou teste exato de Fisher quando indicado

Agrupando-se os achados fundoscópicos, este comportamento fica mais evidente, havendo aumento do percentual de zona inativa conforme progredem as

alterações do fundo-de-olho (tabela 27). A associação de outras anormalidades no ECG com diferentes alterações de fundo de olho não é nitidamente influenciada pela faixa etária. Chama atenção a inconsistente associação entre alterações no fundo de olho com sobrecarga ventricular esquerda (tabela 26).

**TABELA 25.** Número de pacientes e freqüência (%) de ECG alterados conforme a categorização da fundoscopia, por faixas etárias.

Classificação do FO	Eletrocardiograma					
	Geral		≤ 50 anos		> 50 anos	
	Normal	Anormal	Normal	Anormal	Normal	Anormal
<b>Normal</b>	163 (38,0)	266 (62,0)	104 (45,5)	123 (54,2)	59 (29,2)	143 (70,8)
<b>Apenas estreitamento</b>	56 (40,3)	83 (59,7)	31 (60,8)	20 (39,2)	25 (28,4)	63 (71,6)
<b>Apagam/represam</b>	47 (38,2)	76 (61,8)	25 (47,2)	28 (52,8)	22 (31,4)	48 (68,6)
<b>Estreit/apagam/represam</b>	42 (25,1)	125 (74,9)	24 (41,4)	34 (58,6)	18 (16,5)	91 (83,5)
<b>Hemorragia ou exsudatos</b>	3 (16,7)	15 (83,3)		5 (100)	3 (23,1)	10 (76,9)
<b>p*</b>	0,009		0,057		0,113	

\* $\chi^2$  pearson



**TABELA 26.** Número de pacientes e frequência (%) de SVE conforme a categorização da fundoscopia, por faixas etárias.

Classificação do FO	Sobrecarga ventricular esquerda					
	Geral		≤ 50 anos		> 50 anos	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
<b>Normal</b>	336 (78,3)	93 (21,7)	187 (82,4)	40 (17,6)	149 (73,8)	53 (26,2)
<b>Apenas estreitamento</b>	107 (77,0)	32 (23,0)	43 (84,3)	20 (15,7)	64 (72,7)	24 (27,3)
<b>Apagam/represam</b>	96 (78,0)	27 (22,0)	42 (79,2)	11 (20,8)	54 (77,1)	16 (22,9)
<b>Estreit/apagam/represam</b>	110 (65,9)	57 (34,1)	43 (74,1)	15 (25,9)	67 (61,5)	42 (38,5)
<b>Hemorragia ou exsudatos</b>	10 (55,6)	8 (44,4)	3 (60,0)	2 (40,0)	7 (53,8)	6 (46,2)
<b>p*</b>	0,006		0,421		0,067	

\* $\chi^2$  pearson

**TABELA 27.** Número de pacientes e frequência (%) de zona inativa conforme a categorização da fundoscopia, por faixas etárias.

Classificação do FO	Zona inativa					
	Geral		≤ 50 anos		> 50 anos	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
<b>Normal</b>	410 (95,6)	19 (4,4)	225 (99,1)	2 (0,9)	185 (91,6)	17 (8,4)
<b>Apenas estreitamento</b>	137 (98,6)	2 (1,4)	50 (98,0)	1 (2,0)	87 (98,9)	1 (1,1)
<b>Apagam/represam</b>	119 (96,7)	4 (3,3)	51 (96,2)	2 (3,8)	68 (97,1)	2 (2,9)
<b>Estreit/apagam/represam</b>	152 (91,0)	15 (9,0)	53 (91,4)	5 (8,6)	99 (90,8)	10 (9,2)
<b>Hemorragia ou exsudatos</b>	17 (94,4)	1 (5,6)	4 (80,0)	1 (20,0)	13 (100)	
<b>p*</b>	0,028		0,003		0,052	

\* $\chi^2$  pearson

**TABELA 28.** Número de pacientes e frequência (%) de alteração primária da repolarização ventricular conforme a categorização da fundoscopia, por faixas etárias.

Classificação do FO	Alteração primária da repolarização ventricular					
	Geral		≤ 50 anos		> 50 anos	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
<b>Normal</b>	303 (70,6)	126 (29,4)	161 (70,9)	66 (29,1)	142 (70,3)	60 (29,7)
<b>Apenas estreitamento</b>	102 (73,4)	37 (26,6)	40 (78,4)	11 (21,6)	62 (70,5)	26 (29,5)
<b>Apagam/represam</b>	85 (69,1)	38 (30,9)	40 (75,5)	13 (24,5)	45 (64,3)	25 (35,7)
<b>Estreit/apagam/represam</b>	107 (64,1)	60 (35,9)	47 (81,0)	11 (19,0)	60 (55,0)	49 (45,0)
<b>Hemorragia ou exsudatos</b>	13 (72,2)	5 (27,8)	3 (60,0)	2 (40,0)	10 (76,9)	3 (23,1)
<b>p*</b>	0,457		0,451		0,059	

\* $\chi^2$  pearson

**TABELA 29.** Número de pacientes e frequência (%) com outras alterações no ECG conforme a categorização da fundoscopia, por faixas etárias.

Classificação do FO	Outras alterações eletrocardiográficas					
	Geral		≤ 50 anos		> 50 anos	
	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
<b>Normal</b>	319 (74,4)	110 (25,6)	184 (81,1)	43 (18,9)	135 (66,8)	67 (33,2)
<b>Apenas estreitamento</b>	101 (72,7)	38 (27,3)	45 (88,2)	6 (11,8)	56 (63,6)	32 (36,4)
<b>Apagam/represam</b>	89 (72,4)	34 (27,6)	44 (83,0)	9 (17,0)	45 (64,3)	25 (35,7)
<b>Estreit/apagam/represam</b>	113 (67,7)	54 (32,3)	42 (72,4)	16 (27,6)	71 (65,1)	38 (34,9)
<b>Hemorragia ou exsudatos</b>	13 (72,2)	5 (27,8)	3 (60,0)	2 (40,0)	10 (76,9)	3 (23,1)
<b>p*</b>	0,608		0,199		0,897	

\* $\chi^2$  pearson

## 7. DISCUSSÃO

A amostra deste estudo constitui-se de pacientes ambulatoriais, predominantemente de mulheres (70%), encaminhados a serviço de referência no diagnóstico e tratamento de hipertensão arterial. A maioria dos pacientes já vem em uso de medicação e com orientação de tratamento não farmacológico. Apenas 9% dos pacientes incluídos nesta análise tiveram seus níveis tensionais normais na avaliação inicial sem uso de medicamentos. Mais de 67% dos pacientes estavam fazendo uso de medicações anti-hipertensivas durante a avaliação e a maioria dos que não estavam usando medicamentos durante a avaliação, o fizeram em algum momento. Portanto é uma população que já sofreu intervenções e basicamente com hipertensão estabelecida há mais de 3 anos. A exclusão dos pacientes diabéticos evita que os achados sejam confundidos por retinopatia diabética.

A inexistência de sólidos estudos de coorte atuais que permitam quantificar o real significado prognóstico de alterações fundoscópicas fazem com que sua utilidade seja indiretamente avaliada em estudos transversais. Nestes se avalia sua associação com outros indicadores de gravidade de hipertensão arterial. Na quase totalidade, estes estudos tem o fundo-de-olho realizado por oftalmologistas, sendo muitas vezes confirmado por imagens (retinografia).

O presente estudo é ímpar por quantificar estas associações no contexto clínico, com realização de exame de fundo-de-olho por clínicos, cardiologistas e nefrologistas. A análise da associação entre os achados oftalmoscópicos, níveis de pressão arterial aferidos no consultório, duração da hipertensão determinada por questionário, avaliação de danos de órgão-alvo por eletrocardiograma, exame qualitativo de urina e creatinina sérica também retratam o que é realizado no

contexto clínico<sup>3,4</sup>.

Análise prévia de 400 pacientes do mesmo ambulatório mostrou um baixo desempenho classificação de Keith-Wagener (KW), especialmente das classes 1 e 2, em prever a gravidade da hipertensão, uma vez que não houve variação em paralelo entre estas duas categorias e os indicadores de gravidade das pressões sistólica e diastólica<sup>5</sup>.

A classificação tradicional de KW pode ser criticada em vários aspectos. A série de pacientes na qual a classificação se baseia foi altamente selecionada com respeito a gravidade da hipertensão, sendo 75% dos pacientes classificados nos grupos 3 e 4. A avaliação do valor prognóstico dos grupos 1 e 2, contendo apenas 10 e 26 pacientes respectivamente, foi prejudicada. As distinções entre o grupo 1 e 2 não são suficientemente claras. Na classificação original, eram consideradas características clínicas outras além das alterações fundoscópicas. Os grupos do KW não descrevem um processo patológico progressivo. As retinopatias grau 3 e 4 não são estágios progressivos do grau 1 e 2. As características de aumento de permeabilidade vascular e isquemia incluem exsudatos algodinosos, duros e hemorragias devido ao dano endotelial, enquanto as alterações de calibre e entrecruzamentos patológicos podem decorrer tanto da HAS como da esclerose vascular decorrente do envelhecimento e outros fatores aterogênicos.

Neste estudo os achados fundoscópicos foram aferidos individualmente e analisados de formas diversas. Inicialmente as análises bivariadas foram feitas com os achados individuais. Como tradicionalmente os achados fundoscópicos são descritos agrupados, analisou-se as médias de pressão arterial conforme os grupamentos descritos. A diferença em relação ao KW está na categoria

caracterizada por entrecruzamento patológico (apagamento + represamento), que levou a grupos de tamanhos mais homogêneos, contemplando adicionalmente a hipótese de que o entrecruzamento patológico reflete uma alteração aterosclerótica<sup>25,29</sup>.

Os resultados confirmam a associação entre alteração do fundo-de-olho e prevalência de HAS e demonstram comportamentos diferentes de acordo com a faixa etária. O ponto de corte em 50 anos para estratificação da idade gerou grupos de tamanhos equilibrados e com idade média que diferiu em mais de 20 anos (40,5 versus 61,3 anos).

Nas análises bivariadas, a presença ou ausência de estreitamento arteriolar foi capaz de discriminar diferenças nas médias de pressão arterial sistólica e diastólica nas duas faixas etárias. Já os entrecruzamentos patológicos, nos seus dois níveis de gravidade (apagamento e represamento), tiveram menor capacidade de discriminar diferenças nas médias de pressão arterial no grupo com mais de 50 anos. Isto é compatível com a idéia de que as alterações dos entrecruzamentos estejam mais relacionadas com o processo de aterosclerose vascular, na qual o fator envelhecimento teria um peso maior. A falta de poder estatístico não parece uma explicação provável uma vez que os grupos são um pouco maiores no estrato com mais de 50 anos e não há dispersão diversa de dados.

Exsudatos e hemorragias foram bastante raros, principalmente no grupo mais jovem, dificultando a interpretação nos estratos etários. Porém, é evidente a diferença do nível de pressão arterial quando considera-se o grupo geral, compatível com o conceito de que estas alterações relacionam-se mais com a hipertensão arterial<sup>18,24,31</sup> e estão implicadas com pior prognóstico<sup>15,36,37,38</sup>.

A pressão arterial associou-se diferentemente com as anormalidades fundoscópicas agrupadas. Nos pacientes mais jovens houve aumento linear da pressão arterial, ao passo que nos pacientes mais velhos a pressão arterial apresentou um platô nas 3 primeiras categorias. Isto ocorreu pelo efeito dos entrecruzamentos patológicos.

Analisando os resultados das categorias de fundo-de-olho e a pressão arterial conforme as categorias do JOINT, observa-se que quanto mais avançadas as alterações fundoscópicas, mais infreqüentes são os normotensos. Nos pacientes com idade inferior a 50 anos, 46,1 % tem fundo-de-olho normal e estão normotensos, ao passo que o mesmo ocorre com apenas 20,6% dos pacientes com mais de 50 anos. Também observa-se que há tendência a diminuir a proporção de fundoscopias normais conforme aumenta o estágio da HAS nos mais jovens. Nos mais velhos a proporção permanece estável, não se modificando paralelamente com o aumento dos estágios de hipertensão. Este comportamento diferente no grupo mais velho sugere a interferência de outros fatores, além da pressão arterial, na gênese de alterações retinianas, sendo pelo menos associado à idade. Esta idéia concorda com dados obtidos por Klein<sup>57</sup>, segundo os quais na faixa etária maior ou igual a 75 anos todas as alterações retinianas apresentaram prevalências semelhantes entre os normotensos e hipertensos. Já nas faixas etárias menores, predominaram nos hipertensos.

Na análise multivariada, a idade associou-se de maneira positiva e independente com alteração fundoscópica como anteriormente observado por Fuchs e colaboradores<sup>5</sup> e sugerido no estudo de Dimit e colaboradores<sup>24</sup>. O desfecho fundo-de-olho alterado, por englobar todas as alterações e apresentar maior freqüência de eventos, conferiu maior poder ao teste. Segundo esta análise, a probabilidade de ter

fundo-de-olho alterado aumenta em 1,7% para cada ano de idade, independentemente da pressão arterial. Diferentemente do esperado, houve apenas tendência de associação da pressão arterial sistólica, que talvez possa ser explicada por erro beta, decorrente de maior variabilidade de seus valores. Já a pressão arterial diastólica associou-se positivamente com qualquer alteração fundoscópica. O sexo masculino, fator de risco para doença cardiovascular, associou-se com alteração fundoscópica. A associação do colesterol pode ser explicada pela sua participação no processo aterogênico. A ausência de associação da glicemia era esperada devido a exclusão dos pacientes com valores acima da normalidade. A não associação com tempo de hipertensão pode ser decorrente da pouca precisão da informação obtida através de entrevista. O tratamento farmacológico não mostrou ser um fator de confusão significativo neste modelo de regressão logística. Os pacientes não brancos apresentaram razão de chance maior de ter o fundo-de-olho alterado. Como houve controle para a pressão arterial e outros potenciais determinantes de anormalidades fundoscópicas, não se identifica uma causa evidente para este achado. A associação inversa entre indicadores de nível sócio-econômico e anormalidades fundoscópicas deve encobrir fatores causais não detectados neste estudo.

Neste estudo, apenas 1% dos indivíduos apresentavam creatinina sérica maior que 1,5 mg/dL e mesmo assim observam-se associações positivas com alterações fundoscópicas nos pacientes mais jovens. Nos indivíduos com mais de 50 anos persiste apenas tendência no mesmo sentido. A diminuição da intensidade da associação nestes não pode ser explicada por tamanho da amostra ou número de eventos. A influência da idade sobre as associações entre anormalidades de fundo de olho e níveis séricos de creatinina assemelham-se às observadas com pressão arterial,

reforçando a idéia de que anormalidades fundoscópicas em jovens captam doença de maior gravidade, com repercussão vascular em pelo menos dois pontos do organismo. Embora ocorra esta diferença de comportamento, as variações oscilam dentro da faixa da normalidade, não havendo impacto clínico.

Na avaliação entre as alterações fundoscópicas e o exame qualitativo de urina observa-se, no grupo geral, que nenhuma alteração se associa com hematúria. O pequeno número de hemorragias e exsudatos provavelmente prejudicou a avaliação destas alterações, pois a homogeneidade do resultado é incoerente com a base teórica. Com relação ao fundo-de-olho anormal, presença de estreitamento arteriolar, apagamento venoso e represamento venoso houve associação positiva de quase todas estas alterações com a presença de proteinúria ou cilindrúria no exame de urina. Houve uma tendência a associação positiva entre apagamento e proteinúria. Nos estratos etários manteve-se a tendência a associação positiva daqueles achados fundoscópicos com proteinúria e cilindrúria, não atingindo significância estatística, muitas vezes, por diminuição da amostra e conseqüente falta de poder estatístico. Este mesmo comportamento repetiu-se quando agruparam-se os achados fundoscópicos.

Com relação ao eletrocardiograma, observou-se associação positiva, no grupo geral, entre achados fundoscópicos e sobrecarga ventricular esquerda, tendência que se manteve nas duas faixas etárias. A intensidade desta associação não é de grande magnitude, entretanto, sugerindo haver dissociação entre o comprometimento retiniano e renal e o miocárdico da hipertensão arterial. Chama atenção o comportamento oposto da zona inativa nos estratos, associando-se positivamente nos pacientes com idade igual ou inferior a 50 anos.



As diversas associações identificadas entre os achados oftalmoscópicos, agrupados ou não, e danos em órgãos-alvo são pouco discriminatórias, pois se exteriorizam por pequenas diferenças percentuais entre os pacientes com e sem achados, tornando discutível sua aplicabilidade clínica.

## 8. CONCLUSÕES

Tendo em vista que:

- 1) A diferença entre a pressão arterial dos pacientes hipertensos com e sem apagamento venoso e com e sem represamento venoso foi menor nos pacientes mais velhos.
- 2) A pressão arterial aumentou linearmente com a soma de anormalidades fundoscópicas nos pacientes mais jovens, mas não nos mais idosos.
- 3) A proporção de pacientes com fundo-de-olho normal e que estão normotensos é menor nos pacientes mais velhos.

O estudo permitiu concluir que a idade influencia os achados fundoscópicos de pacientes hipertensos e o achado fundoscópico mais influenciado pela idade são os entrecruzamentos patológicos.

A probabilidade de ter o fundo-de-olho alterado aumenta em 1,7% para cada ano de idade, independente da pressão arterial, sexo, cor, índice de massa corporal, tabagismo, colesterol, glicemia, tempo de hipertensão, tratamento farmacológico e escolaridade.

Com relação aos danos em órgãos-alvo:

1. O nível de creatinina sérica associou-se mais fortemente com as alterações fundoscópicas nos pacientes com menos de 50 anos, embora com as médias variando dentro da faixa da normalidade.
2. As associações de alterações do exame qualitativo de urina e achados fundoscópicos foram paralelas nos dois estratos, sendo a associação de cilindrúria

mais intensa nos mais jovens e a de proteinúria, mais intensa nos pacientes com mais de 50 anos.

3. A associação de sobrecarga ventricular esquerda no eletrocardiograma e achados fundoscópicos foi similar nos dois estratos etários, enquanto a da zona inativa foi positiva nos mais jovens e inexistente nos mais velhos.
4. As associações identificadas entre os achados oftalmoscópicos, agrupados ou não, e danos em órgãos-alvo são pouco discriminatórias, pois se exteriorizam por pequenas diferenças percentuais entre os pacientes com e sem achados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACHUTTI, A.; MEDEIROS, A.B.: Hipertensão arterial no Rio Grande do Sul. **Bol Saúde da SSMA-RS** 1985;**12**:2-72.
2. FUCHS, F.D.; MOREIRA, L.B.; MORAES, R.S.; BREDEMEIER, M., CARDOZO, S.C.: Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. **Arq Bras Cardiol** 1994; **63**:473-79.
3. GUIDELINES SUBCOMMITTEE OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION-INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION : 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. **Journal of Hypertension** 1999; **17**:151-183.
4. JOINT NATIONAL COMMITTEE: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (VI JNC). **Arch Intern Med** 1997; **157**:2413-2445.
5. FUCHS, F.D.; MAESTRI, M. K.; BREDEMEIER, M.; CARDOSO, S. E. C.; MOREIRA, F. C.; WAINSTEIN, M. V.; MOREIRA, W. D.; MOREIRA, L. B.; Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. **Journal of Human Hypertension** 1995; **9**: 547 – 551.
6. FUCHS, F.D.: Hipertensão arterial sistêmica *In*: Duncan, B.B.; Schmidt, M.I.; Giugliane, E.R.J. eds. *Medicina Ambulatorial : Conduas Clínicas em*

- Atenção Primária. Artes Médicas, Porto Alegre, 1996. p. 433-42.
7. MacMAHON, S.; PETO, R.; CUTLER, J.; COLLINS, R.; SORLIE, P.; NEATON, J.; et al: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part I. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for regression dilutional bias. **Lancet** 1990; **335**:765-74.
  8. FUCHS FD. Hipertensão Arterial Sistêmica. Nefrologia: Rotinas, Diagnóstico e Tratamento. 2<sup>a</sup> ed. Editora Artes Médicas, Porto Alegre, 1998. p. 269-84.
  9. PORT S, DEMER L, JENNRICH R, et al. Systolic blood pressure and mortality. **Lancet** 2000; 355: 175-80.
  10. KAPLAN NM. Hypertensive in the Population at Large. In: Kaplan N (ed), Clinical Hypertension, 7th ed. Williams e Wilkins, Baltimore, , 1998: 1-17.
  11. LIEBREICH, R.: Ophthalmoskopischer befund bei morbus Brightii. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol** 1859; **5**:265-68 **APUD** Matas, BR: The optic fundus and hypertension. **Medical Clinics of North America** 1977, **61**:547-64.
  12. GOWERS, W.R.: The state of the arteries in Bright's disease. **BMJ** 1876; **ii**:743-45 **APUD** Hayreh, SS; Servais, GE; Viridi, PS: Hypertensive retinopathy. **Ophthalmologica** 1989; **198**:178-260.
  13. GUNN, M.: On ophthalmic evidence of general arterial disease. **Trans Ophthalmol Soc UK** 1898; **18**:356-81 **APUD** Matas, BR: The optic fundus and hypertension. **Medical Clinics of North America** 1977; **61**:547-64.
  14. VOLHARD, F.; FAHR, K.T.: Die Brightsche Nierenkrankheit. **Klinik, Pathologie und Atlas**, vol. 8, Berlin, Springer, 1914 **APUD** Hayreh, SS; Servais, GE; Viridi, PS: Hypertensive retinopathy. **Ophthalmologica** 1989; **198**:178-260.
  15. KEITH, N.M.; WAGENER, H.P. ; BARKER, N.W. : Some different types of

- essencial hypertension: their course and prognosis. **Am J Sci** 1939; **197**:332-43.
16. FISHBERG, A.M.; OPPENHEIMER, B.S.: The differentiation and significance of certain ophthalmoscopic pictures in hypertensive diseases. **Arch Intern Med** 1930; **46**:901-20.
17. HAYREH, S. S. : Hypertensive retinopathy. **Ophthalmologica** 1989; **198**:173-77.
18. TSO, M.O.M.; JAMPOL, L. M.: Pathophysiology of hypertensive retinopathy. **Ophthalmology** 1982; **89**:1132-45.
19. DIAS, J.F.P.: Retinopatia Hipertensiva. In: Dias JFP, Ribeiro-Gonçalves E, Barsante C.: **Diabetes e Hipertensão Arterial - Biblioteca Brasileira de Oftalmologia**, Ed. Cultura Médica, Rio de Janeiro, 1994, pp 64-81.
20. MATAS, B.R.: The optic fundus and hypertension. **Medical Clinics of North America** 1977; **61**:547-64.
21. SCHEIE, H.G.: Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. **Arch Ophthalmol** 1953; **49**:117-38.
22. SALUS, R.: A contribution to the diagnosis of arteriosclerosis and hypertension. **Am J Ophthalmol** 1958, **45**:81-92.
23. DIMMITT, S.B.; EAMES, S.M.; GOSLING, P.; et al: Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. **Lancet** 1989; **i**:1103-06.
24. BECKER, R.A.: Hypertension and arterioloesclerosis. In: Duane TD, Jaeger EA. **Clinical Ophthalmology**, vol.3, Philadelphia, Harper & Row Publishers, 1987, cap. 13.
25. GREEN, W.R.: Sistemic diseases with retinal involvement. In: Spencer W.

**Ophthalmic Pathology - an atlas and textbook**, 3a. ed., W.B. Saunders Comp., Philadelphia, pp. 1034-48.

26. LEISCHMAN, R.: The eye in general vascular disease - hypertension and arteriosclerosis. **Br J Ophthalmol** 1957; **41**:641-701.
27. EVELYN, K.A.; NICHOLLS, J.V.; TURNBULL, W.: A method of grading and recording the retinal changes in essential hypertension. **Am J Ophthalmol** 1958, **45**:165-79.
28. NICHOLLS, J.V.; TURNBULL, W.; EVELYN, K.A.: The caliber of the retinal arterioles in normal and hypertensive patients. **Tr Canad Ophth Soc** 1955, **7**:37-45.
29. SAPIRA, J.D.: An internist looks at the fundus oculi. **Disease -a-Month** 1984, **30**:5-63.
30. BECHGAARD, P.; PORSAA, K.; VOEGLIUS, H.: Ophthalmological investigation of 500 persons with hypertension of long duration. **Br J Ophthalmol** 1950; **34**:409-24.
31. HAYREH, S.S.; SERVAIS, G.E.; VIRDI, P.S.: Hypertensive retinopathy. **Ophthalmologica** 1989; **198**:178-260.
32. PARVING, H-H.; GYNTELBERG, F.: Transcapillary escape rate of albumin and plasma volume in essential hypertension. **Circ Res** 1973; **32**:643-51.
33. PARVING, H-H: Impact of blood pressure and antihypertensive treatment on incipient and overt nephropathy, retinopathy, and endothelial permeability in diabetes mellitus. **Diabetes Care** 1991; **14**:260-69.
34. GASS, J.D.M.: A fluorescein angiographic study of macular dysfunction secondary to retinal vascular disease. III: hypertensive retinopathy. **Arch**

**Ophthalmol** 1968; **80**:569-82.

35. WAGENER, H.P.; CLAY, G.E.; GIPNER, J.F.: Classification of retinal lesions in the presence of vascular hypertension: report submitted by the Committee on Classification of Hypertensive Disease of the Retina. **Trans Am Ophthalmol Soc** 1947; **45**:57-73.
36. BRESLIN, D.J.; GIFFORD, R.W.; FAIRBAIRN, J.F.; KEARNS, T.P.: The prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. **JAMA** 1966; **195**:335-338.
37. BRESLIN, D.J.; GIFFORD, R.W.; FAIRBAIRN, J.F.: Essential hypertension. A twenty-year follow-up study. **Circulation** 1966; **XXXIII**: 87-97.
38. MCGREGOR, E.; ISLES, C.G.; JAY, J.L.; et al: Retinal changes in malignant hypertension. **BMJ** 1986; **292**:233-34.
39. SVÄRDSUDD, K.; WEDEL, H.; AURELL, E. and TIBBLIN, G.: Hypertensive eye ground changes. **Acta Med Scand** 1978; **204**:159-67.
40. DODSON, P. M.; LIP, G. Y. H.; EAMES, S. M.; et al.: Hypertensive retinopathy: a review of existing classification systems and a suggestion for a simplified grading system. **Journal of Human Hypertensive** 1996; **10**:93-8.
41. WENDLAND, J.P.: The relationship of retinal and renal arteriosclerosis in living patients with essential hypertension. **Am J Ophthalmol** 1952, **35**:1748-53.
42. O'SULLIVAN, P.; HICKEY, N.; MAURER, B., et al: Retinal artery changes correlated with other hypertensive parameters in a coronary heart disease - case-history study. **Brit Heart J** 1968; **30**:556-62.
43. RALPH, R.A.: Prediction of cardiovascular status from arteriovenous



- crossing phenomena. **Ann Ophthalmol** 1974; **6**:323-26.
44. HEIDLAND, A.; HEIDBREDER, E.: Retinopathy in hypertension - increased incidence in renoparenquimal disease. **Contr Nephrol** 1987; **54**:144-51.
45. DAHLÖF, B; STENKULA, S; HANSSON, L.: Hypertensive retinal vascular changes: relationship to left ventricular hypertrophy and arteriolar changes before and after treatment. **Blood Pressure** 1992; **1**: 35-44.
46. LEONARDIS, V.; BECUCCI, A.; De SCALZI, M.; CINELLI, P.: Low incidence of cardiac hypertrophy in essential hypertensives with no retinal changes. **Int J Cardiol** 1992; **85**:95-99.
47. MELINA, D; COLIVICQUI, F.; MELINA, G.: Target organ status and cardiovascular risk in borderline hypertension. **Acta Cardiol** 1992; **47**:481-85.
48. PESSINA, A.C.; PALATI, P.; SPERTI, G.; et al: Evaluation of hypertension and related target organ damage by average day-time blood pressure. **Clin and Exp Hyperten** 1985; **A7**:267-78.
49. BONFANTI, F.; CORROCHER, R.; BERTINATO, L.; et al: Incidenza delle complicanze retiniche e renali nell'ipertensione arteriosa. **Min Cardioang** 1986; **34**:99-105.
50. MICHELSON, E.L.; MORGANROTH, J.; NICHOLS, C. W.; MacVAUGH, H.: Retinal arteriolar changes as an indicator of coronary artery disease. **Arch Intern Med** 1979; **139**:1139-41.
51. VAN BUCHEM, F.S.P.; HEUVEL-AGUINA, J.v.d.; HEUVEL, J.v.d.: Hypertension and changes of the fundus oculi. **Acta Med Scand.** 1964;

176:539-47.

52. EL MATRI, L.; OUERTANI, A.; TRIKI, F.: La retinopathie hypertensive - nouvelle classification. **La Tunisie Medicale** 1988; **66**:13-6.
53. KIRKENDALL, W.M.; ARMSTRONG, M.L.: Vascular changes in the eye of the treated and untreated patient with essential hypertension. **Am J Cardiol** 1962; **9**:663-68.
54. GANS, J.A.: Classification of the arteriosclerotic-hypertensive fundus oculi in patients treated with sympathectomy. **Arch Ophthalmol** 1944; **32**:267-75.
55. STOKOE, N.L.; TURNER, R.W.D.: Normal retinal vascular pattern. Arteriovenous ratio as a measure of arterial calibre. **Br J Ophthalmol** 1966; **50**:21-40.
56. STOKOE, N.L.: Clinical assessment of hypertensive fundus. **Trans Ophthalm Soc** 1975; **95**: 463-471.
57. KLEIN, R.; KLEIN, B.; MOSS, S.; WANG, Q.: Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. **Arch Ophthalmol** 1994; **112**: 92-98.
58. KLEIN, R.; KLEIN, B.; MOSS, S.: The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature: the Beaver Dam eye study. **Tr Am Ophthalm Soc** 1997; **XCIV**: 329-350.
59. YU, T.; MITCHELL, P.; BERRY, G.; et al: Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. **Arch Ophthalmol** 1998; **116** 83-89.
60. FROHLICH, E.D.; GRIM, C.; LABARTHE, D.R.; MAXWELL, M.H.; PERLOFF, D.; WEIDMAN, W.H.: Recommendations for human blood

pressure determination by sphygmomanometers. **Hypertension** 1988;  
**11:209A-222A.**