

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES  
FACULDADE DE MEDICINA

**USO DO ÍNDICE TORNOZELO-BRAQUIAL (ITB) E DA VARIABILIDADE  
PRESSÓRICA NA AVALIAÇÃO DE HIPERTENSOS: ASSOCIAÇÃO COM DADOS  
DE HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA E FUNÇÃO DIASTÓLICA**

TESE DE DOUTORADO

ESTEFANIA INEZ WITTKÉ

ORIENTADOR: DR. MIGUEL GUS

Porto Alegre

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES  
FACULDADE DE MEDICINA

**USO DO ÍNDICE TORNOZELO-BRAQUIAL (ITB) E DA VARIABILIDADE  
PRESSÓRICA NA AVALIAÇÃO DE HIPERTENSOS: ASSOCIAÇÃO COM DADOS  
DE HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA E FUNÇÃO DIASTÓLICA**

ESTEFANIA INEZ WITTKÉ

ORIENTADOR: DR. MIGUEL GUS

*Tese de Doutorado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Ciências  
da Saúde: Cardiologia e Ciências  
Cardiovasculares da Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul para obtenção  
parcial do título de Doutor.*

Porto Alegre

## CIP - Catalogação na Publicação

Wittke, Estefania Inez

Uso do Índice Tornozelo-Braquial (ITB) e da variabilidade pressórica na avaliação de hipertensos: associação com dados de hipertrofia ventricular esquerda e função diastólica / Estefania Inez Wittke. - 2013.

211 f.

Orientador: Miguel Gus.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Hipertensão Arterial. 2. Índice tornozelo-Braquial. 3. Variabilidade Pressórica. 4. Hipertrofia Ventricular Esquerda. 5. Função Diastólica. I. Gus, Miguel, orient. II. Título.

*Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção parcial do título de Doutor.*

Porto Alegre

2013

*“O futuro não é um lugar onde estamos indo, mas um lugar que estamos criando. O caminho para ele não é encontrado, mas construído e o ato de fazê-lo muda tanto o Realizador, quanto o destino”.*

Antoine de Saint-Exupéry

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Dr. Miguel Gus, pelas suas valiosas contribuições e pelo apoio fundamental para o desenvolvimento desta tese. Pela amizade e tranquilidade. Por sua excelente orientação, meus sinceros agradecimentos.

Ao Dr. Flávio Danni Fuchs, pelas discussões e conhecimentos proporcionados, contribuindo para o meu crescimento pessoal e profissional.

À Dra. Sandra Fuchs, pelos preciosos ensinamentos e importante colaboração na realização deste trabalho.

À Dra. Leila Beltrame Moreira, pela confiança e dedicação, tendo contribuído para o alcance dos meus objetivos, principalmente no meu estágio docente.

Ao Dr. Murilo Foppa e Dr. Sandro Cadaval Gonçalves pela valiosa orientação na realização dos exames de ecocardiografia.

Aos estagiários do ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Centro de Pesquisas (Cardiolab), pela valiosa colaboração na coleta de dados

Um agradecimento especial aos colegas Dr. Fábio Cicherelo, Dra. Jeruza Lavanholi Neyeloff e Dra. Aline Marcadenti, pelo apoio, amizade e importante auxílio.

Aos funcionários do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sempre atenciosos e prestativos.

Aos amigos, colegas e professores do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia por terem compartilhado desta caminhada, pelo convívio e aprendizado.

À querida Sirlei Ferreira Reis, pela amizade, apoio e pelo importante incentivo ao longo desta jornada.

Aos pacientes que autorizaram a inclusão de seus dados neste trabalho.

Aos meus pais, Arnildo Wittke e Eli Soares Wittke, pelo carinho e apoio, sempre me ajudando e proporcionando tudo o que foi necessário para criar um ambiente favorável à realização de meus sonhos.

Especialmente ao meu esposo Marcos, por seu amor e companheirismo em todas as horas, agradeço por todo o apoio e incentivo.

A Deus, por me amparar nos momentos difíceis, mostrar o caminho nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.

A todos os que não foram citados, mas colaboraram para a realização deste trabalho.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>9</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>11</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>12</b>
<b>1 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>14</b>
1.1 Hipertrofia ventricular esquerda .....	16
1.2 Avaliação do Hipertenso .....	19
1.3 Disfunção diastólica .....	29
1.4 Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial de 24 horas.....	37
1.4.-1 Variabilidade da PA na MAPA e Doença Aterosclerótica.....	38
1.5 Índice Tornozelo-Braquial e Doença Cardiovascular .....	45
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>54</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>55</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	55
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	55
<b>4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>56</b>
<b>5 ARTIGO 1 EM PORTUGUÊS: Associação entre fenótipos distintos de hipertensos baseado no índice tornozelo-braquial com parâmetros ecocardiográficos de hipertrofia ventricular esquerda e função diastólica.....</b>	<b>86</b>
RESUMO .....	87
INTRODUÇÃO.....	89
MÉTODOS.....	91
RESULTADOS.....	98
DISCUSSÃO.....	99
REFERÊNCIAS .....	108
<b>6 ARTIGO 1 EM INGLÊS: Association between different phenotypes of hypertensive based on the ankle-brachial index with echocardiographic parameters of left ventricular hypertrophy and diastolic function.....</b>	<b>116</b>
ABSTRACT.....	117
INTRODUCTION .....	119
METHODS.....	120
RESULTS .....	127



DISCUSSION.....	128
REFERENCES .....	137
<b>7 ARTIGO 2 EM PORTUGUÊS:</b> Associação de diferentes perfis pressóricos baseados na variabilidade da pressão arterial sistólica de 24 horas e parâmetros ecocardiográficos de hipertrofia ventricular esquerda e função diastólica.....	145
RESUMO .....	146
INTRODUÇÃO.....	148
MÉTODOS.....	149
RESULTADOS.....	156
DISCUSSÃO.....	157
REFERÊNCIAS .....	167
<b>8 ARTIGO EM INGLÊS:</b> Association between different blood pressure profiles, based on the variability of 24-hour systolic blood pressure and echocardiographic parameters of left ventricular hypertrophy and diastolic function.....	176
ABSTRACT.....	177
INTRODUCTION .....	179
METHODS.....	181
RESULTS .....	187
DISCUSSION.....	189
REFERENCES .....	198
<b>ANEXOS .....</b>	<b>209</b>
ANEXO A - Termo de Consentimento Informado .....	209
ANEXO B - Ficha de Coleta de dados do ITB.....	211
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>207</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

HAS	–	Hipertensão Arterial Sistêmica
AVE	–	Acidente Vascular Encefálico
IAM	–	Infarto Agudo do Miocárdio
ICC	–	Insuficiência cardíaca
PAS	–	Pressão Arterial Sistólica
PAD	–	Pressão Arterial Diastólica
AVC	–	Acidente Vascular Cerebral
DAC	–	Doença Arterial Coronariana
RR	–	Risco Relativo
ECG	–	Eletrocardiograma
VE	–	Ventrículo Esquerdo
HVE	–	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IC	–	Intervalo de Confiança
AIT	–	Ataque Isquêmico Transitório
MAPA	–	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
DP	–	Desvio Padrão
HR	–	Hazard Ratio
ITB	–	Índice Tornozelo-Braquial
ERP	–	Espessura Relativa de Parede

- RMC – Ressonância Magnética Cardíaca
- DD – Disfunção Diastólica
- IMC – Índice de Massa-Corporal
- FE – Fração de Ejeção
- DTM – *Doppler* transmitral
- DT – *Doppler* Tecidual
- METs – Equivalentes Metabólicos
- DAOP – Doença Arterial Oclusiva Periférica
- MRPA – Monitorização Residencial da Pressão Arterial

## LISTA DE FIGURAS

### Figuras do artigo

Figura 1 – Índice Tornozelo-Braquial .....	94
Figure 2 – Ankle-Brachial Index .....	123

## LISTA DE TABELAS

### Tabelas do artigo 1 em português

Tabela 1 – Características da amostra .....	104
Tabela 2 – Medidas ecocardiográficas de Hipertrofia Ventricular Esquerda .....	105
Tabela 3 – Medidas ecocardiográficas de Função Diastólica.....	106
Tabela 4 – Variáveis associadas à disfunção diastólica-regressão linear múltipla..	107

### Tabelas do artigo 1 em inglês

Table 1 – Characteristics of the sample .....	133
Table 2 – Echocardiographic Measurements of Left Ventricular Hypertrophy.....	134
Table 3 – Echocardiographic measurements of Diastolic Function .....	135
Table 4 – Variables associated with diastolic dysfunction - multiple linear regression.....	136

### Tabelas do artigo 2 em português

Tabela 1 – Características da amostra .....	162
Tabela 2 – Medidas ecocardiográficas de Hipertrofia Ventricular Esquerda .....	163
Tabela 3 – Medidas ecocardiográficas de Função Diastólica .....	164
Tabela 4 – Modelo do regressão linear múltipla mostrando variáveis associadas com disfunção diastólica (tempo de desaceleração da onda “e”) .....	165
Tabela 5 – Modelo de regressão linear múltipla mostrando variáveis associadas com HVE .....	166

## **Tabelas do artigo 2 em inglês**

Table 1 – Characteristics of the sample .....	193
Table 2 – Echocardiographic Measurements of Left Ventricular Hypertrophy.....	194
Table 3 – Echocardiographic measurements of Diastolic Function .....	195
Table 4 – Multiple linear regression model showing variables associated with diastolic dysfunction (Deceleration time e-wave).....	196
Table 5 – Multiple linear regression model showing variables associated with LVH.....	197

## 1. REVISÃO DA LITERATURA

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) apresenta elevada prevalência, constituindo um importante fator de risco cardiovascular. Inquéritos de base populacional realizados em algumas cidades de nosso país mostram uma prevalência de 22,3% a 43,9%, assumindo-se diferentes critérios diagnósticos (1-7). Uma revisão sistemática de 44 estudos de 2003 a 2008, envolvendo 35 países, mostrou que 37,8% dos homens e 32,1% das mulheres são hipertensos (8).

Revisão sistemática com metanálise incluindo estudos transversais e de coorte demonstraram uma diminuição de 6% na prevalência de HAS no Brasil nas últimas décadas. No entanto, de acordo com os resultados encontrados, ainda se caracteriza como um fator de risco presente em 30% da nossa população (9).

O aumento do risco cardiovascular resulta da associação da HAS com alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, apresentando uma relação direta com a ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca (ICC) e doença vascular periférica (1,10-13). Uma revisão conjunta envolvendo 61 grandes estudos observacionais com um milhão de indivíduos sob risco (12,7 milhões de pessoas-ano e 56.000 mortes por eventos cardiovasculares) estudou a relação entre o aumento pressórico e o risco cardiovascular. Esta análise confirmou que a associação entre pressão arterial e o risco é contínua e exponencial, começando a partir de valores correspondentes a 115 mmHg e 75 mmHg de pressão sistólica e diastólica, respectivamente (10). Para cada aumento de 20 mmHg na pressão arterial sistólica (PAS) ou 10 mmHg na

pressão arterial diastólica (PAD), duplica o risco de mortalidade por doença cardíaca isquêmica e acidente vascular cerebral (AVC) (14).

Dados obtidos a partir do *Framingham Heart Study* através da avaliação de 1977 hipertensos, sem história de doença cardiovascular, acompanhados por 12 anos, evidenciaram que doença arterial coronariana (DAC) em homens (8,2%) e AVC em mulheres (5,2%) constitui o primeiro principal evento cardiovascular observado após o início da hipertensão arterial (13).

De forma semelhante, diversos outros estudos evidenciam que a hipertensão arterial sistêmica constitui um dos maiores problemas de saúde pública em todo mundo, sendo responsável por 54% dos casos de acidente vascular cerebral e 47% dos casos de cardiopatia isquêmica (11). Portanto, sua detecção, tratamento precoce e adequada estratificação de risco devem ser prioridades para reduzir a morbidade e mortalidade das doenças cardiovasculares.

Metanálise envolvendo 31 ensaios clínicos com 190.606 participantes com o objetivo de avaliar a redução do risco relativo (RR) com diferentes regimes terapêuticos em adultos jovens e idosos ( $\geq 65$  anos), demonstrou que a redução de 10 a 12 mmHg na PAS e 5 a 6 mmHg na PAD resulta num benefício estimado em 38% de redução de risco de AVC e 16 % de redução de risco para doença coronariana (15).

Na avaliação do hipertenso, além dos níveis tensionais, devemos considerar: presença de outros fatores de risco, co-morbidades e lesões em órgãos-alvo, principalmente a verificação do dano cardiovascular subclínico. Em relação ao acometimento miocárdico, recomenda-se de rotina a realização do eletrocardiograma (ECG) de repouso que, entre outros objetivos, permite a identificação das alterações da hipertensão arterial sistêmica no ventrículo esquerdo



(VE), como a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) (1, 14,16). O ecocardiograma, por sua vez, destaca-se dentre os exames adicionais que podem ser solicitados de acordo com os achados da história clínica, exame físico ou resultados dos métodos diagnósticos da avaliação rotineira inicial, permitindo avaliar de forma mais precisa a HVE, além de outras variáveis clínicas como a função diastólica (1,16).

### **1.1- Hipertrofia ventricular esquerda**

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) resulta da adaptação dos miócitos e da matriz celular e seu diagnóstico tem sido incorporado na prática clínica como um importante marcador de risco cardiovascular (17,18). A ocorrência de eventos como IAM, insuficiência cardíaca congestiva, eventos cerebrovasculares e morte súbita é mais prevalente em hipertensos com HVE (19-24). Portanto, a sua detecção e quantificação são importantes no acompanhamento destes pacientes.

A prevalência, em estudos com ecocardiografia, varia de 3% na população normotensa a 75% nos pacientes hipertensos (25,26). Metanálise, envolvendo 20 estudos publicados entre 1960 e 2000 com um total de 48.545 participantes, evidenciou maior prevalência de HVE identificada por ecocardiograma em relação ao eletrocardiograma (16-74% vs 1-44%, respectivamente) (19). Os pacientes com HVE identificada por ecocardiograma ou eletrocardiograma apresentaram um risco médio duas vezes maior de morbidade cardiovascular (RR=2,3; IC 95%: 1,5-3,5) e mortalidade total (RR=2,5; IC 95%: 1,5-8,0) (19).

O Estudo de *Framingham*, após 4 anos de seguimento de 3220 indivíduos com idade  $\geq 40$  anos e sem doença cardiovascular, demonstrou que cada aumento de 50 g/m (ajustado para altura) na massa ventricular esquerda correspondia a um RR para doença cardiovascular de 1,49 nos homens (IC 95%: 1,2-1,85) e de 1,57

nas mulheres (IC 95%: 1,2-2,04). Em relação à morte cardiovascular, o RR era de 1,73 e 2,12 para homens e mulheres, respectivamente (RR=1,73; IC 95%: 1,19-2,52, RR=2,12; IC 95%: 1,28-3,49) (21).

A HVE também está associada ao aumento do risco de morte súbita, conforme os resultados da coorte que avaliou 3.661 indivíduos da população do Estudo de *Framingham*. A prevalência de HVE foi de 21,5% e, após 14 anos de acompanhamento, ocorreram 60 casos de morte súbita, o que corresponde a um risco de 2,16 nos pacientes com VE hipertrófico (IC 95%: 1,22-3,81, p=0,008) (22).

Além disso, foi demonstrada uma associação de HVE com eventos cerebrovasculares (AVC ou ataque isquêmico transitório-AIT). No estudo de coorte de Verdecchia e colaboradores, envolvendo 2363 hipertensos sem tratamento, houve uma prevalência de HVE avaliada por critérios eletrocardiográficos e de ecocardiografia (massa de VE > 125 g/m<sup>2</sup>) de 17,6% e 23,7%, respectivamente. Após um seguimento de 14 anos (período médio de 5 anos), foi detectada maior taxa de eventos cerebrovasculares nos hipertensos com HVE no início do estudo (p < 0,01). Os pacientes com HVE diagnosticada tanto pelo ECG quanto pelo ecocardiograma apresentaram maior risco de AVC ou AIT: RR=1,79 (IC 95%: 1,17-2,76), RR=1,64 (IC 95%: 1,07-2,68), respectivamente. Para cada aumento na massa do VE de um desvio padrão (29 g/m<sup>2</sup>), houve um aumento de risco para eventos cerebrovasculares de 1,31 (IC 95%: 1,09-1,58), independentemente da idade, sexo, diabetes e da MAPA-24h (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial) (23).

Com o objetivo de avaliar o valor prognóstico da massa ventricular esquerda em hipertensos sem complicações, foi realizado o estudo italiano, prospectivo e multicêntrico, MAVI (*Massa Ventricolare sinistra nell'Ipertensione arteriosa*), sendo

incluídos 1.033 hipertensos com 50 anos ou mais. Após um período médio de 3 anos de seguimento, a taxa de eventos cardiovasculares foi de 1,3/100/pacientes/ano no grupo com massa ventricular esquerda normal e 3,2/100/pacientes/ano nos pacientes com massa  $\geq 125$  g/área de superfície corporal ( $p=0,005$ ; 28,5 % da amostra total). Além disso, para cada aumento de 39 g/m<sup>2</sup> (1 desvio padrão-DP) de aumento na massa ventricular esquerda, houve um aumento independente de 40% no risco de eventos cardiovasculares (IC 95%: 14-72;  $p=0,0013$ ) (24).

Dentre os aspectos da morbidade cardiovascular associados com HVE, também se destaca o risco aumentado para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. No estudo multicêntrico de base populacional *Cardiovascular Health Study* foram incluídos 2.078 idosos com idade entre 65 e 100 anos, entre os quais havia 59% de hipertensos, com função ventricular esquerda inicialmente normal e sem história de IAM. Após seguimento de  $10 \pm 2$  anos, demonstrou-se uma associação progressiva entre HVE e diminuição da função sistólica ( $p < 0.0001$ ) e diastólica ( $p < 0.04$ ) (27).

Em estudo de coorte envolvendo 1.925 indivíduos brancos com hipertensão essencial sem complicações, avaliou-se o impacto prognóstico e a relação entre valores de massa do VE e risco de doença cardiovascular. Durante aproximadamente 4 anos de acompanhamento, ocorreram 181 eventos cardiovasculares maiores (2,4/100 pacientes-ano) e 49 mortes por todas as causas. Após controle para fatores de risco tradicionais, incluindo MAPA-24h, o risco relativo (RR) para ocorrência de um evento cardiovascular aumentou progressivamente: primeiro quintil RR=1; segundo RR=1,6, (IC 95%: 0,8-3,1); terceiro RR =1,9 (IC 95%: 1,01-4,0), quarto RR=3,0 (IC 95%: 1,5-5,8), e quinto quintil RR=3,5 (IC 95%:

1,8-6,8). Para todas as causas de morte, o RR no quinto quintil em relação ao primeiro quintil foi de 4,3 (IC 95%: 1,2-13,4). Um aumento do risco cardiovascular já foi detectado em valores de massa do VE de 0,105 g/m<sup>2</sup> e 0,91 g/m<sup>2</sup> em homens e mulheres, respectivamente, permitindo a identificação de um percentual substancialmente maior de indivíduos em risco. Portanto, a correlação entre a massa do VE e risco de doença cardiovascular em hipertensos é contínua e linear, mesmo abaixo dos atuais limites da normalidade (28).

O conjunto das evidências demonstram de forma consistente que a presença de HVE, bem como de outros marcadores de dano em órgão-alvo em pacientes hipertensos parece ter relevância na prevenção primária da doença cardiovascular.

## **1.2- Avaliação do Hipertenso**

Diante do exposto, evidencia-se que na avaliação do hipertenso e para adequada decisão terapêutica, além do nível pressórico, é importante a estratificação do risco cardiovascular, a identificação de fatores de risco, lesões em órgão-alvo e/ou doença cardiovascular estabelecida, destacando-se a presença de HVE (1,16). De acordo com a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, além da história clínica detalhada e do exame físico completo, devem fazer parte da rotina de investigação inicial do hipertenso o exame qualitativo de urina, a dosagem plasmática de potássio, creatinina e estimativa do ritmo de filtração glomerular, glicemia de jejum, ácido úrico e perfil lipídico, e a realização do ECG de repouso (1).

A detecção e avaliação da hipertrofia cardíaca tem se tornado um objetivo de crescente importância na avaliação do hipertenso, principalmente nos últimos anos, com o reconhecimento de que a HVE está associada com maior risco cardiovascular

e pode ser revertida com a terapia, podendo, dessa forma, retardar ou até evitar a ocorrência de desfechos clínicos adversos.

Vários trabalhos têm demonstrado que a regressão da HVE aferida por ECG ou ecocardiograma está associada com menor morbimortalidade cardiovascular (29-36). O sub-estudo do *trial LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension)*, realizado em 1995-2001 entre 9.193 homens e mulheres com hipertensão e idade média de 67 anos, avaliou HVE através dos critérios eletrocardiográficos do produto da duração do QRS e Cornell ou da voltagem de Sokolow-Lyon. Após um seguimento médio de 4 anos, com intervenção medicamentosa de losartan ou atenolol, os resultados demonstraram que indivíduos com diminuição da HVE tiveram menor taxa de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (morte cardiovascular, AVC ou IAM fatais e não fatais), independentemente da redução da PA: taxa de evento cardiovascular composto foi 14% menor para cada diminuição de 1 DP (1050mmms) pelo Cornell e 17% menor para cada diminuição de 1 DP (10,5 mm) pelo critério de Sokolow-Lyon (hazard ratio ajustado=0,86; IC 95%: 0,82-0,90,  $p < 0,001$  e hazard ratio ajustado=0,83; IC 95%: 0,78-0,88;  $p < 0,001$ , respectivamente). Portanto, a diminuição da HVE por critérios eletrocardiográficos durante a terapia anti-hipertensiva está associada com menor morbidade e mortalidade cardiovascular, independente da redução da pressão arterial (32).

Achados semelhantes foram obtidos utilizando um método diagnóstico mais sensível de HVE numa análise de subgrupo deste mesmo *trial*. Os resultados da avaliação ecocardiográfica mostraram que uma redução de 25 g/m<sup>2</sup> na massa ventricular esquerda (correspondente 1 DP) foi associada com uma diminuição de 22% no desfecho composto, após um acompanhamento de aproximadamente 4

anos, mesmo com o ajuste para possíveis fatores de confusão: hazard ratio (HR)=0,78 (IC 95%: 0,65-0,94; p=0,009). Portanto, em pacientes com hipertensão essencial e HVE no eletrocardiograma basal, a redução da massa do VE durante o tratamento anti-hipertensivo está associado com menores taxas de desfechos clínicos, benefício adicional aos efeitos da pressão arterial (35).

Numa metanálise, que também avaliou o impacto da regressão da HVE sobre a ocorrência de eventos cardiovasculares em hipertensos, foram incluídos 5 estudos prospectivos totalizando uma população de 3.149 pacientes, com faixa etária média de 48-66 anos, 58% homens. Durante 3 a 9 anos de acompanhamento, ocorreram 333 eventos cardiovasculares e a ecocardiografia foi realizada após um período médio de 1 a 5 anos de seguimento. A regressão da HVE, mesmo após o ajuste para vários fatores de confusão, esteve associada com a redução significativa de eventos cardiovasculares: HR=0,54, (IC 95%: 0,35-0,84, p=0,007) (36).

O ECG é um exame barato, amplamente disponível e continua sendo o método mais comumente usado na avaliação do hipertenso. As principais mudanças eletrocardiográficas associadas com HVE são o aumento da duração e amplitude do QRS, anormalidades do segmento ST e onda T, modificações vetoriais do QRS. Essas alterações têm sido correlacionadas direta ou indiretamente com o tamanho e massa do VE, estabelecendo critérios para detecção de HVE (37). Entretanto, o ECG apresenta limitações para o diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda (sensibilidade é de apenas 7 a 35% para HVE leve e de 10 a 50% para HVE moderada a severa) (38).

Numa revisão sistemática de 21 estudos, envolvendo 5608 hipertensos, a prevalência de HVE diagnosticada através do eletrocardiograma foi de 33 % nos centros de atenção primária e 65% atendimento secundário (39). Dessa forma, o

rastreamento da presença de HVE, cujo diagnóstico pode identificar um subgrupo de pacientes com risco significativamente aumentado para morbidade e mortalidade cardiovascular, está sendo rotineiramente feito apenas através de um método com limitada sensibilidade e especificidade.

De acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, a avaliação complementar com ecocardiograma está indicada somente nos hipertensos estágios 1 e 2 sem hipertrofia ventricular esquerda no eletrocardiograma, mas com dois ou mais fatores de risco (Classe IIa, Nível C) e/ou hipertensos com suspeita clínica de insuficiência cardíaca (Classe I, Nível C) (1). A diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia de indicações de ecocardiografia descreve como recomendação classe I a realização de ecocardiograma em hipertensos para detecção de HVE, na suspeita clínica de insuficiência cardíaca para avaliação de disfunção sistólica e diastólica e em hipertensos com 3 ou mais fatores de risco cardiovascular na avaliação de lesão em órgão-alvo (40).

Para melhorar a estratificação de risco cardiovascular, vários novos parâmetros têm sido incorporados na avaliação complementar do hipertenso tais como a MAPA-24h, o índice tornozelo-braquial (ITB), escore de Framingham, ultrassom para aferição da espessura da camada de carótida, proteína C reativa, microalbuminúria, escore de cálcio, teste ergométrico, além do ecocardiograma (16,41). A avaliação do risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular, categorizando os pacientes em diferentes grupos (baixo, intermediários e alto risco) tem como objetivo auxiliar na decisão da estratégia terapêutica e da intensidade da intervenção clínica (16).

Embora as estratégias preventivas para pacientes de alto risco sejam bem definidas pelas atuais diretrizes, o desafio de predizer risco para o desenvolvimento

de doença cardiovascular entre os pacientes definidos com de risco intermediário permanece sendo um desafio.

Devido à importância da detecção de dano em órgão-alvo em pacientes assintomáticos, principalmente naqueles de risco intermediário, diferentes métodos diagnósticos têm sido utilizados para determinar o risco cardiovascular global. Microalbuminúria, aumento da velocidade de onda de pulso, HVE e placas carotídeas são marcadores de lesão em órgão-alvo úteis em prever mortalidade cardiovascular independentemente da estratificação SCORE (*Systemic Coronary Risk Estimation*). Além disso esse risco aumenta à medida que o número de órgãos danificados também aumenta (42-44).

A hipertensão arterial freqüentemente é acompanhada de hipertrofia ventricular como uma resposta compensatória para normalizar a tensão da parede ventricular (45,46). Em resposta ao aumento da resistência vascular periférica, ocorre o desenvolvimento da hipertrofia miocárdica, disfunção ventricular esquerda diastólica e, mais tardiamente, a disfunção sistólica (47). Essas alterações podem adequadamente ser avaliadas pelo ecocardiograma de forma não-invasiva e com baixo custo e têm grande importância na avaliação da gravidade e no prognóstico da hipertensão arterial.

Vários estudos têm confirmado a significância prognóstica adversa da hipertrofia ventricular esquerda, bem como sua maior prevalência em pacientes hipertensos melhor detectada quando avaliados através da ecocardiografia, que apresenta maior sensibilidade em relação ao eletrocardiograma no diagnóstico e na predição do risco cardiovascular (21,29,48,49). Sem investigação complementar com ecografia carotídea e ecocardiograma, permitindo o diagnóstico de HVE e espessamento ou placas carotídeas, até 50% dos hipertensos podem ser



erroneamente classificados como de baixo ou moderado risco cardiovascular, ao passo que a presença de dano cardíaco ou vascular irá classificá-los dentro de um grupo de maior risco (50). Além disso, diversos estudos têm sido demonstrado que o tratamento adequado pode levar à redução da proteinúria e da HVE, diminuindo a incidência de eventos cardiovasculares. Dessa forma, a avaliação do dano em órgão-alvo possibilita quantificar o risco cardiovascular e também monitorar a proteção induzida pela estratégia terapêutica adotada (32,35,51-54).

A avaliação ecocardiográfica adequada inclui medida do septo interventricular, do ventrículo esquerdo e da espessura da parede posterior, possibilitando calcular a massa do VE, avaliar o padrão geométrico, a função sistólica e diastólica ventricular esquerda (55).

A massa ventricular esquerda fornece informação prognóstica adicional aos tradicionais fatores de risco cardiovascular, pois o seu aumento prediz maior incidência de eventos cardiovasculares. Seu cálculo é obtido através da diferença entre o volume delimitado pelo epicárdio e volume da câmara ventricular, multiplicada pela densidade miocárdica (17). Troy e colaboradores em 1972 desenvolveram a primeira fórmula para calcular a massa ventricular esquerda, a qual foi ajustada por Devereux e colegas, validada pelo achados de necrópsia de 52 indivíduos (56,57).

Os valores para massa ventricular diferem entre homens e mulheres e o tamanho corporal é claramente associado com dimensões e massa do VE. Diversos índices têm sido propostos para correção da massa ventricular esquerda (altura, peso, índice de massa corporal, área de superfície corporal), mas o melhor método de ajuste ainda permanece controverso (17). A altura<sup>2,7</sup>, derivada dos modelos de regressão de De Simone e colaboradores, parece fornecer uma estimativa mais

acurada da HVE e dos fatores que influenciam nas mudanças estruturais cardíacas, principalmente em obesos (17). A obesidade correlaciona-se com mudanças na estrutura e função do VE, associando-se de forma independente com HVE, principalmente em populações com elevada prevalência de hipertensão e fatores de risco metabólicos (58,59-61). O ajuste para altura<sup>2,7</sup> minimiza a sua interferência na estimativa da massa do VE.

Liao e colaboradores estudaram 988 pacientes, realizando ecocardiograma e cateterismo cardíaco e seguindo-os durante um período médio de 7 anos. Identificaram 531 pacientes (54%) com uma ou mais lesões coronarianas, 83% eram hipertensos e 41 a 57% apresentavam HVE. Houve um aumento progressivo da taxas de morte associado com HVE quando avaliada pelos índices de área de superfície corporal e altura<sup>2,7</sup> (risco 3 vezes maior) (62).

Zoccali e colegas, num estudo de coorte com 254 pacientes em diálise, foram registrados 137 eventos cardiovasculares fatais e não-fatais, e demonstraram que HVE ajustada pela altura<sup>2,7</sup> foi melhor preditor de eventos cardiovasculares que a HVE ajustada pela superfície corporal ( $p \leq 0,02$ ) (63).

Em relação aos pontos de corte para o diagnóstico de HVE, são propostos valores como:  $\geq 49,2 \text{ g/m}^{2,7}$  e  $\geq 48 \text{ g/m}^{2,7}$  para homens;  $\geq 46,7 \text{ g/m}^{2,7}$  e  $\geq 44 \text{ g/m}^{2,7}$  para mulheres (19,55,64). De Simone e colegas em seu estudo de coorte, avaliando 228 adultos e 383 crianças, com seguimento de 10 anos, demonstraram que massa ventricular esquerda  $> 51 \text{ g/m}^{2,7}$ , independentemente do sexo e mesmo com ajuste para fator idade, constitui o melhor limite para diagnóstico de HVE e preditor de risco cardiovascular (17, 65). De acordo com a diretriz da Sociedade Americana de Ecocardiografia, os valores de massa ventricular esquerda considerados como limite para a definição de HVE seqüencialmente em homens e mulheres quando

expressos em gramas, ajustados para área de superfície corporal, para altura, para altura<sup>2,7</sup> são, respectivamente:  $\geq 163$  g e  $\geq 225$  g;  $\geq 96$  g/m<sup>2</sup> e  $\geq 116$  g/m<sup>2</sup>;  $\geq 100$  g/m e  $\geq 127$  g/m;  $\geq 45$  g/m<sup>2,7</sup> e  $\geq 49$  g/m<sup>2,7</sup>(55).

Além do aumento da massa ventricular esquerda, o padrão geométrico da HVE também constitui um fator prognóstico importante, o qual pode ser definido através da associação da massa ventricular esquerda com a espessura relativa da parede (ERP) (48,66).

A geometria e o tipo de hipertrofia do VE podem fornecer informação prognóstica aparentemente independente da medida absoluta da massa miocárdica (40). Há quatro padrões geométricos: geometria normal, remodelamento concêntrico (aumento da espessura relativa da parede ventricular – EPR  $\geq 0,42$ - com massa cardíaca normal), hipertrofia excêntrica (aumento da massa cardíaca com elevação do volume da cavidade ventricular) e hipertrofia concêntrica (aumento da espessura relativa da parede ventricular e da massa cardíaca) (11,47,57,55,60-62,67).

Um acompanhamento sistemático por 10 anos demonstrou uma taxa de eventos cardiovasculares de 30% em pacientes com hipertrofia concêntrica do VE, 25% naqueles com hipertrofia excêntrica, 15% nos portadores de remodelamento concêntrico e 9% nos indivíduos com massa e geometria esquerda normal (48). No trabalho de Krumholz e colegas, que estudou a importância prognóstica dos padrões geométricos do VE a partir da população de Framingham, foram incluídos 3.216 indivíduos com idade  $\geq 40$  anos e sem doença cardiovascular. O *odds ratio* para incidência de doença cardiovascular no grupo com hipertrofia concêntrica em comparação com aqueles com geometria normal foi 1,3 (IC 95%: 0,8-2,1) em homens e 1,2 (IC 95%: 0,6-2,3) em mulheres após o ajuste para outros fatores de risco cardiovascular, inclusive massa ventricular esquerda (68).

Verdecchia e colegas, em sua coorte composta por 694 hipertensos e obtida a partir do registro PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale), demonstraram, após um seguimento médio de aproximadamente 3 anos, uma taxa de eventos cardiovasculares fatais e não-fatais de 1,53/100/pacientes/ano no grupo total, 1,12/100/pacientes/ano no subgrupo com geometria ventricular esquerda normal e 2,39/100/pacientes/ano nos hipertensos com remodelamento concêntrico (definido pela espessura do septo ou parede posterior dividido pelo diâmetro diastólico do VE  $\geq 0,45$ ). A morbidade cardiovascular manteve uma associação com remodelamento concêntrico independentemente dos fatores idade, sexo, diabetes mellitus, massa do VE (normal se  $< 125 \text{ g/m}^2$ ), pressão arterial média de consultório e da MAPA-24h (RR=2,56; IC 95%: 1,20 – 5,45,  $p < 0,01$ ) (69).

No estudo de Koren et al, após 10 anos de seguimento de hipertensos, também foi observado uma taxa maior de eventos cardiovasculares no grupo com remodelamento concêntrico: 1,8/100/pacientes/ano em 150 hipertensos com geometria ventricular esquerda normal *versus* 4,2/100/pacientes/ano dentre os que tinham remodelamento concêntrico, sem manter, entretanto, significância estatística após análise multivariada devido ao pequeno tamanho da amostra (48).

Além disso, estudos clínicos têm evidenciado que a HVE pode regredir com o tratamento anti-hipertensivo, havendo melhora do padrão de enchimento e desempenho do VE e redução da morbimortalidade por eventos cardiovasculares. Metanálise realizada por Verdecchia e colaboradores em hipertensos demonstrou que a regressão da HVE resulta em uma redução de mais de 50% na taxa de eventos cardiovasculares (54).

A regressão da HVE também foi estudada em hipertensos com PA controlada. Com o objetivo de determinar se uma redução adicional da PA sistólica de consultório de 10 mmHg poderá levar à regressão da HVE em indivíduos com HVE no ecocardiograma e PA já em níveis dentro da normalidade, 51 pacientes foram randomizados para tratamento ativo (medicamento anti-hipertensivo - inibidor da enzima conversora da angiotensina ou bloqueador do receptor da angiotensina II) ou placebo numa proporção de 2:1. A ressonância magnética cardíaca (RMC) foi o método de imagem usado para avaliar a mudança no índice de massa ventricular esquerda após 12 meses de tratamento. De acordo com os resultados, a redução adicional da PAS de consultório de cerca de 9 mm de Hg, levou a uma diminuição significativa da massa ventricular esquerda: a diferença média entre PAS inicial e final foi 29,33 (8,56) mmHg no grupo ativo e 20,08 (9,27) mmHg no grupo placebo ( $p=0,007$ ); a alteração média do índice da massa ventricular esquerda foi de 24,68 (7,31)  $g/m^2$  e 1,97 (6,68)  $g/m^2$ , no grupo ativo e no grupo de placebo, respectivamente ( $p=0,014$ ) (70).

No estudo *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* foi realizada, por sua vez, uma comparação entre o diagnóstico de HVE e avaliação de massa do VE através da ecocardiografia e RMC, investigando aspectos de reprodutibilidade e o efeito da qualidade de imagem ecocardiográfica. Foram avaliados 880 participantes na cidade de Baltimore, sendo realizados 146 ecocardiogramas e RMC no mesmo dia. Os participantes foram classificados para o risco cardiovascular de acordo com o escore de Framingham. Houve uma correlação entre massa ventricular esquerda determinada pela ecocardiografia ( $140 \pm 40$  g) e pela RMC ( $r=0,8$ ,  $p < 0,001$ ), independentemente da qualidade da imagem ecocardiográfica. O perfil de reprodutibilidade teve forte correlação e concordância para ambas as modalidades.

A prevalência de HVE teve uma tendência a ser maior nos pacientes com maior risco cardiovascular. A concordância para HVE entre as modalidades de imagem variou de 77% a 98% e o coeficiente kappa 0,10-0,76. Portanto, a ecocardiografia teve um desempenho confiável para a avaliação da massa do VE e classificação da HVE (71). Achados semelhantes foram obtidos a partir do banco de dados MEDLINE, onde foram identificados 26 estudos longitudinais com ecocardiografia e cinco estudos que investigaram massa ventricular ou hipertrofia ventricular esquerda através da RMC como preditores de morte ou desfechos cardiovasculares maiores (72).

Além da massa ventricular esquerda, a ecocardiografia também permite a avaliar a presença de disfunção diastólica (DD), que é encontrada em 25% dos hipertensos assintomáticos e em 90% dos pacientes que apresentam HVE (73).

### **1.3- Disfunção diastólica**

A função diastólica pode ser considerada normal quando o ventrículo acomoda o volume de enchimento adequado para manter o débito, mantendo níveis normais de pressão diastólica (74). Anormalidades durante a fase de enchimento e relaxamento ventricular esquerdo levam à disfunção e ocorrem mais comumente em pacientes hipertensos, portadores de doença arterial coronariana, diabéticos e com idade mais avançada, contribuindo para o aumento do risco de desenvolver ICC e redução da sobrevida mesmo em pacientes assintomáticos (75-80). O prejuízo do relaxamento ventricular esquerdo também é um dos efeitos da obesidade na função ventricular esquerda, independente da presença de outras comorbidades (81).

Esse efeito ficou evidente no estudo de base populacional MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), que incluiu 5.098 participantes com idade entre 45 e 84

anos, sem doença cardiovascular, dos quais 48% eram homens. Todos os integrantes realizaram RMC para avaliação das dimensões e função ventricular esquerda e foram avaliados para medidas de obesidade com índice de massa corporal (IMC), índice cintura-quadril, circunferência da cintura e fatores de risco cardiovascular. A massa ventricular esquerda e o volume diastólico final foram associados positivamente com obesidade em ambos os sexos mesmo após ajuste para outros fatores de risco (82).

Estudos têm demonstrado uma prevalência de disfunção diastólica na população geral de 11,1 a 34,7% (75,81,83-86). Na população brasileira, em 500 pacientes ambulatoriais submetidos à ecocardiografia, a prevalência de DD foi de 33,8%, sendo 55% hipertensos, com fração de ejeção (FE) média do VE:  $69,6 \pm 7,2\%$  e 47% com hipertrofia VE (87).

Nos diabéticos, a DD é observada em 40% dos pacientes e se correlaciona com inadequado controle glicêmico, constituindo um forte marcador para progressão para os estágios sintomáticos de ICC (88,89).

A hipertensão arterial sistêmica, por sua vez, também contribui para alteração na diástole ventricular esquerda, constituindo o fator de risco mais comum para o desenvolvimento de ICC: os pacientes hipertensos quando comparados aos não hipertensos tem um risco de desenvolver ICC cerca de três vezes mais elevado (90). Entre os pacientes internados por ICC mais de 50% são portadores de insuficiência cardíaca com função sistólica ventricular esquerda preservada (91,92).

Estudos têm demonstrado que esse distúrbio funcional tem surgido com crescente importância epidemiológica, caracterizando-se por elevada mortalidade e morbidade cardiovascular (74,79,93-95).

A mortalidade da ICC diastólica é de aproximadamente 15% ao ano nos pacientes com idade acima de 65 anos, sendo similar à mortalidade por ICC com disfunção sistólica (94,96,97). No estudo de coorte de Bathia e colaboradores, onde foram avaliados 2802 pacientes com internação hospitalar por insuficiência cardíaca entre 1999 e 2001, 31% tiveram fração de ejeção maior que 50%, dentre os quais havia maior proporção de pacientes do sexo feminino, com mais idade e história de hipertensão arterial e fibrilação atrial. A sobrevida dos pacientes com FE preservada foi similar a dos pacientes com fração de ejeção reduzida (< 40%) (97).

A DD constitui um forte indicador prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática ou assintomática (76,98). Embora ainda pouco valorizada na prática clínica diária, o rápido e acurado diagnóstico desta condição é essencial para otimização terapêutica (73). A ICC com FE ventricular esquerda normal é diagnosticada na presença de sinais e sintomas de ICC, função sistólica ventricular esquerda preservada (> 50%) e evidência de disfunção diastólica (99).

Na coorte realizada por Halley et al foram revisados os registros clínicos e resultados ecocardiográficos de 36.261 pacientes ambulatoriais com função sistólica dentro da normalidade (fração de ejeção  $\geq 55\%$ ) entre 01 de janeiro de 1996 a 31 de dezembro de 2005. Os pacientes foram acompanhados durante aproximadamente 6 anos apresentavam idade média de 58,3 anos, 54,4% eram do sexo feminino e DD estava presente em 65,2% da população estudada; ocorreram 5789 mortes com pior taxa de sobrevida na presença de DD, associando-se com o grau de alteração diastólica ( $p < 0,001$ ): DD moderada e grave foram preditores independentes de mortalidade (hazard ratio=1,58, IC 95%: 1,20-2,08 e hazard ratio=1,84, IC 95%: 1,29-2,62, respectivamente,  $p < 0,001$ ) (100).



Achado semelhante havia sido encontrado em outra coorte envolvendo 716 pacientes também com fração de ejeção preservada (FE  $\geq$  45%): DD grave foi um preditor de mortalidade, independentemente da idade ( $\beta=1,04$ , IC 95%: 1,03-1,06;  $p<0,001$ ), hiperlipidemia ( $\beta=0,56$ , IC 95%: 0,37-0,83;  $p=0,004$ ), presença comorbidades ( $\beta=10,06$ , IC 95%: 6,76-14,97;  $p < 0,001$ ) e enchimento restritivo do VE ( $\beta=2,11$ , IC 95%: 1,00-4,42;  $p=0,05$ ). A maioria dos pacientes eram portadores de fatores de risco cardiovascular, faziam uso de inibidores do eixo renina-aldosterona e um terço tinha história de DAC. Após um seguimento médio de 4,8 anos, o grau de disfunção diastólica manteve-se estável em 52% , deteriorou-se em 27% e melhorou em 21% dos pacientes avaliados (101).

Kane e colaboradores a partir da coorte *the Olmsted County Heart Function Study*, selecionaram 2042 participantes com idade  $\geq$  45 anos, que além da avaliação clínica, realizaram ecocardiograma (1997-2000). Após 4 anos, foram reavaliados e observou-se um aumento da prevalência de DD (23,8% para 39,2%;  $p < 0,001$ ), o grau de disfunção piorou em 23,4%, manteve-se estável em 67,8% e melhorou em 8,8% da população. Essa piora da DD foi associada com idade  $\geq$  65 anos (Odds ratio=2,85, IC 95%: 1,77-4,72). Durante os 6 anos de seguimento adicional, DD foi associada com incidência de insuficiência cardíaca após ajuste para HAS, diabetes mellitus e DAC (Hazard ratio=1,81, IC 95%: 1,01-3,48) (102).

Com o objetivo de identificar preditores clínicos de ICC de início recente e avaliar as diferenças entre ICC com FE preservada ( $> 45\%$ ) e ICC com FE reduzida ( $\leq 45\%$ ) foram avaliados, entre 1981 e 2008, 6.340 participantes do do estudo *Framingham Heart Study*. Entre 97.808 pessoas- anos de *follow -up*, 512 desenvolveram ICC: dos 457 participantes com avaliação da FE no momento do diagnóstico de ICC, 196 (43%) foram classificados como ICC com FE preservada e

261 (56%) como ICC com FE reduzida. A idade avançada, diabetes mellitus e história de doença valvular foram preditores de ambos os tipos de ICC ( $p \leq 0,0025$ ). Maior índice de massa corporal, tabagismo e fibrilação atrial foram preditores apenas de ICC com FE preservada, enquanto sexo masculino, colesterol total elevado, aumento da frequência cardíaca, hipertensão, doença cardiovascular, hipertrofia ventricular esquerda e bloqueio de ramo esquerdo foram preditores de maior risco para ICC com FE reduzida. Portanto, fatores específicos podem ser úteis para prevenção e introdução de estratégias terapêuticas adequadas de acordo com o subtipo de ICC (103).

A função diastólica do VE, pode ser aferida por estimativa ou medida direta através dos seguintes métodos de imagem cardiovascular: ventriculografia radioisotópica, ressonância magnética, cateterismo cardíaco ou ecocardiografia com Doppler, que constitui o método mais exequível devido à sua praticidade e baixo custo, permitindo estratificar o grau da disfunção diastólica, sua gravidade e avaliar o impacto de medidas terapêuticas e do prognóstico (73, 99, 104).

O *doppler* transmitral (DTM) permite a avaliação das velocidades do fluxo de sangue por mensuração de sinais de alta frequência e baixa amplitude provenientes das células sanguíneas (105). A análise diastólica pode ser realizada através dos índices: onda E (pico de velocidade de da onda enchimento ventricular precoce); onda A (pico de velocidade da onda de enchimento ventricular tardio ou de contração atrial); relação E/A; tempo de desaceleração da onda E. Um índice adicional na avaliação da função diastólica é o tempo de relaxamento isovolumétrico, definido como o intervalo de tempo entre o fechamento da válvula aórtica e a abertura da valva mitral (73,86,105).

Entretanto, a suscetibilidade dos índices de DTM em relação às variações da pré-carga do VE representa a principal desvantagem desse método para análise da diástole no sentido global. A variação da pressão atrial esquerda sobre os diferentes graus de pré-carga do VE pode resultar em “pseudonormalização” ou até um padrão do tipo restritivo. A frequência cardíaca elevada pode levar à alteração das velocidades e até fusão das ondas do *doppler* espectral e o padrão variável de pós-carga do VE também pode resultar em alterações inversamente proporcionais nos índices de *doppler* transmitral (79).

O ecocardiograma com *doppler* tecidual (DT) constitui um método não invasivo para avaliação da disfunção diastólica, cujos índices contribuem para uma aferição menos suscetível às variações da pré-carga (79,86,106,107). O *doppler* pulsátil tissular permite estimar as velocidades de deslocamento miocárdico durante o ciclo cardíaco. Através da colocação da amostra-volume na região miocárdica próxima ao anel valvar mitral na parede lateral ou septal do VE, podemos aferir o pico de velocidade miocárdica sistólica (S'), o pico de velocidade miocárdica diastólica precoce (onda E') e tardia (onda A') (105). Em pacientes com disfunção diastólica, a velocidade da onda E' está diminuída, com relação  $E'/A' < 1$  (105).

Entre as variáveis ecocardiográficas para estudo da função diastólica, o DT tem demonstrado uma maior acurácia em detectar a presença de disfunção diastólica na presença de sintomas de insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal (79,108,109). As variáveis ecocardiográficas convencionais de estudo da função diastólica como o padrão de fluxograma mitral usado de maneira isolada tem demonstrado uma especificidade de apenas 40 a 70% no diagnóstico de disfunção diastólica (110,111). Recentemente, Kasner e colaboradores avaliaram 43 pacientes comparando a acurácia no diagnóstico de DD entre as variáveis

convencionais do fluxograma mitral e do DT com as variáveis invasivas demonstrando a presença de DD em 70% dos pacientes através do fluxograma mitral e em 81 a 86% com as variáveis E'/A' e E/E', respectivamente (112).

A relação E/E' pode contribuir para a avaliação da presença de disfunção diastólica, além de permitir uma estimativa da pressão de enchimento ventricular esquerdo (104). Vários estudos têm demonstrado uma correlação estatisticamente significativa entre a razão E/E' obtida por avaliação ecocardiográfica por DTM e DT e a determinação invasiva da pressão capilar pulmonar: a relação E/E' > 15 é capaz de prever uma pressão capilar pulmonar > 15 mmHg, E/E' < 8 corresponde à pressão diastólica ventricular média normal e quando encontra-se entre 8 e 15, outros parâmetros ecocardiográficos devem ser usados para melhor definição diagnóstica (113-116).

Também é grande o número de estudos avaliando a correlação entre a razão E/E' e as mudanças na pressão diastólica do ventrículo esquerdo durante o exercício. Talreja et al, avaliando 12 pacientes com dispnéia e FE > 50% de forma invasiva, foi o primeiro a relatar que a relação E/E' septal reflete variações da pressão diastólica do VE durante o exercício: E/E' > 15 mostrou correlação com pressão capilar pulmonar > 20 mmHg (117). Este achado foi confirmado posteriormente por Burgess e colaboradores em seu estudo transversal avaliando 37 pacientes que foram submetidos ao estudo hemodinâmico e estudo ecocardiográfico antes e logo após a ergometria. Foi encontrada uma correlação entre E/E' e pressão diastólica ventricular esquerda no repouso ( $r=0,67$ ) e também durante o exercício ( $r=0,59$ ). Além disso, uma relação E/E' > 13 identificou pacientes com capacidade de exercício reduzida (< 8 METs) e uma pressão diastólica ventricular esquerda média aumentada (> 15 mmHg) (118).

Mais recentemente, Grewal e colegas, num estudo transversal realizado em 2006 na Clínica Mayo, envolvendo 2867 indivíduos, demonstraram uma associação significativa e inversa da disfunção diastólica com a capacidade de exercício. Indivíduos com disfunção diastólica moderada a severa e aqueles com disfunção leve apresentavam a capacidade aferida em equivalentes metabólicos (METs) significativamente menor quando comparados com indivíduos normais (- 1,30 METs, IC 95% -1,52 a -0,99 e -0,70 METs, IC 95%: -0,88 a -0,46; respectivamente). As pressões de enchimento ventricular esquerdo mensuradas em repouso aferida pela relação  $E/E' \geq 15$  também foram associados com redução da capacidade de exercício (119).

A doença arterial oclusiva periférica (DAOP), por sua vez, também tem sido estudada em relação à ICC, pois essas patologias compartilham vários fatores de risco. Com o objetivo de avaliar a prevalência e as características da ICC em pacientes com DAOP, foram investigados consecutivamente 120 pacientes com índice tornozelo-braquial  $\leq 0,90$ ; destes 36 (30%) apresentavam peptídeo natriurético cerebral (BNP)  $\geq 100$  pg / mL (grupo BNP alto), e 84 pacientes (70%) apresentavam níveis de BNP  $< 100$  pg / mL (grupo BNP baixo). A análise univariada mostrou que BNP aumentado foi associado com a idade, a taxa de filtração glomerular estimada, hipertensão e razão  $E/E'$ . Na análise multivariada o BNP alto foi fortemente e independentemente associado ao maior quartil da razão  $E/E'$ , principalmente nos pacientes com disfunção diastólica (120).

Portanto, a avaliação da massa ventricular esquerda e da função diastólica é fundamental na estratificação de risco, principalmente nos hipertensos e também naqueles com valores pressóricos limítrofes, abrindo a possibilidade de selecionar os indivíduos para intervenção precoce ou mais agressiva (17).

#### **1.4- Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial de 24 horas**

Nos últimos anos, a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) evoluiu a partir de um método de investigação do uso clínico limitado para uma importante ferramenta na estratificação de risco cardiovascular e orientação das decisões terapêuticas. Até recentemente, o principal uso clínico da MAPA-24h era a identificação de pacientes com hipertensão do avental branco. Entretanto inúmeras evidências a partir de estudos longitudinais em amostras da população em geral bem como em hipertensos têm demonstrado que as medidas pressóricas obtidas a partir da MAPA-24h são mais fortemente associadas com dano hipertensivo em órgão-alvo e pior prognóstico cardiovascular quando comparadas as medidas casuais obtidas em consultório (121-132,133,134).

Considerando-se o conjunto de evidências, as diferentes Diretrizes têm indicado a realização da MAPA-24h nas seguintes situações: exclusão de hipertensão do avental branco (definida como valores pressóricos de consultório elevados com padrão de MAPA-24h normal); na avaliação da hipertensão resistente ao tratamento; em idosos; gestantes hipertensas; em pacientes com piora do dano em órgão-alvo, apesar do controle pressão arterial nas medidas de consultório; durante episódios sintomáticos de hipotensão ou hipertensão e na avaliação do adequado controle da pressão arterial em pacientes com alto risco para doença cardiovascular, suspeita de hipertensão noturna, estabelecer a condição de *dipper*, avaliação da eficácia terapêutica, diabetes mellitus tipo I e na insuficiência autonômica (14,16,135).

A Diretriz Canadense, por sua vez, passou a incorporar a MAPA e também a MRPA no algoritmo primário do diagnóstico junto com a aferição de consultório em

pacientes sem diabetes e outras comorbidades com PA sistólica e diastólica entre 140 mmHg e 179 mmHg e 90mmHg a 109 mmHg, respectivamente. Dessa maneira, abreviar-se-ia a demora no diagnóstico de HAS evitando-se a necessidade de múltiplas visitas para complementação diagnóstica (136).

No entanto, outros fatores relacionados à pressão arterial, não restritos somente aos valores pressóricos absolutos, podem estar associados à progressão da doença cardiovascular.

#### **1.4-1. Variabilidade da PA na MAPA e Doença Aterosclerótica**

Uma característica única da MAPA-24h é a sua capacidade de analisar a relação do comportamento pressórico entre os períodos de vigília e sono. A associação entre a ausência do padrão fisiológico de descenso pressórico do sono e desfechos distintos, tais como hipertrofia ventricular esquerda (HVE), doença cerebrovascular silenciosa, microalbuminúria e progressão do dano renal; tem sido avaliada em diferentes estudos (137-144).

Considerando-se desfechos clínicos primordiais, a coorte da comunidade japonesa de Ohasama com aproximadamente 1500 indivíduos acompanhados por 9 anos, em média, identificou uma relação inversa entre a queda da pressão durante o sono e a mortalidade cardiovascular. A cada 5% de diminuição no descenso noturno aumentou em 20% a mortalidade cardiovascular, independentemente da PAS e PAD nas 24 horas. Indivíduos com atenuação do descenso pressórico do sono (queda de menos de 10% na pressão sistólica ou diastólica) e, principalmente, aqueles com ascensão pressórica durante o período de sono apresentaram maior risco cardiovascular, independentemente das médias de 24 horas (145).

A ocorrência da aterosclerose está correlacionada com fatores hemodinâmicos (146). O “Shear stress” ou estresse de cisalhamento, que representa

a força exercida pelo fluxo sanguíneo sobre o endotélio, parece ter um papel crítico no desenvolvimento da disfunção endotelial e da aterosclerose (147,148). As variações da PA podem aumentar a tensão de cisalhamento oscilatório na parede das artérias de médio e grande calibre, aumentando, dessa forma, o efeito pressórico traumático intravascular e resultando na progressão da aterosclerose (50,147,148,149). Por essa razão, as conseqüências adversas da hipertensão no sistema cardiovascular podem depender não somente da pressão arterial (PA) média de 24h, mas também da magnitude da sua variabilidade (151-159).

A PA é um parâmetro altamente variável, principalmente entre hipertensos (151,160). Mancini e colaboradores relataram que pacientes hipertensos comparados com normotensos apresentam mudanças mais acentuadas da PA batimento a batimento, documentado pela monitorização intrarterial da PA (159). Este fato pode ter importantes conseqüências, pois estudos experimentais têm sugerido que a velocidade das mudanças da PA pode causar maior estresse na parede arterial e, dessa forma, mais facilmente desencadear a cascata de eventos resultando em dano vascular (147). A variabilidade da PA pode ser considerada um marcador que reflete processo aterosclerótico difuso, levando ao aumento da espessura da parede arterial, mas também pode representar um estímulo direto e independente para lesão em órgão-alvo (151-159).

Embora a avaliação precisa da variabilidade da PA somente seja possível com registro invasivo batimento a batimento (151,152), o desenvolvimento da MAPA-24h, por ser um método de múltiplas aferições, oferece a possibilidade de avaliação da variabilidade pressórica de forma não invasiva (153).

A variabilidade avaliada através da MAPA-24h tem sido estudada a partir de diferentes parâmetros, tais como: o desvio padrão das médias pressóricas (154-



156), o coeficiente de variabilidade (157) e, mais recentemente, um índice de variação da PA no tempo denominado índice “time-rate” (158,159), entre outros. Mesmo métodos como a monitorização residencial de pressão arterial (MRPA) também estão sendo estudados para avaliação da variabilidade da pressão arterial. Kikuya e colaboradores investigaram o valor prognóstico da variabilidade da PA dia-a-dia em 2455 japoneses de Ohasama que realizaram MRPA durante 26 dias. Um aumento de mais de 1 DP na variabilidade da PA sistólica foi associado com aumento de risco cardiovascular e mortalidade por AVC (161).

Apesar do crescente interesse na utilização desses parâmetros para avaliação do prognóstico cardiovascular (154-159) permanecem dúvidas a respeito da real associação, independentemente das médias pressóricas ou outros fatores de confusão, entre parâmetros de variabilidade obtidos pela MAPA-24h e dano cardiovascular e a sua aplicabilidade clínica ainda não está totalmente definida no atendimento e avaliação ambulatorial do hipertenso. Por esta razão, diferentes diretrizes não recomendam para descrição de laudos a inclusão sobre dados de variabilidade (16,135).

A V Diretriz Brasileira da MAPA-24h ressalta que uma avaliação apropriada da variabilidade somente é possível através de registro contínuo da PA (batimento a batimento), que constitui um método invasivo e pouco usual de aferição da PA em 24h (Grau de Recomendação III – Nível de Evidência D) (135,162).

Estudos transversais e longitudinais têm demonstrado que a variabilidade da pressão arterial correlaciona-se com lesão em órgão-alvo, independentemente dos valores absolutos da pressão arterial (152-170). O índice “time-rate” constitui uma medida da variabilidade da PA derivada da taxa de variação da pressão arterial ambulatorial no tempo a qual poderia refletir melhor a real variação pressórica ao

longo das 24 horas quando comparada a parâmetros baseados no desvio padrão das médias (158). Zakopoulos e colaboradores demonstraram em estudo transversal com 539 indivíduos uma associação independente entre o índice “time-rate” e a espessura da carótida aferida por ecografia, abrindo a perspectiva para utilização dessa variável aferida pela MAPA-24h como indicador prognóstico (158). Este foi o único parâmetro de variabilidade a associar-se com o aumento de espessura carotídea.

Maior taxa de variação da PA no tempo, conforme descrito por Zakopoulos et al, também se mostrou associado com aumento da massa ventricular esquerda (163). Foram realizados exames de MAPA-24h e medidas ecocardiográficas em 365 hipertensos, 185 indivíduos com hipertensão do avental branco e 448 hipertensos sem complicações. A taxa diurna e noturna de variação da PAS e PAD foi significativamente maior em pacientes hipertensos e hipertensão do avental branco do que em normotensos ( $p < 0,001$  e  $p < 0,05$ , respectivamente). Análise através de modelos de regressão linear múltipla revelou determinantes independentes de massa do VE: índice de massa corporal ( $\beta = + 0,266$ ,  $p < 0,001$ ), PAS diurna ( $\beta = + 0,264$ ,  $p < 0,001$ ), sexo masculino ( $\beta = + 0,220$ ,  $p < 0,001$ ), idade ( $\beta = + 0,203$ ,  $P < 0,001$ ), frequência cardíaca durante o dia ( $\beta = - 0,191$ ,  $p < 0,001$ ), a taxa de variação PAS diurna ( $\beta = + 0,167$ ,  $p < 0,001$ ), e PAS *dipping* ( $\beta = - 0,132$ ,  $P < 0,001$ ). Um aumento de 0,1 mmHg/min na taxa de variação PAS diurna está correlacionado com um incremento de 7,087 g na massa do VE (IC 95%: 4,775-9,399 ) (163).

Também há evidências de piora da função renal nos hipertensos com maior índice *time-rate* (164). Para investigar essa associação, foram avaliados 803 pacientes hipertensos não tratados. A taxa de variação de pressão arterial sistólica de 24h foi significativamente ( $p = 0,004$ ) maior no grupo com taxa de filtração

glomerular alterada (0,616 mmHg/min, IC 95%:0,596-0,636) em relação aos pacientes com função renal preservada (0,585 mmHg/min, IC 95%: 0,578-0,591), mesmo após o ajuste para as características basais e parâmetros de MAPA-24h. Os autores concluíram que o índice *time-rate* da PAS de 24 h foi independentemente associado com comprometimento da função renal: o *odds ratio* para insuficiência renal associado a cada 0,1 mmHg/min de aumento na taxa de variação da PAS 24h foi de 1,49 (IC 95%:1,18-1,88,  $p = 0,001$ ) (164).

Numa coorte de pacientes normotensos com suspeita de doença arterial coronariana, o mesmo autor avaliou, dessa vez, a associação entre o índice *time-rate* e a gravidade e topografia das lesões coronarianas. Na cineangiocoronariografia, a topografia e gravidade das lesões arteriais coronarianas foram avaliadas através do Escore Gensini e a taxa de variação da pressão arterial foi definida como a primeira derivada dos valores de PA no tempo obtidos pela MAPA-24h. Os pacientes com doença arterial coronariana ( $n=123$ ) apresentaram taxa de variação da PAS significativamente mais elevada durante o dia em relação aos pacientes do grupo controle ( $n=39$ ). Modelos de regressão linear múltipla revelaram determinantes independentes do escore de Gensini na seguinte ordem de classificação: diabetes mellitus, a taxa de variação PAS diurna, PAS diurna, tabagismo e hipercolesterolemia. Um aumento de 0,1mmHg/min na taxa de variação da PAS diurna correlacionou-se com um incremento de 4,935 no escore Gensini (IC 95%: 2,432-7,438). Portanto, variações mais acentuadas PA podem produzir maior tensão na parede arterial e ter um papel aditivo aos fatores de risco vasculares e parâmetros de PA na detecção da gravidade das lesões coronarianas em normotensos (165,166).

Um estudo de coorte grego, realizado em 2010, foi o primeiro a avaliar a variabilidade da PA sistólica pelo *time-rate* na fase aguda do AVC, incluindo um total de 109 pacientes, admitidos consecutivamente no hospital com quadro de AVC: 94 eram isquêmicos e 15 hemorrágicos. Todos os pacientes realizaram MAPA nas primeiras 24 horas do início do quadro. Pacientes com fibrilação atrial foram excluídos do estudo. A variabilidade da PA foi definida pelo índice *time-rate*, observando-se que os pacientes com AVC hemorrágico apresentavam taxa significativamente mais elevada de variação da pressão sistólica no tempo durante o período da manhã: 0,774 mmHg/min (IC 95%: 0,59-,68) no grupo AVC hemorrágico e 0,615 mmHg/min (IC 95%: 0,468-0,538) no grupo de etiologia isquêmica. Além disso, os pacientes com maior índice *time-rate* foram mais propensos a ter um evento negativo após um ano do evento índice (*Odds Ratio*=1,96; IC 95%: 1,16-3,32). Os resultados sugerem que há uma associação significativa entre o aumento na variabilidade da PA sistólica pelo *time-rate* e as diferenças na fisiopatologia dos subtipos de AVC, assim como maior risco para deterioração neurológica ao longo do tempo (167,168,169).

Com o objetivo de estudar a associação entre variabilidade da pressão arterial sistólica estimada pelo o índice "time-rate" e um marcador de lesão macrovascular como o ITB, nosso grupo realizou um estudo transversal, avaliando 139 pacientes hipertensos com média de idade de 55,9 ± 12,5 anos. A pressão arterial na MAPA-24h foi de 134 ± 16/80 ± 11 mmHg e 21 pacientes (15,1%) apresentaram ITB ≤ 0,90 . Observamos uma associação inversa entre variabilidade da PAS e ITB (r = - 0,18; P = 0,03 para o membro inferior esquerdo e r = - 0,22; p = 0,01 para o membro inferior direito), sendo que o índice "*time-rate*" foi de 0,56 ± 0,11 para ITB > 0,90 e de 0,62 ± 0,14 para ITB ≤ 0,90 (p = 0,02). Diante desses resultados, concluímos que a

variabilidade da PA sistólica na MAPA-24h, estimada pelo índice “time-rate”, associa-se inversamente com ITB, corroborando a idéia de que maior variabilidade de pressão arterial pode promover lesão em órgão-alvo independentemente da pressão arterial (159).

Em análise posterior, com uma amostra maior que incluiu 425 pacientes, dos quais 69,2% eram do sexo feminino, com idade média de  $57 \pm 12$  anos, 26,1% eram tabagistas e 22,1% tinham diabetes mellitus; ITB alterado foi detectado em 58 pacientes (13,6%). Para os grupos ITB normal e anormal o índice “time-rate”, DP das médias e coeficiente de variabilidade foram:  $0,469 \pm 0,119$  mmHg/min e  $0,516 \pm 0,146$  mmHg/min ( $p=0,007$ );  $12,6 \pm 3,7$  mmHg e  $13,2 \pm 4,7$  mmHg ( $p=0,26$ );  $9,3 \pm 2,9\%$  e  $9,3 \pm 2,6\%$  ( $p=0,91$ ), respectivamente. No modelo de regressão logística, o “time-rate” foi associado com ITB, independentemente da idade (RR=6,9; 95% IC= 1,1-42,1;  $P=0,04$ ). Em modelo de regressão linear múltipla demonstramos que essa associação se manteve independente de fatores como idade, PAS de 24 horas e presença de diabetes mellitus. Observamos que o índice “time-rate” foi o único parâmetro de variabilidade da PAS associado com índice tornozelo-braquial (170). Portanto, resultados de diversos estudos indicam que o aumento a curto e longo prazos da variabilidade da PA está associado com o desenvolvimento, progressão e severidade dos danos cardíacos, vasculares e renais, e com um aumento do risco de eventos e mortalidade cardiovasculares. Dessa forma, existe uma perspectiva de que o tratamento possa ser orientado não somente para reduzir os níveis tensionais, mas também para a estabilização da variabilidade da PA favorecendo a proteção cardiovascular (171).

## 1.5- Índice Tornozelo-Braquial e Doença Cardiovascular

Dentre os parâmetros adicionais que podem ser utilizados na estratificação de risco cardiovascular em hipertensos destaca-se o ITB.

Além ser um método não-invasivo útil na identificação da DAOP, nos últimos anos, vem tendo crescente importância na prática clínica diária como marcador de aterosclerose na estratificação de pacientes de moderado e alto risco cardiovascular (172-178).

A presença de doença arterial periférica é um indicador de aterosclerose generalizada em outros territórios vasculares, tais como coronárias, carótidas, e artérias cerebrovasculares (173-177,179-181). Seus fatores de risco são semelhantes a aqueles para doença arterial coronariana, destacando-se principalmente a idade avançada, tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade e diabetes mellitus (182,183). Os negros têm propensão duas vezes maior para DAOP em relação aos brancos, mesmo após ajuste para outros fatores de risco cardiovascular(184,185).

Num estudo transversal, observacional, multicêntrico, foram avaliados 1.159 indivíduos em 72 cidades brasileiras, com predomínio de adultos jovens (53,6% com idade até 45 anos), raça branca (56,9%) e mulheres (53,3%); a prevalência de DAOP foi de 10,5% (n=134) e apenas 9% dos portadores da doença apresentaram claudicação. A DAOP esteve associada à presença de diabetes, obesidade total e abdominal, AVC e doença cardíaca isquêmica. Houve tendência à maior prevalência de DAOP na presença de hipertensão, insuficiência cardíaca, insuficiência renal dialítica e tabagismo >20 anos/maço. Portanto, os dados do Projeto Corações do Brasil mostram a necessidade e a importância do rastreamento da DAOP na prática clínica devido à elevada prevalência de DAOP encontrada no estudo e à grande

proporção de portadores assintomáticos (91%), cuja detecção precoce permite a adoção de medidas preventivas antes da ocorrência de eventos (186).

Há evidências substanciais de que a doença arterial periférica é um preditor de futuros desfechos cardiovasculares como AVC, infarto do miocárdio e morte, com taxas de eventos de até 21% por ano (172,187-193, 195-199). Valores  $\leq 0,90$  em repouso são considerados como o ponto de corte para o diagnóstico de DAOP e também preditor de dano em órgão-alvo em hipertensos (172,200,201).

A associação entre o ITB e risco de doença cardiovascular em hipertensos foi avaliada no estudo chinês realizado por Luo YY e colaboradores, que incluiu 3.047 indivíduos, dos quais 839 (27,5%) estavam no grupo de ITB  $< 0,90$ . Durante 13 meses de seguimento, ocorreram 252 mortes, 100 por doenças cardiovasculares. ITB baixo foi associado com a mortalidade por todas as causas e DCV: risco relativo ajustado foi de 1,69 (IC 95%: 1,19-2,20) e 2,45 (IC 95%: 1,53-3,93), respectivamente. Portanto, embora com um período de seguimento relativamente curto, foi possível concluir que ITB alterado está associado com uma taxa de sobrevida significativamente menor (202).

Valores de ITB  $< 0,40$  estão associados com DAOP severa e quando  $\geq 1,4$  indicam artérias não-compressíveis, sendo considerados anormais, embora não necessariamente diagnósticos de doença arterial periférica. Artérias não compressíveis dos membros inferiores são comuns entre os pacientes com diabetes de longa duração mellitus ou estágio final da doença renal, e também podem ser encontrados em pacientes obesos. (172,203,204).

Newman e colaboradores, numa coorte de seguridade de saúde (*Cardiovascular Health Study*) com 5084 participantes e idade  $\geq 65$  anos acompanhados por 6 anos, demonstraram uma incidência duas vezes maior de IAM,

angina, insuficiência cardíaca, AVC e acidente isquêmico transitório (AIT) nos indivíduos com ITB < 0,8 quando comparados àqueles com valores entre 1,0 e 1,5 (P<0,01). Os fatores de risco independentemente associados ao ITB < 1,0 foram tabagismo, diabetes mellitus, idade avançada e raça não branca. Em 3372 participantes, que não apresentaram doença cardiovascular manifesta, a estenose carotídea, as anormalidades segmentares ao ecocardiograma e as alterações no eletrocardiograma igualmente foram inversamente relacionadas com ITB (p<0,01). Concluíram, dessa forma, que há uma relação inversa entre o ITB e doença cardiovascular clínica ou subclínica, bem como com os tradicionais fatores de risco (181).

Embora a relação entre os valores baixos e aumento do risco de morbimortalidade cardiovascular seja bem aceito, tem havido conflito referente aos valores altos (> 1,4) (203,185,189, 205). Numa análise posterior do estudo *Cardiovascular Health Study* realizada por O'Hare e colaboradores, envolvendo uma população com idade média de 73 ± 6 anos, após um seguimento médio de 11 anos para análise de mortalidade e 10 anos para morbidade cardiovascular, ocorreram 2.311 mortes (953 eram de causa cardiovascular) e 1.491 eventos cardiovasculares. Após o ajuste para fatores de confusão (idade, sexo, raça, DM II, creatinina sérica, IMC, perfil lipídico, tabagismo, proteína C-reativa, PAS, PAD, medicamentos anti-hipertensivos, DAC, AVC e IC) o ITB < 1,0 e > 1,4 foram associados com maior risco de mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Medidas de ITB < 1,0 também foram associados a um maior risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (206).

O *Strong Heart Study* foi o primeiro estudo de base populacional a avaliar a correlação entre ITB < 0,90 e > 1,4 com mortalidade total e cardiovascular. Foram



selecionados 4393 índios americanos os quais foram seguidos por um período médio de 8,3 anos. A mortalidade total foi de 23,3% (27,9 mortes/1000/pessoas/ano), sendo 26,6% (7,4 mortes/1000 pessoas/ano) de causa cardiovascular. ITB baixo esteve presente em 216 participantes (4,9%) e ITB aumentado ocorreu em 404 (9,2%). Diabetes, albuminúria e hipertensão foram mais freqüentes nos indivíduos com ITB < 0,90 (60,2%, 44,4%, e 50,1%) e ITB > 1,4 (67,8%, 49,9%, e 45,1%) comparado com ITB normal (44,4%, 26,9% e 36,5%, respectivamente;  $p < 0,0001$ ). O risco estimado para morte por todas as causas e por doença cardiovascular foi 1,69 (IC 95%: 1,34 - 2,14) e 2,52 (IC 95%: 1,74 - 3,64) para o ITB baixo; 1,77 (IC 95%:1,48 - 2,13) e 2,09 (IC 95%: 1,49 - 2.94) para valores > 1,4, respectivamente. Os autores concluíram que houve associação similar entre ITB > 1,4 e < 0,90 e mortalidade, sugerindo que a identificação de pacientes com estes valores extremos pode ser útil na estratificação do risco cardiovascular (189).

Da mesma forma, no estudo de Coorte Mesa, com 6647 participantes da atenção primária (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), tanto o ITB baixo (<1,00) quanto o alto ( $\geq 1,40$ ) foram associados com a incidência de eventos cardiovasculares: taxas de risco foram de 1,77 ( $p < 0,001$ ) e 1,85 ( $p = 0,050$ ), respectivamente, após o ajuste para fatores de risco tradicionais e novos biomarcadores (interleucina 6, proteína C reativa ultrassensível, homocisteína). O ajuste para medidas subclínicas de doença aterosclerótica (escore de cálcio coronariano, espessura camada íntima e média carotídea e anormalidades eletrocardiográficas) levou a uma atenuação do risco, mas sem perder significância estatística: HR=1,46 ( $p = 0,021$ ) para o ITB baixo e HR=1,85 ( $p = 0,050$ ) para o ITB elevado (207).

Entretanto, no estudo de coorte ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) no qual o índice tornozelo-braquial foi avaliado em 12.186 indivíduos com idade entre 45 e 64 anos da população norte-americana seguidos em média por aproximadamente 13 anos, a taxa de eventos cardiovasculares entre os portadores de ITB classificado como alto ( $> 1,3$ ,  $> 1,4$  ou  $> 1,5$ ) foi semelhante aos indivíduos com ITB normal (valor entre 0,9 e 1,3) (205,185). Naqueles com ITB  $< 0,90$ , por sua vez, observou-se um aumento exponencial e contínuo no risco de doença coronariana com a diminuição do índice tornozelo-braquial. Durante o acompanhamento, ocorreram 964 eventos coronarianos fatais ou não fatais. Nos brancos ( $n=10028$ ), o risco relativo para doença arterial coronariana nos portadores ITB  $< 0,90$  foi de 2,81 (IC 95%: 1,77-4,45) para homens e 2,05 (IC 95%: 1,20-3,53) para mulheres. Em afro-americanos ( $n=3650$ ), essa taxa de risco foi maior: para os homens foi de 4,86 (IC 95%: 2,76-8,47) e para as mulheres 2,34 (IC 95%: 1,26-4,35) (185,205).

Um índice tornozelo-braquial  $< 0,90$  é um forte preditor de mortalidade e de eventos cardiovasculares. Avaliando um subgrupo de 1537 participantes do ensaio clínico SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*), Newman et al também demonstraram uma associação inversa entre ITB e mortalidade cardiovascular. Após seguimento de 4 anos, valores  $\leq 0,90$  conferiram um risco de 2 a 3 vezes maior para mortalidade cardiovascular em pacientes com hipertensão arterial sistólica e idade  $\geq 60$  anos (190).

Heald e colaboradores numa metanálise incluindo 11 estudos de base populacional com 44.590 pacientes demonstraram que ITB inferior a 0,9 está associado a um aumento do risco de mortalidade por todas as causas (RR=1,60; IC 95%: 1,32-1,95), mortalidade cardiovascular (RR =1,96; IC 95%: 1,46-2,64), doença

coronariana (RR=1,45; IC 95%: 1,08-1,93) e acidente vascular cerebral (RR=1,35; IC 95%: 1,10-1,65) após ajuste para idade, sexo, fatores convencionais de risco cardiovascular e doença cardiovascular. Portanto, ITB pode ajudar a identificar indivíduos assintomáticos na população em geral que apresentam risco aumentado para eventos cardiovasculares. (208)

Vários estudos têm sido realizados avaliando o uso do ITB na atenção primária (209,210). Na coorte alemã *getABI study (German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index)*, envolvendo 6.880 pacientes da atenção primária, com idade  $\geq 65$  anos, que foram acompanhados por mais de 5 anos. De acordo com o avaliação médica, 5392 pacientes não tinham DAOP, 836 eram portadores de DAOP assintomática (12,2% - ITB  $< 0,9$  e sem sintomas) e 593 tinham DAOP sintomática (8,7% - história de revascularização periférica de membro inferior, amputação devido à DAOP ou sintomas de claudicação intermitente independentemente do ITB). Os portadores de DAOP sintomática em comparação com pacientes assintomáticos tiveram um risco significativamente maior para o desfecho composto morte por todas as causas ou evento vascular grave. Entretanto, esse risco foi semelhante para desfecho isolado de morte por todas as, morte devido a IAM ou AVC, eventos cardiovasculares isolados ou eventos cerebrovasculares isolados. De acordo com os resultados, o risco de mortalidade foi maior nos portadores de DAOP, tanto sintomática quanto assintomática, e quanto menor o valor do ITB, maior a taxa de morte ou eventos cardiovasculares graves. Dessa forma, o diagnóstico de DAOP na atenção primária poderia agregar importante valor prognóstico (209).

A importância do ITB na estratificação de risco cardiovascular comparada à utilização de clássico escore de Risco de Framingham foi analisada numa metanálise que incluiu 16 estudos populacionais envolvendo 48.294 indivíduos com

mais de 480.325 pessoas-ano no seguimento. Foi demonstrado que a inclusão do ITB na estratificação do risco cardiovascular resultaria em reclassificação na categoria de risco e modificação das recomendações terapêuticas em, aproximadamente, 19% da população masculina e 36% na feminina (187).

A especificidade do ITB baixo em predizer eventos cardiovasculares futuros é alta, mas sua sensibilidade é baixa (211). Numa revisão sistemática incluindo 9 estudos, a sensibilidade e especificidade do ITB  $\leq 0,80$  ou  $0,90$  como preditor de doença arterial coronariana, AVC e mortalidade cardiovascular foram de 16,5% e 92,7%, 16% e 92,2% e 41% e 87,9%, respectivamente. Um ITB alterado entre pacientes de baixo risco pode fornecer importantes informações prognósticas adicionais aos fatores de risco cardiovascular convencionais, pois a sua presença está associada com um risco significativamente aumentado de morbimortalidade (211).

O ITB constitui um exame complementar de baixo-custo e não invasivo, que pode ser facilmente medido no consultório e todo médico que cuida de pacientes em risco de doença cardiovascular poderia ser treinado para sua realização. A variabilidade o intraobservador em profissionais treinados é baixa (aproximadamente 7%). Entre operadores bem treinados, a reprodutibilidade é excelente e a validade do teste para a detecção de estenose  $\geq 50\%$  em artérias dos membros inferiores é elevada (sensibilidade de 90% e especificidade de 98%) (212-215).

Apesar das evidências demonstrarem que o ITB alterado pode ser útil na identificação de pacientes de alto risco antes mesmo de seu primeiro evento, permitindo intervenção terapêutica com antiagregantes plaquetários, estatinas e inibidores da enzima conversora da angiotensina nos cuidados primários; ainda não há um consenso na indicação de sua realização entre as diferentes diretrizes.

De acordo com o TASC II (*Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease*), o ITB deve ser realizado em pacientes com sintomas em membros inferiores (nível evidência B), idade entre 50 e 69 anos quando portadores de um fator de risco cardiovascular (nível evidência B), todos os pacientes com 70 anos ou mais e nos indivíduos com escore de Framingham intermediário (nível evidência C) (172).

Em 2011, a Associação Americana de Cardiologia (*American College of Cardiology/American Heart Association*) na atualização de suas diretrizes de 2005 sobre doença arterial periférica, incluíram nas indicações para avaliação do ITB pacientes de 65 anos ou mais e mantiveram a recomendação para sua aferição em indivíduos com idade  $\geq 50$  anos e história de tabagismo ou diabetes mellitus (classe recomendação IB) (204,209). Nos pacientes assintomáticos com risco intermediário pelo escore de Framingham, além da aferição do ITB (recomendação Classe IIA), há indicação de realizar avaliação da espessura da camada íntima-média carotídea e o escore de cálcio coronariano (ambas as recomendações Classe IIa) (41).

Por outro lado, diferentes formas de calcular o ITB e seu impacto em prever risco cardiovascular também têm sido avaliadas. Os resultados de alguns estudos têm sugerido que o uso da menor pressão arterial sistólica do tornozelo ao invés da maior permitiria que mais pacientes fossem identificados (216-222). Em uma outra análise do estudo norte-americano MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*), envolvendo 6590 participantes com idade entre 45 e 84 anos, sem doença cardiovascular, observou-se uma prevalência relativa maior de DAOP utilizando o menor valor sistólico dos membros inferiores para cálculo do ITB (3,95 vezes maior para mulheres e 2,74 vezes para homens) e um aumento da sensibilidade e do valor preditivo negativo, mas com diminuição da especificidade e do valor preditivo

positivo (222). Entretanto, as diretrizes atuais Associação Americana de Cardiologia (AHA) e o Consenso de Doença Arterial Periférica (TASC II), apesar de alguma controvérsia sobre a metodologia de aferição ainda recomendam usar a maior pressão no tornozelo no cálculo do ITB (172).

Entretanto, cabe ressaltar que também existem evidências que não favorecem a utilização do ITB na estratificação de risco cardiovascular. Estudo longitudinal da coorte MESA avaliou 6814 indivíduos que foram acompanhados por um período médio de 7,6 anos. Diferentes marcadores de doença vascular subclínica, entre eles o ITB, foram comparados em sua capacidade de melhorar a estratificação de risco quando adicionados ao escore de Framingham. O escore de cálcio coronário apresentou o melhor desempenho nesta situação (177).

Considerando-se o conjunto de evidências descritas, podemos concluir que o ITB constitui uma forma não invasiva de aferição do estado aterosclerótico. Valores  $\leq 0,90$  associam-se, independentemente de outros fatores, a maior risco cardiovascular. Um ITB alterado entre pacientes de baixo risco ou risco intermediário poderá fornecer importantes informações prognósticas adicionais aos fatores de risco cardiovascular convencionais. Por esta razão, tem sido recomendado na detecção da doença subclínica e prevenção da morbimortalidade por doenças cardiovasculares, sendo cada vez mais incorporado à prática diária na estratificação de risco em pacientes hipertensos.

## 2. JUSTIFICATIVA

A hipertensão arterial é um fator de risco maior para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Na avaliação de hipertensos são fundamentais o correto diagnóstico através da aferição da pressão arterial e a estratificação de risco através da identificação de dano sub-clínico em órgão alvo. A hipertrofia ventricular esquerda e a disfunção diastólica aferidas por ecocardiografia destacam-se, pois se associam fortemente com desfechos cardiovasculares futuros.

Ainda são questionados quais os métodos que poderiam ser utilizados no dia a dia da avaliação de hipertensos e que poderiam auxiliar na melhor identificação de indivíduos de maior risco. Métodos de avaliação da variabilidade pressórica obtidos por MAPA-24h e o ITB poderiam ser utilizados na avaliação de hipertensos e junto com os valores pressóricos identificar diferentes fenótipos de indivíduos hipertensos.

Considerando-se estes aspectos desenvolvemos dois estudos transversais com os seguintes objetivos:

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral:**

Avaliar a utilização do ITB e variabilidade pressórica na estratificação de risco de pacientes atendidos em ambulatório de hipertensão considerando-se variáveis de HVE e função diastólica como desfecho de dano cardiovascular.

#### **3.2 Objetivos Específicos:**

1. Determinar a proporção de pacientes com pressão controlada e não controlada com maior risco de acordo com a presença de ITB e variabilidade pressórica alterados.
2. Determinar a associação entre diferentes fenótipos de hipertensos determinados a partir de valores de pressão arterial, ITB e variabilidade pressórica com variáveis ecocardiográficas de HVE e função diastólica.



#### 4. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95(1):1-51.
2. Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M. Prevalence, Awareness, and Control of Systemic Arterial Hypertension in the State of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83(5):429-33.
3. Matos AC, Ladeia AM. Assessment of Cardiovascular Risk Factors in a Rural Community in the Brazilian State of Bahia. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81(3):297-302.
4. Cesarino CB, Cipullo JP, Martin JFV, Ciorlia LA, Godoy MRP, Cordeiro JA, Rodrigues IC. Prevalência e fatores sociodemográficos em hipertensos de São José do Rio Preto. *Arq Bras Card.* 2008; 91(1): 31–35.
5. Rosário TM, Scala LCNS, França GVA, Pereira MRG, Jardim PCBV. Prevalência, controle e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em Nobres, MT. *Arq Bras Card* 2009; 93(6): 672–678.
6. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre: estudo de base populacional. *Arq Bras Cardiol.* 1995; 63: 473-9.
7. Freitas OC, Carvalho FR, Neves JM, Veludo PK, Parreira RS, Gonçalves RM, et al. Prevalence of hypertension in the urban population of Catanduva, in the state of Sao Paulo, Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2001; 77: 16-21.
8. Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertension.* 2009; 27(5): 963–975.

9. Picon RV, Fuchs FD, Moreira LB, Riegel G, Fuchs SC. Trends in Prevalence of Hypertension in Brazil: A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLoS ONE* 7(10): e48255.
10. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360(9349):1903-13.
11. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008; 371:1513–18.
12. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364(9438):937-52.
13. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, Vasan RS, Levy D. Novel Approach to Examining First Cardiovascular Events After Hypertension Onset. *Hypertension*. 2005; 45:39-45.
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289:2560-72.
15. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008; 336:1121-8.

16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013; 31:1281–1357.
17. Santos ABS, Foppa M. Ecocardiograma em hipertensos – Por que fazer? *Rev Bras Hipertens*. 2007; 14(3):172-6.
18. Foppa M, Duncan BB, Rohde LEP. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovascular Ultrasound*. 2005; 3:17.
19. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 2001; 141:334-41.
20. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 2207-15.
21. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990; 322(22):1561-6.
22. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32:1454-9.
23. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, Gattobigio R, Borgioni C, Pearson TA, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation*. 2001; 104:2039-44.

24. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38:1829-35.
25. Antonucci D, Seccareccia F, Menotti A, Dovellini EV, Prati PL, Rovelli F, et al. Prevalence and correlates of echocardiographic determined left ventricular hypertrophy in 2318 asymptomatic middle-aged men: the ECCIS project. *Epidemiologia e Clinica della Cardiopatia Ischemica Silente. G Ital Cardiol.* 1997; 27:363-69.
26. Coca A, Gabriel R, de la FM, Lopez-Sendon JL, Fernandez R, Sagastagoitia JD, Garcia JJ, et al. The impact of different echocardiographic diagnostic criteria on the prevalence of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: the VITAE study. *Ventriculo Izquierdo Tension Arterial Espana. J Hypertens.* 1999; 17:1471-80.
27. De Simone G, Gottdiener JS, Chinali M, Maurer MS. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J.* 2008;29:741-7.
28. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension.* 2000; 35:580–86.
29. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1994; 90:1786–93.
30. Wacthell K, Okin PM, Olsen MH, Dahlof B, Devereaux RB, Ibsen H, Kjeldsen SE, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during

- antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the Life study. *Circulation*. 2007; 116:700–5.
31. Mathew J, Sleight P, Lonn E, Jhonstone D, Pogue J, Yi Q, Bosch J, et al. Heart Outcome Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by angiotensin-converting enzyme inhibitor Ramipril. *Circulation*. 2001; 104:1615–21.
32. Okin P, Devereux R, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Niemine MS, Snapinn S, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*. 2004; 292:2343–49.
33. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 1995; 13:1091–95.
34. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Rebordi G, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 1998; 97:48–54.
35. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA*. 2004; 292:2350–56.
36. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Risk reduction after regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2010; 23:876–81.
37. Hancock EW, Deal BJ, Mirvis DM, Okin P, Kligfield P, Gettes LS. Kligfield, AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of

- the Electrocardiogram: Part V: Electrocardiogram Changes Associated With Cardiac Chamber Hypertrophy A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53:992-1002.
38. Barrios V, Escobar C, Calderon A, Ribas L, Marti D, Asin E. Prevalence of left ventricular hypertrophy detected by Cornell voltage-duration product in a hypertensive population. *Blood Press.* 2008; 17(2):110-5.
39. Pewsner D, Jüni D, Egger M, Battaglia M, Sundström J, Bachmann LM. Accuracy of electrocardiography in diagnosis of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension: systematic review. *BMJ.* 2007; 335:711.
40. Barbosa MM, Nunes MCP, Campos Filho O, Camarozano A, Rabischoffsky A, Maciel BC, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das Indicações da Ecocardiografia. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93(6 supl.3):e265-e302.
41. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary : A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2010; 122:2748-64.
42. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp- Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J.* 2010; 31:883–91.
43. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left

- ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens.* 2012; 30:1928–36.
44. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Agabiti Rosei E, Catapano AL, Coppo R, et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens.* 2012; 30:1056–1064.
45. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation.* 2000; 102:470-9.
46. Krauser DG, Devereux RB. Ventricular hypertrophy and hypertension: prognostic elements and implications for management. *Herz.* 2006; 4: 305-14.
47. Matos-Souza JR, Franchini KG, Junior WN. Hipertrofia ventricular esquerda: o caminho para a insuficiência cardíaca. *Rev Bras Hipertens.* 2008; 15(2): 71-4.
48. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1991; 114: 345–52.
49. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation.* 1981; 63:1391–1398.
50. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens.* 2002; 20:1307–14.
51. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive

- patients: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension*. 2005; 45:198–202.
52. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a Therapeutic Target for Cardiovascular Protection in Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy. *Circulation*. 2004; 110:921–27.
53. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Oikarinen L, Okin PM. LIFE Study Investigators. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens*. 2006; 24:775–81.
54. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, Porcellati C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2003; 16:895–99.
55. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18: 1440-63.
56. Troy BL, Pombo J, Rackley CE. Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. *Circulation*. 1972; 45:602-11.
57. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986; 57:450-8.



58. Park J, Kim SH, Cho GY, Baik I, Kim NH, Lim HE, Kim EJ, Park CG, Lim SY, Kim YH, Kim H, Lee SK, Shin C. Obesity phenotype and cardiovascular changes. *J Hypertens*. 2011; 29(9):1765-72.
59. Kuch B, Hense HW, Gneiting B, Doring A, Muscholl M, Brockel U, et al. Body composition and prevalence of left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 2000; 102:405-10.
60. Kuperstein R, Hanly P, Niroumand M, Sasson Z. The importance of age and obesity on the relation between diabetes and left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:1957-62.
61. De Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, et al. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens*. 2002; 20:323-31.
62. Liao Y, Cooper RS, Durazo-Arvizu R, Mensah GA, Ghali JK. Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29:641-7.
63. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A, et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12:2768-74.
64. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Guidelines recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006; 7:79-108.
65. De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of Growth on Variability of Left Ventricular Mass: Assessment of Allometric Signals in Adults and Children and Their Capacity to Predict Cardiovascular Risk. *J Am Col Cardiol*. 1995; 25:1056- 62.

66. Harlan MK, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25:879-84.
67. Ferreira Filho PRP. Padrões de Hipertrofia e Geometria do Ventrículo Esquerdo pela Ecocardiografia Transtorácica. *Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc.* 2012; 25(2):103-15.
68. Krumholz HM, Larson M, Levy D: Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25:879-84.
69. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25:871-8.
70. Simpson HJ, Gandy SJ, Houston JG, Rajendra NS, Davies JI, Struthers AD. Left ventricular hypertrophy: reduction of blood pressure already in the normal range further regresses left ventricular mass. *Heart.* 2010; 96:148–52.
71. Armstrong AC, Gjesdal O, Almeida A, Nacif M, Wu C, Bluemke DA, Brumback L, Lima JA. Left Ventricular Mass and Hypertrophy by Echocardiography and Cardiac Magnetic Resonance: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Echocardiography.* 2013. Aug 10. doi: 10.1111/echo.12303.
72. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JA. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012; 5:837–48.
73. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovascular Research.* 2000; 45:813-25.

74. Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by doppler echocardiography: update 2003. *Heart*. 2003; 89(suppl III):iii18-iii23.
75. Gaasch WH. Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *JAMA*. 1994; 27:1276 –80.
76. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community. *JAMA*. 2003; 289:194 –202.
77. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37:1042–48.
78. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2002; 105:1928 –33.
79. Arques S, Roux E, and Luccioni R. Current clinical applications of spectral tissue Doppler echocardiography (E/E' ratio) as a noninvasive surrogate for left ventricular diastolic pressures in the diagnosis of heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Cardiovascular Ultrasound*. 2007; 5:16.
80. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen RJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New Engl J Med*. 2006; 355:251-9.
81. Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Di Mario U, Leonetti F. Adapted Changes in Left Ventricular Structure and Function in Severe Uncomplicated Obesity. *Obesity Research*. 2004; 12:1616-21.

82. Turkbey EB, McClelland RL, Kronmal RA, Burke GL, Bild DE, Tracy RP et al. The impact of obesity on the left ventricle. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010; 3(3):266-74.
83. Kuznetsova T, Herbots L, López B, Jin Y, Richart T, Lutgarde T, et al. Prevalence of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a General Population. *Circ Heart Fail*. 2009; 2:105-12.
84. Abhayaratna W, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart*. 2006; 92:1259 –64.
85. Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J*. 2003; 24:320 –28.
86. Lester SJ, Tajik J, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:679-89.
87. El Aouar LMM, Meyerfreud D, Magalhães P, Rodrigues SL, Baldo MP, Brasil Y, et al. Relação entre Volume do Átrio Esquerdo e Disfunção Diastólica em 500 Casos de uma População Brasileira. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101(1):52-58.
88. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 98(1 supl. 1):1-33.
89. Tsujino T, Kawasaki D, Masuyama T. Left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: pathophysiology and therapeutic implications. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006; 6(4):219-30.

90. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996; 275(20):1557–62.
91. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*. 2007; 115(12):1563-70.
92. Mesquita ET, Jorge AJL. Entendendo a Disfunção Diastólica Assintomática na Prática Clínica. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 100(1):94-101.
93. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound*. 2005; 3:9.
94. Banerjee P, Clark AL, Nikitin N, Cleland JG. Diastolic heart failure. Paroxysmal or chronic? *Eur J Heart Fail*. 2004; 6:427-31.
95. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography*. 2009; 10(2):165-193.
96. Gaasch WH, Little WC. Assessment of Left Ventricular Diastolic Function and Recognition of Diastolic Heart Failure. *Circulation*. 2007; 116:591-3.
97. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *N Engl J Med*. 2006; 355:260-9.
98. Brucks S, Little WC, Chao T, Kitzman D, Wesley-Farrington D, Gandhi S, et al. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of the ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2005; 95:603–6.
99. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus

- statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2007; 28: 2539–50.
100. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality Rate in Patients With Diastolic Dysfunction and Normal Systolic Function. *Arch Intern Med*. 2011; 171(12):1082-87.
101. Achong N, Wahi S, Marwick TH. Evolution and outcome of diastolic dysfunction. *Heart*. 2009; 95(10):813-18.
102. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett Jr JC, et al. Progression of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Risk of Heart Failure. *JAMA*. 2011; 306(8):856-63.
103. Ho JE , Lyass A, Lee DS , Vasan RS , Kannel WB , Larson MG, Levy D. Predictors of New-Onset Heart Failure: Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*. 2013; 6:279-86.
104. Lo Q and Thomas L. Echocardiographic evaluation of diastolic heart failure. *AJUM*. 2010; 13 (1): 14–26.
105. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of doppler echocardiography: a report from the doppler quantification task force of the nomenclature and standards committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2002; 15:167-84.
106. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17(3):290-7.

107. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30:474-80.
108. Lanier GM, Vaishnava P, Kosmas CE, Wagman G, Hiensch R, Vittorio TJ. An Update on Diastolic Dysfunction. *Cardiology in Review.* 2012; 20:230–36.
109. Tschope C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J.* 2005; 26:2277–84.
110. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation.* 2002; 105:595– 601.
111. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation.* 2004; 109:2432–39.
112. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Diastolic Function in Heart Failure With Normal Ejection Fraction - A Comparative Doppler-Conductance Catheterization Study. *Circulation.* 2007; 116:637-47.
113. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30:1527–33.

114. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, M. M. Redfield MM, Tajik AJ. Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures : A Comparative Simultaneous Doppler-Catheterization Study. *Circulation*. 2000; 102:1788-94.
115. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quiñones MA, Zoghbi WA. Doppler Estimation of Left Ventricular Filling Pressure in Sinus Tachycardia : A New Application of Tissue Doppler Imaging. *Circulation*. 1998; 98:1644-50.
116. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quiñones MA, et al. Optimal Noninvasive Assessment of Left Ventricular Filling Pressures: A Comparison of Tissue Doppler Echocardiography and B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Pulmonary Artery Catheters. *Circulation*. 2004; 109:2432-39.
117. Talreja D, Nishimura R, Oh J. Noninvasive parameters of diastolic function reflect invasively measured filling pressures during exercise. *Circulation*. 2004, 110(Suppl III):III-474.
118. Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, Marwick TH. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:1891-1900.
119. Grewal J, McCully RB, Kane GC, Lam C, Pellikka PA. Left Ventricular Function and Exercise Capacity. *JAMA*. 2009; 301(3):286-94.
120. Yamasaki S, Izawa A, Shiba Y , Tomita T, Miyashita Y , Koyama J, Ikeda U. Presence of diastolic dysfunction in patients with peripheral artery disease. *Angiology*. 2013; 64(7):540-3.
121. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension*. 2000; 36:894 –900.



122. Khattar RS, Swales JD, Banfield A, Dore C, Senior R, Lahiri A. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation*. 1999; 100:1071-76.
123. Perloff O, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA*. 1983; 249:2792–8.
124. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M et al. Ambulatory blood pressure – an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 24:793-801.
125. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2000; 18:847-54.
126. McGrath BP. Ambulatory blood pressure monitoring. *MJA*. 2002; 176:588-92.
127. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999; 282: 539–46.
128. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement in Predicting Mortality - The Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2005; 46:156-61.
129. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory Blood Pressure and 10-Year Risk of Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality: The Ohasama Study. *Hypertension*. 2005; 45:240-5.

130. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory Blood Pressure and Mortality - A Population-Based Study. *Hypertension*. 2005; 45:499-504.
131. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic Value of Ambulatory Blood-Pressure Recordings in Patients with Treated Hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 348:2407-15.
132. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic Value of Ambulatory and Home Blood Pressures Compared With Office Blood Pressure in the General Population - Follow-Up Results From the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) Study. *Circulation*. 2005; 111:1777-83.
133. Gus M. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement Hypertension. 2005; 46:e11-e12.
134. Ernst ME, Bergus GR. Noninvasive 24 h ambulatory blood pressure monitoring: overview of technology and clinical applications. *Pharmacotherapy*. 2002; 22:597-612.
135. V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA V) e III Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA III). Sociedades Brasileiras de Cardiologia, Hipertensão e Nefrologia. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97(3 Supl 3):1-24.
136. Myers MG, Tobe SW, McKay DW, Bolli P, Hemmelgarn BR, McAlister FA. New Algorithm for the Diagnosis of Hypertension Canadian Hypertension Education Program Recommendations (2005). *Am J Hypertens*. 2005; 18:1369-74.

137. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990; 81:528–36.
138. Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, Kanemaru A, Hoshino S, Kuramoto K. Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 1992; 67:1307–11
139. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anaclerio M, et al. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 1855–60.
140. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens*. 1992; 10(8):875–8.
141. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension*. 1996; 27:130–5
142. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1994; 7(1):23-9.
143. Redon J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM, Cooper RS. Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability. *J Hypertens*. 1994; 12:947-53.
144. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi C, Verdura E, Guerrini E, Monarca C. Night-time blood pressure and progression of renal insufficiency. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 1994; 3:39–44.

145. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2002; 20:2183-9.
146. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, et al. Morning Surge in Blood Pressure as a Predictor of Silent and Clinical Cerebrovascular Disease in Elderly Hypertensives: A Prospective Study *Circulation.* 2003; 107:1401-6.
147. Cheng C, Tempel D, van Haperen R, van der Baan A, Grosveld F, Daemen MJAP, et al. Atherosclerotic Lesion Size and Vulnerability Are Determined by Patterns of Fluid Shear Stress. *Circulation.* 2006; 113:2744-53.
148. Richter Y, Edelman ER. Cardiology Is Flow. *Circulation.* 2006; 113:2679-82.
149. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA.* 1999; 282:2035–42.
150. De Keulenaer GW, Chappell DC, Ishikaza N, Nerem RM, Alexander RW, Griending KK. Oscillatory and steady laminar shear stress differentially affect human endothelial redox state: role of a superoxide-producing NADH oxidase. *Circ Res.* 1998; 82:1094–1101.
151. Mancia G, Parati G, Castiglioni P, Tordi R, Tortorici E, Glavina F, et al. Daily Life Blood Pressure Changes Are Steeper in Hypertensive Than in Normotensive Subjects. *Hypertension.* 2003; 42:277-82.
152. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-h blood pressure variability. *J Hypertens.* 1993; 11(10):1133–37.

153. Gómez-Angelats E, La Sierra A, Sierra C, Parati G, Mancia G, Coca A. Blood Pressure Variability and Silent Cerebral Damage in Essential Hypertension. *Am J Hypertens.* 2004; 17:696-700.
154. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *Am J Hypertens.* 2007; 20:154–61.
155. Sander D, Kukla C, Klingelhöfer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation.* 2000; 102:1536–41.
156. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama Study. *Hypertension.* 2000; 36:901–6.
157. Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, et al. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiovascular Events in Elderly Patients with Hypertension. *Hypertens Res.* 2005; 28: 1–7.
158. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, et al. Time Rate of Blood Pressure Variation is Associated with Increased Common Carotid Artery Intima-Media Thickness. *Hypertension.* 2005; 45:505-12.
159. Moreira LB, Wittke E, Cicherelo FT; Moreira, C; Piccon R, Fuchs SC, et al. Associação inversa entre índice tornozelo-braquial e variabilidade da pressão arterial estimada pela taxa de variação da pressão arterial sistólica obtidos a partir da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA). In: Congresso Mundial de Cardiologia, 2008. *Circulation.* 2008; 118:70.

160. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res.* 1983; 53:96–104.
161. Kikuya M, Ohkudo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T et al. Day-by-Day Variability of Blood Pressure and Heart Rate at Home as a Novel Predictor of Prognosis – The Ohasama Study. *Hypertension.* 2008; 52:1045-50.
162. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, *et al.*, for the International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension.* 2010; 55:1049-57.
163. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Spengos K, Manios E, Ikonomidis I, et al. Impact of the rate of blood pressure variation on left ventricular mass. *J Hypertens.* 2006; 24:2071–77.
164. Manios E, Tsagalis G, Tsivgoulis G, Barlas G, Koroboki E, Michas F, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2009; 27:2244–48.
165. Manios E, Stamatelopoulos K, Tsivgoulis G, Barlas G, Koroboki E, Tsagalis G, et al. Time rate of blood pressure variation: a new factor associated with coronary atherosclerosis. *J Hypertens.* 2011; 29: 1109–1114.
166. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 1983; 51:606.
167. Zis P, Spengos K, Manios E, Vemmos K, Zis V, Dimopoulos MA and Zakopoulos N. Ambulatory blood pressure monitoring in acute stroke: the

- importance of time rate of blood pressure variation. *Blood Pressure Monitoring*. 2012; 17:220–22.
168. Zis P, Spengos K, Manios E, Zakopoulos N, Dimopoulos MA, Zis V. Differences of time rate of blood pressure variation between patients with ischemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 31 (Suppl 2):317.
169. Zis P, Vemmos K, Spengos K, Manios E, Zis V, Dimopoulos MA and Zakopoulos N. Ambulatory blood pressure monitoring in acute stroke: pathophysiology of the time rate of blood pressure variation and association with the 1-year outcome. *Blood Pressure Monitoring*. 2013; 18:94–100.
170. Wittke, EI, Fuchs SC, Fuchs FD, Moreira LB, Ferlin E, Cicherele FT et al. Association between different measurements blood pressure by ABP monitoring and ankle-brachial index. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2010. 10:55.
171. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nature Reviews Cardiology*. 2013; 10:143-55.
172. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007; 45(Suppl S):S5-67.
173. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al. Prevalence of Symptomatic and Asymptomatic Peripheral Arterial Disease and the Value of the Ankle-brachial Index to Stratify Cardiovascular Risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009; 38:305-11.
174. Wild SH, Byrne CD, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FGR. Low Ankle-Brachial Pressure Index Predicts Increased Risk of Cardiovascular Disease Independent

- of the Metabolic Syndrome and Conventional Cardiovascular Risk Factors in the Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care*. 2006; 29:637– 42.
175. Lee AJ, Price JF, Russell MJ, Smith FB, van Wijk MCW and Fowkes FGR. Improved Prediction of Fatal Myocardial Infarction Using the Ankle Brachial Index in Addition to Conventional Risk Factors: The Edinburgh Artery Study. *Circulation*. 2004; 110:3075-80.
176. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PWF. The Ankle-Brachial Index in the Elderly and Risk of Stroke, Coronary Disease, and Death: The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2003; 163:1939-42.
177. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of Novel Risk Markers for Improvement in Cardiovascular Risk Assessment in Intermediate-Risk Individuals *JAMA*. 2012; 308(8):788-95.
178. Yang X, Sun K, Zhang W, Wu H, Zhangand H, Hui R. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the patients with hypertension among Han Chinese. *Journal of Vascular Surgery*. 2007; 46(2): 296–302.
179. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assess carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991; 11:1245–49.
180. Mautner GC, Mautner SL, Roberts WC. Amounts of coronary arterial narrowing by atherosclerotic plaque at necropsy in patients with lower extremity amputation. *Am J Cardiol*. 1992; 70:1147–51.
181. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, Wolfson SK. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 1993; 88:837– 45.



182. Fowkes FG, Low LP, Tuta S, Kozak J. Anklebrachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J.* 2006; 27(15): 1861-7.
183. McDermott MM. The magnitude of the problem of peripheral arterial disease: epidemiology and clinical significance. *Cleve Clin J Med.* 2006; 73(suppl 4):S2–S7.
184. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, Ho E, Allison M, Langer RD et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation.* 2005; 112:2703–2707.
185. Weatherley BD, Nelson JJ, Heiss G, Chambless LE, Sharrett AR, Nieto FJ, et al. Aaron R The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, 1987–2001. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2007; 7:3.
186. Makdisse M, Pereira Ada C, Brasil Dde P, Borges JL, Machado-Coelho GL, Krieger JE, et al. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq Bras Cardiol.* 2008; 91(6):370-82.
187. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008; 300(2):197-208.
188. Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Rutan GH, Locher J, Kuller LH. Lower extremity arterial disease in elderly subjects with systolic hypertension. *J Clin Epidemiol.* 1991;44:15-20.

189. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality: The Strong Heart Study. *Circulation*. 2004; 109:733-39.
190. Newman AB, Tyrrell KS, Kuller L. Mortality over Four Years in SHEP Participants with a Low Ankle-Arm Index. *J Am Geriatr Soc*. 1997; 45(12):1472-78.
191. Van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, Iglesias del Sol A, Van der Kuip DAM, Witteman JCM. Predictive Value of Noninvasive Measures of Atherosclerosis for Incident Myocardial Infarction: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2004; 109:1089-94.
192. Abbott RD, Rodriguez BL, Petrovitch H, Yano K, Schatz IJ, Popper JS, et al. Ankle-brachial blood pressure in elderly men and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *J Clin Epidemiol*. 2001; 54:973-8.
193. Leng GC, Fowkes FGR, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ*. 1996; 313:1440-44.
194. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al; REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007; 297:1197–1206.
195. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *J Am Med Assoc*. 1993; 270:465– 69.

196. Vogt MT, McKenna M, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle brachial index, other atherosclerotic disease, diabetes, smoking and mortality in older men and women. *Atherosclerosis*. 1993; 101:191–202.
197. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, Powe NR, Siscovick D. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19:538 –45.
198. Tsai AW, Folsom AR, Rosamon W, Jones DW. Ankle-brachial index and 7-year ischemic stroke incidence. The ARIC Study. *Stroke*. 2001; 32:1721–24.
199. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*. 1985; 71:510 –15.
200. Morillas P, Cordero A, Bertomeu V, Gonzalez-Juanatey JR, Quiles J, Guindo J, et al. Prognostic value of low ankle-brachial index in patients with hypertension and acute coronary syndromes. *J Hypertens*. 2009; 27(2):341-7.
201. Bozkurt AK, Tasci I, Tabak O, Gumus M, Kaplan Y. Peripheral artery disease assessed by ankle-brachial index in patients with established cardiovascular disease or at least one risk factor for atherothrombosis--CAREFUL study: a national, multi-center, cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011; 11:4.
202. Luo YY, Li J, Xin Y, Zheng LQ, Yu JM and Hu DY. Risk factors of peripheral arterial disease and relationship between low ankle brachial index and mortality from all-cause and cardiovascular disease in Chinese patients with hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2007; 21, 461–46.

203. Mourad JJ, Cacoub P, Collet JP, Becker F, Pinel JF, Huet D, Sevestre-Pietri MA, Priollet P; ELLIPSE scientific committee and study investigators. Screening of unrecognized peripheral arterial disease (PAD) using ankle-brachial index in high cardiovascular risk patients free from symptomatic PAD. *J Vasc Surg.* 2009; 50(3):572-80.
204. 2011 Writing Group Members; 2005 Writing Committee Members; ACCF/AHA Task Force Members. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2011; 124:2020–45.
205. Wattanakit K, Folsom AR, Duprez DA, Weatherley BD, Hirsch AT. Clinical significance of a high ankle-brachial index: insights from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis.* 2007; 190:459–64.
206. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, Newman AB. Mortality and Cardiovascular Risk Across the Ankle-Arm Index Spectrum - Results From the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2006; 113:388-393.
207. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The Ankle-Brachial Index and Incident Cardiovascular Events in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56(18): 1506–12.
208. Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF; Ankle Brachial Index Collaboration. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis.* 2006; 189:61–69.

209. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, et al; German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study Group. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation*. 2009; 120:2053–61.
210. Meves SH, Diehm C, Berger K, Pittrow D, Trampisch H, Burghaus I, et al. Peripheral Arterial Disease as an Independent Predictor for Excess Stroke Morbidity and Mortality in Primary-Care Patients: 5-Year Results of the getABI Study. *Cerebrovasc Dis*. 2010; 29:546–54.
211. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and Specificity of the Ankle-Brachial Index to Predict Future Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25:1463-69.
212. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol*. 1996; 22:391–8.
213. Matzke S, Franckena M, Alback A, Railo M, Lepantalo M. Ankle brachial index measurements in critical leg ischaemia—the influence of experience on reproducibility. *Scand J Surg*. 2003; 92:144 –7.
214. Kaiser V, Kester AD, Stoffers HE, Kitslaar PJ, Knottnerus JA. The influence of experience on the reproducibility of the ankle-brachial systolic pressure ratio in peripheral arterial occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999; 18:25–9.
215. Holland-Letz T, Endres HG, Biedermann S, Mahn M, Kunert J, Groh S, et al. Reproducibility and reliability of the anklebrachial index as assessed by vascular experts, family physicians and nurses. *Vasc Med*. 2007; 12(2):105–12.

216. Schröder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2006; 44:531-36.
217. Monteiro R, Marto R, and Neves MF. Risk Factors Related to Low Ankle-Brachial Index Measured by Traditional and Modified Definition in Hypertensive Elderly Patients. *Int J Hypertension.* 2012.
218. McDermott MM, Criqui MH, Liu K, Guralnik JM, Greenland P, Martin GJ et al. Lower ankle/brachial index, as calculated by averaging the dorsalis pedis and posterior tibial arterial pressures, and association with leg functioning in peripheral arterial disease. *Journal of Vascular Surgery.* 2000; 32(6): 1164–71.
219. Jaquinandi V, Mahé G, Noury B. Letter by Jaquinandi et al regarding article, "Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction". *Circulation.* 2009; 119(18):e527.
220. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C et al. AtheroGene Investigators. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation.* 2008; 118(9):961-7.
221. Niazi K, Khan TH, Easley KA. Diagnostic utility of the two methods of ankle brachial index in the detection of peripheral arterial disease of lower extremities. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006; 68(5):788–92.
222. Allison MA, Aboyans V, Granston T, McDermott MM, Kamineni A, Ni H, Criqui MH. The relevance of different methods of calculating the ankle-brachial index: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 2010;171(3):368-76.

## 5. ARTIGO 1 EM PORTUGUÊS

**Associação entre fenótipos distintos de hipertensos baseado no índice tornozelo-braquial com parâmetros ecocardiográficos de hipertrofia ventricular esquerda e função diastólica**

E.I. Wittke<sup>2</sup>, S.C. Fuchs<sup>1,2</sup>, L.B. Moreira<sup>1,2</sup>, M. Foppa<sup>1,2</sup>, F.D. Fuchs<sup>1,2</sup>, M. Gus<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> *Serviço de Cardiologia, Unidade de Hipertensão, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil*

<sup>2</sup> *Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares; Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil*

Endereço para correspondência:

Dra. Estefania Inez Wittke,

Serviço de Cardiologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

CEP: 90.035-903, Porto Alegre-RS, Brasil

Fone/FAX: + 5551-2101 8420

E-mail: [wittke@ibest.com.br](mailto:wittke@ibest.com.br)

## Resumo

**Introdução:** O índice tornozelo-braquial (ITB) é reconhecido como marcador de aterosclerose sistêmica. A sua utilização na estratificação de risco durante avaliação de hipertensos ainda não está estabelecida.

**Objetivo:** Avaliar a associação entre diferentes perfis de hipertensos baseado no ITB com variáveis ecocardiográficas de função diastólica do ventrículo esquerdo e hipertrofia ventricular esquerda (HVE).

**Métodos:** Estudo transversal que incluiu pacientes avaliados no ambulatório de um hospital terciário. Na avaliação inicial, os pacientes realizaram medida de ITB, ecocardiograma transtorácico com *Doppler* para identificação de medidas associadas à HVE e função diastólica. O ITB foi aferido por *doppler* vascular e valores  $\leq 0,90$  foram considerados anormais. Os pacientes foram classificados em 4 perfis de hipertensão: PA controlada com e sem ITB normal e PA não controlada com e sem ITB normal. Variáveis categóricas e contínuas foram comparadas com os testes Qui-quadrado de Pearson e t de Student, respectivamente. Modelos de Regressão Linear Múltipla foram utilizados para avaliar a associação independente do ITB anormal com parâmetros ecocardiográficos.

**Resultados:** A análise incluiu 458 pacientes: 67% mulheres, 68% brancos, com idade média de  $58 \pm 12$  anos, 44% tabagistas ou ex-tabagistas e 32,6% eram diabéticos. ITB alterado foi detectado em 106 pacientes (23%). A inclusão deste índice na avaliação de hipertensos identificou um fenótipo diferenciado em 24 pacientes com PA controlada (17%) e 82 com PA descontrolada (26%). Houve uma diferença estatisticamente significativa na função diastólica entre ITB normal e alterado nos grupos com PA controlada e não controlada. No modelo regressão



linear múltipla, associação entre disfunção diastólica e ITB alterado perdeu a significância estatística. Idade e pressão de pulso permaneceram significativamente associadas com disfunção diastólica: OR=1,02 (IC 95%: 1,003-1,03; p=0,02) e OR=1,05 (IC 95%: 1,02-1,07; p<0,001), respectivamente. Não houve diferença entre os fenótipos de hipertensos em relação às medidas de hipertrofia ventricular esquerda.

**Conclusão:** Em torno de um quarto dos hipertensos tratados tinham ITB alterado, permitindo uma reclassificação como alto risco cardiovascular de 17% e 26% dos pacientes com PA controlada e não controlada. No entanto, a inclusão do ITB na avaliação inicial de rotina de pacientes hipertensos não adicionou informações para uma melhor estratificação de risco, considerando-se os parâmetros ecocardiográficos de HVE e função diastólica como desfecho.

**Palavras-Chave:** Hipertensão, Índice Tornozelo-Braquial, Hipertrofia Ventricular Esquerda, Insuficiência Cardíaca Diastólica.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é um importante fator de risco para doença cardiovascular (1, 2) e a correta avaliação e estratificação é um dos principais objetivos do atendimento clínico dos pacientes hipertensos, contribuindo para a adoção de medidas terapêuticas adequadas para prevenção da ocorrência de eventos cardiovasculares (3,4,5).

Novos parâmetros têm sido incorporados na avaliação complementar do hipertenso com o objetivo de melhorar a estratificação de risco. O índice de tornozelo braquial (ITB) constitui um parâmetro útil no diagnóstico da doença arterial oclusiva periférica (DAOP), sendo reconhecido como marcador independente de risco cardiovascular (6-10). Valores  $\leq 0,90$  em repouso são considerados para o diagnóstico de DAOP e também preditores de dano em órgão-alvo nos hipertensos (6,11). Estudos longitudinais demonstraram que a DAOP em membros inferiores correlaciona-se com aumento de risco de infarto agudo do miocárdico, acidente vascular cerebral e morte de causa vascular (9-16).

Metanálise que incluiu 16 estudos populacionais envolvendo mais de 50.000 indivíduos mostrou que a inclusão do ITB na estratificação cardiovascular resulta em reclassificação de risco com base no Escore de Framingham e tem o potencial de modificar as recomendações terapêuticas em aproximadamente 19% e 36% das populações masculina e feminina (17).

Da mesma forma, o estudo MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) que comparou seis marcadores de risco na estratificação de pacientes de escore de Framingham intermediário, demonstrou que o ITB, escore de cálcio coronariano, Proteína C Reativa Ultrassensível e história familiar foram preditores independentes de risco para doença cardiovascular e doença arterial coronariana. O escore de

cálcio coronariano, entretanto, mostrou-se superior aos demais marcadores nesta reclassificação de risco (18). Especificamente na avaliação inicial e estratificação de risco de hipertensos a inclusão da aferição do ITB não tem sido rotineiramente analisada.

O presente estudo objetiva avaliar a possível associação entre diferentes perfis de hipertensos baseado na pressão arterial e medida do ITB com variáveis ecocardiográficas de função diastólica do ventrículo esquerdo e hipertrofia ventricular esquerda (HVE).

## **MÉTODOS**

### **Delineamento**

Realizamos um estudo transversal, com pacientes consecutivos encaminhados ao ambulatório de hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e que foram avaliados para participar do Estudo MONITOR (19).

### **Participantes**

Foram incluídos pacientes avaliados entre maio de 2006 e novembro de 2008, que preencheram os seguintes critérios de inclusão: (1) história de hipertensão arterial e com idades entre 18 e 80 anos (2) ausência de história ou evidência clínica de doenças agudas ou crônicas graves ou complicações graves relacionadas à hipertensão nos últimos 6 meses (doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca descompensada, doença cerebrovascular, insuficiência renal grave); (3) nenhum sinal ou evidência laboratorial de hipertensão arterial secundária; (4) concordância em participar do estudo e capacidade de fornecer o consentimento livre e informado; (5) ausência de situações que não permitem avaliar ITB (amputação de membro inferior ou úlcera de estase).

### **Variáveis**

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação inicial onde dados clínicos e demográficos foram coletados. Os pacientes com história de angioplastia coronária ou revascularização cirúrgica, endarterectomia carotídea, infarto agudo do miocárdio, angina, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, ataque

isquêmico transitório foram considerados portadores de doença cardiovascular. A presença de DAOP foi definida como história de claudicação intermitente ou de cirurgia vascular (bypass arterial), angioplastia ou amputação de membro inferior. Diabetes mellitus foi definido como glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dl em uma aferição, hemoglobina glicosilada  $\geq 6,5$  mg/dl ou uso de medicamentos antidiabéticos (20). Foram igualmente incluídas questões relativas à educação (anos na escola) e estilo de vida (tabagismo).

A pressão arterial de consultório foi aferida pelo método oscilométrico através de aparelhos semiautomáticos digitais de braço validados e devidamente calibrados (OMRON HEM 705 CP; OMRON, Matsuzaka, Mie, no Japão) (média de quatro medidas em duas consultas) (21). Os manguitos foram selecionados de acordo com a circunferência do braço e as medições realizadas seguindo as diretrizes padronizadas (3,4,22). Pacientes com pressão controlada, dano em órgão-alvo estabelecido ou hipertensão arterial severa ( $\geq 180/110$  mmHg) foram classificados na primeira consulta. Pressão não controlada foi considerada quando os níveis pressóricos estavam  $\geq 140/90$  mm Hg após a avaliação inicial (3).

Os participantes também realizaram exames laboratoriais e foram classificados de acordo com escore de risco de Framingham: risco alto se  $> 20\%$ , intermediário se entre  $10\%$  e  $20\%$  e baixo se  $< 10\%$  (23).

### **Índice Tornozelo-Braquial (ITB)**

ITB foi medido de acordo com o protocolo padrão (6), durante a primeira consulta, por médicos treinados usando um aparelho de ultrassom Doppler (Doppler vascular portátil, modelo DV 610, com 10 MHz de frequência). Um manômetro de mercúrio e manguitos adequados para medida da pressão arterial braquial e para

membros inferiores foram usados. As pressões sistólicas foram medidas duas vezes em cada artéria pelo mesmo aferidor, nos braços (artérias braquiais) e tornozelos (artérias pediosas e tibiais posteriores). O ITB é definido classicamente como a razão entre a maior pressão arterial sistólica do tornozelo (tibial posterior ou pediosa) e a maior pressão sistólica do braço (direito ou esquerdo) (6). Foi calculado para cada membro inferior como a razão entre a média de duas medidas da pressão em cada extremidade. O ponto de corte considerado para o diagnóstico de doença arterial periférica foi  $ITB \leq 0,90$  em pelo menos um membro inferior (6). No presente estudo, além do calcular o ITB pelo método clássico, também realizamos o cálculo do ITB para cada membro inferior, utilizando a menor pressão sistólica do tornozelo (pediosa média ou tibial posterior média de duas medidas) dividido pela maior pressão dos braços (braquial direita ou esquerda média de duas medidas) (24).

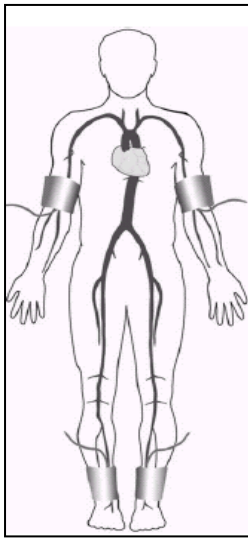
## Índice Tornozelo-Braquial – Procedimento

**ITB D= Maior PAS MID (tibial posterior ou pedioso dorsal)**

**Maior PAS MS (direito ou esquerdo)**

**ITB E= Maior PAS MIE (tibial posterior ou pedioso dorsal)**

**Maior PAS MS (direito ou esquerdo)**



**Figura 1. Índice Tornozelo-Braquial**

\* MIE=membro inferior esquerdo \*MID= membro inferior direito

\*MS=membro superior

A partir da definição dos pontos de corte para PA não controlada e ITB alterado constituíram-se quatro grupos de comparação: Grupo 1: indivíduos com ITB normal e PA controlada; Grupo 2: indivíduos com ITB alterado ( $\leq 0,90$ ) e PA controlada; Grupo 3: indivíduos com ITB normal e PA não controlada (PAS  $\geq 140$  mmHg e/ou PAD  $\geq 90$  mmHg); Grupo 4: indivíduos com ITB alterado e PA não controlada.

## Variáveis Ecocardiográficas

Os pacientes realizaram ecocardiografia transtorácica com *doppler* a cores e *doppler* tecidual com o equipamento Philips, modelo Vivid 7, para mensuração de variáveis ecocardiográficas cujos valores foram avaliados em três medidas repetidas: diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo, diâmetro do átrio esquerdo, espessura do septo e da parede posterior. Os diâmetros internos do átrio esquerdo, do ventrículo esquerdo e a espessura do septo e parede posterior foram medidos conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia em corte paraesternal longitudinal (25,26). Todos os exames foram realizados pelo mesmo avaliador um médico cardiologista adequadamente treinado sem conhecimento do perfil classificatório dos pacientes. Foram avaliados parâmetros de hipertrofia ventricular esquerda, função sistólica e diastólica (25,26).

A massa ventricular esquerda foi calculada através da seguinte fórmula (27-29):

$$\text{Massa VE: } 0,8 (1,04 ([\text{DDIVE} + \text{DPP} + \text{DSI}]^3 - [\text{DDIVE}]^3)) + 0,6\text{g}$$

Onde: DDIVE= diâmetro diastólico interno do ventrículo esquerdo

DPP= diâmetro da parede posterior em diástole

DSI= diâmetro do septo interventricular em diástole

Altura, peso, índice de massa corporal (IMC), área de superfície corporal (ASC) e altura<sup>2,7</sup> foram utilizadas para correção da massa ventricular esquerda (25,28,30).

Também foi calculada a espessura relativa da parede (obtida pela fórmula abaixo), que é considerada aumentada quando > 0,42. (25,31,32).



### **ERP=2 X PPVE/DDVE**

ERP= espessura relativa da parede

PPVE= espessura diastólica da parede posterior

DDVE=diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

A função diastólica foi avaliada através da análise do padrão de fluxo mitral e índices do *doppler* tecidual. A medida do fluxo mitral ao Doppler pulsátil foi obtida no plano apical quatro câmaras, posicionando-se a amostra de volume na extremidade dos folhetos da valva mitral na diástole. No padrão do fluxograma mitral foram analisados: onda de velocidade de enchimento ventricular rápido (E), onda de velocidade de contração atrial (A), relação E/A, tempo de desaceleração da onda E (DT) (33,34). Os parâmetros analisados através do *doppler* tecidual foram: velocidade miocárdica diastólica precoce (E'), velocidade miocárdica diastólica após a contração atrial (A') e relação E'/A' (35). Para obtenção dos registros de velocidade no Doppler tecidual a amostra de volume foi posicionada próximo ao anel mitral na parede lateral do ventrículo esquerdo (35,36). Função diastólica foi considerada alterada quando onda e' lateral < 10 e normal quando ≥ 10 (37).

As medidas da função sistólica foram avaliadas pelo cálculo da fração de ejeção (FE) através fórmula de Teicholz a partir das medidas lineares da cavidade do ventrículo esquerdo no plano paraesternal logitudinal ao nível das cordoalhas da valva mitral (25).

$$\text{Fórmula de Teicholz} \quad FE = \frac{VDF - VSF}{VDF}$$

Em que VDF=volume diastólico final; VSF=volume sistólico final

O volume ventricular foi determinado pela seguinte fórmula:

$$V \text{ (ml)} = \frac{7 \times D^3}{2,4 + D}$$

Em que: V=volume; D=diâmetro. A partir dos valores de volume diastólico e sistólico foi calculada a fração de ejeção aplicando a fórmula de Teicholz (25).

A HVE foi também avaliada pelo eletrocardiograma (ECG), obtendo duas medidas de cada variável eletrocardiográfica, sendo considerada a média para o cálculo dos índices de HVE. O traçado eletrocardiográfico foi avaliado pelo mesmo médico cardiologista obtendo as seguintes medidas: R em AVL (mm), S em V3 (mm), R em V5 (mm), R em V6 (mm), duração do QRS em milisegundos.

Foram considerados os critérios de HVE utilizados no estudo *LIFE* (38). Duração do QRS X voltagem de Cornell (R em aVL + S em V3, com 6 mm adicionados nas mulheres: valores > 2440 mm.ms (para ambos os sexos). O Índice de Sokolow-Lyon (S em V1 + R em V5 ou V6): valores para HVE > 35 mm e o Índice de Cornell quando a soma da amplitude da onda R em aVL, com a amplitude onda S de V3 for maior que 28 mm em homens e 20 mm em mulheres (39).

### **Análise Estatística**

Foram consideradas duas séries de comparação, incluindo dois grupos com PA controlada e dois grupos de PA não controlada, os dois grupos diferenciados pela presença ou ausência de ITB alterado.

Considerando-se um alfa de 5%, poder de 80% e que no grupo com pressão controlada a espessura septal seria em média de  $9 \pm 2$  mm estimamos uma amostra de 120 pacientes para detectar uma diferença 15% na espessura septal (proporção de 4:1 de pacientes com ITB normal e alterado). Para pacientes com pressão não

controlada estimamos uma amostra de 80 pacientes considerando-se um valor septal médio de  $11 \pm 2$  mm e uma diferença de 15%.

Variáveis categóricas e contínuas foram comparadas com os testes Qui-quadrado de Pearson e t de Student, respectivamente. Modelos de regressão linear múltipla foram usados para avaliar a associação entre as variáveis ecocardiográficas e ITB nos grupos de comparação independentemente de fatores de confusão.

Todos os resultados foram apresentados como média e desvio padrão para as variáveis contínuas e como números absolutos e percentuais para as categóricas com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC). Valores de  $P < 0,05$  foram considerados significativos.

Os dados foram analisados utilizando-se o programa “Statistical Package for Social Science” (SPSS versão 17; SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).

## **RESULTADOS**

Entre os 560 pacientes avaliados, 458 (82%) foram efetivamente incluídos na análise (102 pacientes foram excluídos por falta de dados ecocardiográficos e/ou de ITB). As características da amostra estão descritas na tabela 1, de acordo com os diferentes grupos: grupo 1 (117 pacientes com ITB normal e PA controlada); grupo 2 (24 indivíduos com ITB alterado e PA controlada); grupo 3 (235 indivíduos com ITB normal e PA descontrolada); grupo 4 (82 indivíduos com ITB alterado e PA descontrolada). Houve predominância de mulheres brancas com sobrepeso (67%), e idade média de  $58 \pm 12$  anos. A maioria do pacientes já estava em tratamento antihipertensivo (95%).

Índice tornozelo-braquial alterado ( $ITB \leq 0,90$ ) foi detectado em 106 pacientes (23%). A inclusão deste índice na avaliação de pacientes hipertensos reclassificou 17% e 26% dos pacientes com PA controlada e não controlada, respectivamente.

No grupo com ITB alterado e PA não controlada (grupo 4), os pacientes eram mais idosos, os valores médios de pressão de pulso, PAS de consultório e de colesterol total eram mais elevados, havendo também maior proporção de diabéticos (tabela 1).

Entre as variáveis ecocardiográficas, identificamos uma diferença significativa na proporção de pacientes com função diastólica alterada entre os grupos de ITB normal e alterado, tanto para os pacientes com PA controlada quanto para aqueles com PA não controlada (Tabela 3). Não houve diferença em relação às medidas de HVE.

A tabela 4 mostra que, após controle para idade e pressão de pulso, não houve associação entre a presença de ITB alterado e variáveis de função diastólica nos pacientes com pressão controlada ou não controlada.

## **DISCUSSÃO**

O presente estudo identificou quatro fenótipos de hipertensos através das medidas pressóricas e de ITB. Os resultados indicam que, na avaliação da linha de base, 23% dos pacientes hipertensos atendidos em ambulatório possuem um ITB alterado. Dessa forma, entre os pacientes com PA controlada e não controlada, 17% e 26%, respectivamente, poderiam ser reclassificados em maior risco cardiovascular. No entanto, não identificamos diferenças nas variáveis de HVE entre ambos os

grupos de PA controlada ou não controlada com ITB alterado e normal. Identificamos que hipertensos com ITB alterado (com ou sem PA controlada), apresentam maior prevalência de disfunção diastólica. No entanto, esta associação não permaneceu estatisticamente significativa em nenhum grupo após controle para idade e pressão de pulso.

Em uma coorte chinesa, Luo YY e colaboradores também avaliaram a importância do ITB na estratificação de risco de hipertensos. De um total de 3047 pacientes estudados, 839 (27,5%) apresentavam ITB alterado. Os fatores idade, sexo feminino, nível sérico aumentado de triglicérides, nível sérico diminuído de lipoproteína de alta densidade, história de diabetes mellitus e tabagismo foram associados com  $ITB \leq 0,90$ . A presença de ITB alterado foi associada com maior mortalidade por todas as causas e por doença cardiovascular: RR= 1,61 (IC 95%: 1,10-2,23) e 2,45 (IC 95%: 1,53-3,93), respectivamente, independentemente de variáveis de confusão. Portanto, de acordo com os resultados deste estudo,  $ITB \leq 0,90$  mostrou-se útil para prever maior risco de mortalidade em pacientes chineses com hipertensão arterial (11). Há evidências substanciais em vários estudos populacionais de que a doença arterial periférica é um preditor de futuros desfechos cardiovasculares como acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio e morte, com taxas de eventos de até 21% por ano (9-17). Valor de  $ITB \leq 0,90$  em repouso é considerado como o ponto de corte para o diagnóstico de DAOP, tendo importância na detecção da doença aterosclerótica e grande utilidade como marcador de risco para doenças cardiovasculares. (6, 17).

O estudo de coorte *Edinburgh Artery Study*, que incluiu 1592 homens e mulheres de 55 a 74 anos acompanhados por 12 anos, também identificou a capacidade deste índice em acrescentar informação prognóstica quando adicionado

aos tradicionais fatores de risco, pois demonstrou uma associação independente entre ITB baixo e um risco aumentado para ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC) não fatal (RR= 1,57; 0,95-2,60), infarto agudo do miocárdio (IAM) não-fatal (RR=1,07; 0,70-1,63); morte por IAM (RR=1,97; 1,26-3,06), por AVC (RR=1,28; 0,37-1,66), por causas cardiovasculares (RR= 1,52; 1,10-2,11) e por todas as causas (RR= 1,32; 1,06-1,64) (9). Heald C. L. et al, em uma revisão sistemática, que incluiu 11 estudos de coorte de base populacional, igualmente confirmaram a associação do ITB < 0,9 com maior mortalidade geral, mortalidade cardiovascular, doença coronariana e doença cerebrovascular. Os autores concluíram que a adição da medida do ITB aos métodos tradicionais de avaliação pode auxiliar na identificação de pacientes que necessitam de melhor definição na classificação de risco, principalmente entre aqueles com idade superior a 50 anos, (40).

Por outro lado, no Estudo *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), estudo de coorte, o ITB quando adicionado ao escore de Framingham foi útil na estratificação de 1.300 pacientes sem diabetes classificados como risco intermediário (18). Considerando as evidências disponíveis, as atuais diretrizes indicam a medida do ITB apenas em situações específicas. De acordo com o TASC II (*Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease*), o ITB deve ser realizado em pacientes com sintomas em membros inferiores (nível evidência B), naqueles com idade entre 50 e 69 anos com um fator de risco para doença cardiovascular (nível evidência B), todos os pacientes com 70 anos ou mais e nos indivíduos com escore de Framingham intermediário (nível evidência C) (6). Em 2011, o *American College of Cardiology/American Heart Association* incluiu nas indicações para avaliação do ITB pacientes de 65 anos ou mais e mantiveram a recomendação para sua aferição em indivíduos com idade  $\geq 50$  anos e história de

tabagismo ou diabetes mellitus (classe recomendação IB) (42). Nos pacientes assintomáticos, a diretriz americana indica a medida do ITB para estratificação de risco cardiovascular naqueles indivíduos com risco intermediário, constituindo uma recomendação apenas Classe IIA (nível de evidência C) (42).

Especificamente na avaliação de hipertensos, a última diretriz da Sociedade Européia de Hipertensão classifica o ITB com grau de recomendação IIA e nível de evidência B para identificação de dano em órgão alvo em indivíduos assintomáticos (5). Os nossos resultados evidenciam que o uso rotineiro deste índice não acrescentaria benefício adicional na estratificação de risco cardiovascular destes pacientes considerando-se variáveis ecocardiográficas como desfecho.

Nosso estudo apresenta limitações que devem ser destacadas. Primeiramente, devemos considerar que o delineamento transversal impede uma melhor avaliação da real associação de causalidade entre perfis de hipertensos e variáveis ecocardiográficas. Em segundo lugar, avaliamos como desfecho de interesse as variáveis ecocardiográficas, que são reconhecidas como desfechos substitutos. No entanto, alterações ecocardiográficas têm sido associadas a desfechos primordiais. A ocorrência de eventos como infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, eventos cerebrovasculares e morte súbita é mais prevalente em hipertensos portadores de HVE (43-48). Vários estudos também têm confirmado a significância prognóstica adversa da disfunção diastólica (49,50). A insuficiência cardíaca (ICC) com fração de ejeção normal acomete principalmente pacientes idosos e hipertensos e já representa mais de 50% das internações por ICC descompensada (50). Portanto, a detecção e quantificação destas variáveis ecocardiográficas parece ser importante no acompanhamento de pacientes

hipertensos. Mesmo assim, o real papel do ITB na estratificação de hipertensos deveria ser melhor avaliado em estudos longitudinais com desfechos primordiais. Por fim, devemos considerar a validade externa dos resultados, pois a presente amostra é caracterizada por indivíduos de maior risco cardiovascular global o que pode ter contribuído para a não comprovação desta associação.

Em conclusão, o ITB alterado é encontrado em uma parcela significativa de hipertensos com PA controlada ou não e seu uso permitiria uma reclassificação de 17% e 26% dos pacientes com PA controlada e não controlada, respectivamente. Entretanto, a sua inclusão no atendimento inicial de hipertensos não parece adicionar informações para uma melhor estratificação de risco, considerando-se os parâmetros ecocardiográficos de HVE e função diastólica como desfechos.



**Tabela 1 : Características da amostra**

	Total=458	Grupo 1 (n=117)	Grupo 2 (n=24)	P	Grupo 3 (n=235)	Grupo 4 (n=82)	P
Idade (anos)	58±12	54,0±11,0	56,6±13,6	0,33	58,5±11,6	62,1±11,7	0,02
Mulheres	313 (66,6%)	82 (70,1%)	22 (91,7%)	0,03	145 (61,7%)	60 (73,2%)	0,06
Branco	322 (68,5%)	82 (70,1%)	19 (79,2%)	0,37	158 (67,2%)	54 (65,9%)	0,82
Peso (Kg)	79,8±16,7	82,4±18,8	83,7±14,5	0,75	80,2±16,1	72,5±12,6	<0,001
Cintura (cm)	105,2±55,7	107,8±70,7	103,7±12,6	0,78	101,4±12,5	112,8±100,9	0,09
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	30,5±5,6	31,2±6,0	32,7±5,8	0,27	30,5±5,6	28,7±4,3	0,006
Tabagismo	207 (44%)	57 (49,6%)	12 (52,2%)	0,82	95 (42%)	37 (48,1%)	0,36
Diabetes Mellitus	153 (32,6%)	27 (23,3%)	6 (25%)	0,86	77 (32,9%)	39 (47,6%)	0,02
Doença Cardiovascular	114 (24,3%)	24 (20,5%)	5 (20,8%)	0,97	57 (24,3%)	23 (28%)	0,49
Escore de Framingham				0,80			0,01
Baixo	175 (37,2%)	71 (64,5%)	14 (66,7%)		71 (33,6%)	17 (23,9%)	
Intermediário	159 (33,8%)	32 (29,1%)	5 (23,8%)		91 (43,1%)	25 (35,2%)	
Creatinina (mg/dl)	0,94±0,3	0,91±0,3	0,87±0,2	0,63	0,95±0,3	0,98±0,3	0,53
Nº antihipertensivos	2,3±1,2	2,0±1,0	2,2±1,1	0,45	2,4±1,2	2,5±1,2	0,50
Anos de estudo	4,0±2,7	3,7±2,8	4,7±2,6	0,13	4,1±2,8	3,8±2,6	0,40
Colesterol total (mg/dl)	203,2±44,7	201,1±41,7	210,5±69,3	0,45	200,5±44,1	212,8±45,2	0,04
Colesterol HDL (mg/dl)	51,5±17,6	51,5±14,6	49,4±11,3	0,58	51,0±15,1	54,0±27,6	0,25
Colesterol LDL (mg/dl)	120,6±36,9	119,9±34,0	133,8±55,9	0,18	118,3±38,5	126,8±32,8	0,09
Triglicerídeos (mg/dl)	158,7±95,4	145,4±86,0	153,7±70,9	0,74	163,0±104,6	165,7±87,6	0,85
PAS consultório (mmHg)	151,4±21,8	128,4±7,8	127,7±7,4	0,66	160,0±16,9	164,7±19,9	0,04
PAD consultório (mmHg)	86,4±12,3	79,2±5,9	75,4±7,5	0,006	91,1±12,2	85,6±13,1	0,001
Pressão de pulso	64,9±17,8	49,2±7,4	52,3±8,9	0,07	68,9±15,6	79,0±18,1	<0,001
HVE Cornell	15,1±7,0	12,7±5,8	12,3±2,8	0,77	16,4±7,3	15,2±7,2	0,25

\* IMC- índice Massa Corporal \* PAS-Pressão Arterial Sistólica \* PAD-Pressão Arterial Diastólica \*HVE-Hipertrofia Ventricular Esquerda  
 Variáveis contínuas são expressas em média±desvio padrão e as categóricas como números absolutos e percentuais Variáveis categóricas e contínuas foram comparadas com os testes Qui-quadrado de Pearson e t de Student, respectivamente. Grupo 1: indivíduos com ITB normal e PA controlada; Grupo 2: indivíduos com ITB alterado (≤0,90) e PA controlada; Grupo 3: indivíduos com ITB normal e PA descontrolada (PAS ≥140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg); Grupo 4: indivíduos com ITB alterado e PA descontrolada.  
 Valores p<0,05 foram considerados significativos.

**Tabela 2 : Medidas ecocardiográficas de Hipertrofia Ventricular Esquerda**

	<b>Total=458</b>	<b>Grupo 1 (n=117)</b>	<b>Grupo 2 (n=24)</b>	<b>P</b>	<b>Grupo 3 (n=235)</b>	<b>Grupo 4 (n=82)</b>	<b>P</b>
Átrio esquerdo (mm)	41,5±5,3	40,6±5,3	41,9±5,9	0,30	42,0±4,9	41,1±5,9	0,16
Septo (mm)	11,6±2,0	10,9 ±1,6	10,6±1,7	0,51	11,8±2,1	12,0±2,1	0,46
Fração ejeção (Teichholz-%)	67,8±8,8	69,0±9,4	71,3±6,8	0,26	67,0±8,4	67,6±9,0	0,59
massa VE/ altura <sup>2,7</sup> (g/m <sup>2,7</sup> )	54,5±18,6	49,1±17,0	48,5±13,5	0,87	55,8±16,9	57,6±21,8	0,44
massa VE/ altura (g/m)	123,3±43,8	112,1±42,1	107,9±29,2	0,64	126,5±39,5	126,7±47,5	0,97
massa VE/ ASC (g/m <sup>2</sup> )	108,4±37,1	97,2±34,0	92,4±21,8	0,51	111,1±33,3	115,0±40,7	0,40
ERP (cm)	0,45±0,1	0,44±0,1	0,40±0,1	0,30	0,45±0,1	0,47±0,1	0,19

\* VE-Ventículo Esquerdo \*ASC- Área de Superfície Corporal \* ERP-Espessura Relativa da Parede  
Dados são expressos em média±desvio padrão. Grupo 1: indivíduos com ITB normal e PA controlada; Grupo 2: indivíduos com ITB alterado (≤0,90) e PA controlada; Grupo 3: indivíduos com ITB normal e PA descontrolada (PAS ≥140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg); Grupo 4: indivíduos com ITB alterado e PA descontrolada.  
Valores p<0,05 foram considerados significativos.

**Tabela 3 : Medidas ecocardiográficas de Função Diastólica**

	Total=458	Grupo 1 (n=117)	Grupo 2 (n=24)	P	Grupo 3 (n=235)	Grupo 4 (n=82)	P
Disfunção Diastólica	178 (37,9%)	28 (23,9%)	10 (43,5%)	0,05	93 (40,4%)	44 (53,7%)	0,04
Onda e (m/s)	0,79±0,4	0,80±0,2	0,76±0,2	0,33	0,77±0,2	0,76±0,2	0,54
Onda a (m/s)	0,92±0,5	0,89±0,5	0,80±0,2	0,39	0,90±0,3	0,97±0,5	0,19
Tempo desaceleração onda e (ms)	211,9±52,3	202,9±46,7	219,5±61,1	0,14	211,1±52,1	222,2±57,4	0,11
Razão e/a (m)	0,96±0,5	0,99±0,3	0,99±0,3	0,98	0,92±0,3	0,98±1,0	0,45
Onda e' (cm/s)	12,2±9,2	12,3±3,4	11,0±3,2	0,09	11,9±8,7	13,0±15,8	0,45
Onda a' (cm/s)	14,9±7,9	14,8±8,9	13,1±4,3	0,38	15,1±7,2	15,0±9,9	0,91
Razão e/e'	7,5±4,8	6,8±1,9	7,4±2,7	0,22	7,6±5,2	7,8±3,3	0,66

Variáveis contínuas são expressas em média±desvio padrão e as categóricas como números absolutos e percentuais.

Grupo 1: indivíduos com ITB normal e PA controlada; Grupo 2: indivíduos com ITB alterado ( $\leq 0,90$ ) e PA controlada; Grupo 3: indivíduos com ITB normal e PA descontrolada (PAS  $\geq 140$  mmHg e/ou PAD  $\geq 90$  mmHg); Grupo 4: indivíduos com ITB alterado e PA descontrolada.

Valores  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

**Tabela 4:** Variáveis associadas à disfunção diastólica-regressão linear múltipla  
**Hipertensos-PA controlada**

	<b>Beta</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
Pressão Pulso (mmHg)	0,03	1,03 (0,97-1,09)	0,27
Idade (anos)	0,05	1,05 (1,0-1,09)	0,03
ITB NORMAL (grupo 1)	-0,69	0,50 (0,18-1,35)	0,17
<b>Hipertensos-PA não controlada</b>			
	<b>Beta</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>
Pressão Pulso (mmHg)	0,02	1,02 (1,003-1,038)	0,02
Idade (anos)	0,05	1,05 (1,024-1,076)	< 0,001
ITB NORMAL (grupo 3)	-0,17	0,84 (0,480-1,472)	0,54

Grupo 1: indivíduos com ITB normal e PA controlada;

Grupo 3: indivíduos com ITB normal e PA descontrolada (PAS ≥140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg)

Valores p<0,05 foram considerados significativos.

## REFERÊNCIAS

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360(9349):1903-13.
2. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008; 371:1513–18.
3. Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(1 supl.1): 1-51.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289:2560-72.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013; 31:1281–1357.
6. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007; 45(Suppl S):S5-67.
7. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al. Prevalence of Symptomatic and Asymptomatic Peripheral Arterial Disease and the Value of the

- Ankle-brachial Index to Stratify Cardiovascular Risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009; 38: 305-11.
8. Wild SH, Byrne CD, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FGR. Low Ankle-Brachial Pressure Index Predicts Increased Risk of Cardiovascular Disease Independent of the Metabolic Syndrome and Conventional Cardiovascular Risk Factors in the Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care*. 2006; 29: 637-42.
  9. Lee AJ, Price JF, Russell MJ, Smith FB, van Wijk MCW and Fowkes FGR. Improved Prediction of Fatal Myocardial Infarction Using the Ankle Brachial Index in Addition to Conventional Risk Factors: The Edinburgh Artery Study. *Circulation*. 2004; 110:3075-80.
  10. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D and Wilson PWF. The Ankle-Brachial Index in the Elderly and Risk of Stroke, Coronary Disease, and Death- The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 1939-42.
  11. Luo YY, Li J, Xin Y, Zheng LQ, Yu JM and Hu DY. Risk factors of peripheral arterial disease and relationship between low ankle brachial index and mortality from all-cause and cardiovascular disease in Chinese patients with hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2007; 21, 461–46.
  12. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-Arm Index as a Marker of Atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 1993;88:837-45.
  13. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality: The Strong Heart Study. *Circulation*. 2004; 109:733-39.

14. Newman AB, Tyrrell KS, Kuller L. Mortality over Four Years in SHEP Participants with a Low Ankle-Arm Index. *J Am Geriatr Soc.* 1997; 45(12):1472-78.
15. Van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, Iglesias del Sol A, Van der Kuip DAM, Witteman JCM. Predictive Value of Noninvasive Measures of Atherosclerosis for Incident Myocardial Infarction: The Rotterdam Study. *Circulation.* 2004; 109:1089-94.
16. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, et al; German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study Group. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009; 120:2053–61.
17. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008; 300(2):197-208.
18. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O’Leary D, et al. Comparison of Novel Risk Markers for Improvement in Cardiovascular Risk Assessment in Intermediate-Risk Individuals *JAMA.* 2012; 308(8):788-95.
19. Fuchs SC, Ferreira-da-silva AL, Moreira LB, Neyeloff JL, Fuchs FC, Gus M, et al. Efficacy of isolated home blood pressure monitoring for blood pressure control. *Journal of Hypertension.* 2012; (30):75-80.
20. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2013; 36(1): 67-74.
21. Bonilla PI, Sanchez EM, Peralta JL, Orquendo MI, Alcalá FV, Domínguez AC. Validation of two systems of self-measurement of blood pressure, the OMRON HEM-705 CP and OMRON M1 (HEM 422C2-E) models. *Aten Primaria* 2002; 30:22–28.

22. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in humans – a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure. *Hypertension* 2005; 45:142–61.
23. Wilson PWF, D’Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*. 1998; 97:1837-47.
24. Espinola-Klein, H.J. Rupperecht, C. Bickel, K. Lackner, S. Savvidis, C.M. Messow et al. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008; 118: 961–67.
25. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18:1440-63.
26. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24:277-313.
27. Troy BL, Pombo J, Rackley CE. Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. *Circulation*. 1972; 45:602-11.



28. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986; 57:450-8.
29. De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of Growth on Variability of Left Ventricular Mass: Assessment of Allometric Signals in Adults and Children and Their Capacity to Predict Cardiovascular Risk. *J Am Col Cardiol.* 1995; 25:1056- 62.
30. Foppa M, Duncan BB, Rohde LEP. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovascular Ultrasound.* 2005; 3:17.
31. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN. Relation of the left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1991; 114: 345-52.
32. Casale E, Paul N, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, et al. Value of echocardiography measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive men. *Ann Intern Med.* 1986; 105: 173-8.
33. Gilman G, Nelson TA, Hansen WH, Khandheria BK, Ommen SR. Diastolic function: a sonographer's approach to the essential echocardiographic measurements of left ventricular diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20(2):199-209.
34. Ogunyankin KO, Burggraf GW, Abiose AK, Malik PG. Validity of revised Doppler echocardiographic algorithms and composite clinical and angiographic data in diagnosis of diastolic dysfunction. *Echocardiography.* 2006; 23(10):817-28.

35. Park HS, Naik SD, Aronow WS, Visintainer PF, Das M, McClung JA, et al. Differences of lateral and septal mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol.* 2006; 98(7):970-2.
36. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30(2):474-80.
37. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiog.* 2009; 22(2):107-33.
38. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Niemenen MS, et al. Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy by Losartan Versus Atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation.* 2003; 108:684-90.
39. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos (2009). *Arq Bras Cardiol* 2009;93(3 supl.2):1-19.
40. Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF; Ankle Brachial Index Collaboration. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis.* 2006 Nov;189(1):61-9. Epub 2006 Apr 18 .
41. 2011 Writing Group Members; 2005 Writing Committee Members; ACCF/AHA Task Force Members. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American

- Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011; 124:2020–45.
42. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010; 122:2748 –64.
43. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990; 322(22):1561-6.
44. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 2207.
45. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 2001; 141:334-41.
46. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32:1454-9.
47. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, Gattobigio R, Borgioni C, Pearson TA, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation*. 2001; 104:2039-44.
48. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:1829-35.

49. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch Intern Med.* 2011;171:1082-87.
50. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2006; 355:251-9.

## 6. ARTIGO 1 EM INGLÊS

**Association between different phenotypes of hypertensive based on the ankle-brachial index with echocardiographic parameters of left ventricular hypertrophy and diastolic function**

E.I. Wittke<sup>2</sup>, S.C. Fuchs<sup>1,2</sup>, L.B. Moreira<sup>1,2</sup>, M. Foppa<sup>1,2</sup>, F.D. Fuchs<sup>1,2</sup>, M. Gus<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> *Cardiology Service, Hypertension Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil*

<sup>2</sup> *Post Graduate Program in Health Sciences: Cardiology and Cardiovascular Sciences; Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil*

*Address for Correspondence:*

Dr. Estefania Inez Wittke

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

CEP: 90.035-903, Porto Alegre-RS, Brazil

Fone/FAX: + 5551-2101 8420

E-mail: [wittke@ibest.com.br](mailto:wittke@ibest.com.br)

## Abstract

**Introduction:** The ankle-brachial index (ABI) is recognized as systemic arteriosclerosis marker. Its use in the risk stratification during evaluation of hypertensive patients has not yet been well established.

**Objective:** Evaluate the association between different profiles of hypertensive subjects based on the ABI with echocardiographic variables of left ventricle diastolic function and left ventricular hypertrophy (LVH).

**Methods:** Cross-sectional study that included patients evaluated in the outpatient clinic of a tertiary hospital. In the initial evaluation, patients underwent ABI measurement, transthoracic echocardiogram with Doppler for identification of measures associated with LVH and diastolic function. The ABI was measured by Doppler vascular and values  $\leq 0.90$  were considered as abnormal. The patients were classified in four profiles of hypertension: Controlled blood pressure (BP) with and without normal ABI and uncontrolled blood pressure and with and without normal ABI. Categorical and continuous variables were compared with both Pearson's chi-squared and Student's *t*-test, respectively. Multiple linear regression models were used to assess the independent association of abnormal ABI and ecocardiophic parameters.

**Results:** The analysis included 458 patients: 67% female, 68% white, with the mean age of  $58 \pm 12$  years, 44% were smokers or ex-smokers and 32.6% were diabetic. Altered ABI was detected in 106 patients (23%). The inclusion of this index in the evaluation of hypertensive subjects identified a differentiated phenotype in 24 patients with controlled BP (17%) and 82 patients with uncontrolled BP (26%). There

was a statistically significant difference in diastolic function between normal and abnormal ABI in groups with controlled and uncontrolled BP. In the multiple linear regression models, the association between diastolic dysfunction and the abnormal ABI lost statistical significance. Age and pulse pressure remained significantly associated to the diastolic dysfunction: OR=1.02 (CI 95%: 1.003-1.03; p=0.02) and OR= 1.05 (CI 95%: 1.02-1.07; p < 0.001) respectively. There was no difference between the profiles of hypertensive patients in relation to measures of left ventricular hypertrophy.

**Conclusion:** Around one quarter of treated hypertensive patients had abnormal ABI, allowing a reclassification as high cardiovascular risk of 17% and 26% in controlled and uncontrolled BP. However, the inclusion of the ABI in the initial routine assessment of hypertensive patients, did not add information for better risk stratification, considering the echocardiograph parameters of the LVH and the diastolic function as outcome.

**Key words:** Hypertension, Ankle-Brachial Index, Left Ventricular Hypertrophy, Diastolic Heart Failure.

## INTRODUCTION

Hypertension is an important risk factor for cardiovascular disease (1, 2) and the correct evaluation and stratification is one of the main objectives in the clinical care of the hypertensive patients leading the adoption of the appropriate therapeutic measures for preventing cardiovascular events (3, 4,5).

New parameters may be incorporated in the baseline evaluation of hypertensive patients in order to improve risk stratification. The ankle brachial index (ABI) is a useful parameter in the diagnosis of peripheral arterial occlusive disease (PAOD), being recognized as an independent marker of cardiovascular risk (6-10). Values  $\leq 0.90$  at rest are considered for the diagnosis of PAOD and also predictors of target organ damage in hypertensive patients (6,11). Longitudinal studies have shown that PAOD in the lower limbs correlates with increased risk for acute myocardial infarction, stroke, and vascular death (9-16).

Meta-analysis that included 16 population studies involving more than 50,000 individuals showed that the inclusion of the ABI in the cardiovascular stratification results in a reclassification of the risk based in the Framingham score and has the potential to modify the treatment recommendations in approximately 19% and 36% of the male and female populations (17).

Similarly, the MESA study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), that compared six markers of risk in the stratification of patients with intermediate Framingham Score, had demonstrated that the ABI, coronary calcium score, Ultra Sensitive C-Reactive Protein and family history, were independent risk predictors for cardiovascular disease and coronary artery disease. The coronary calcium score, however, was superior to the other markers in this risk reclassification (18).



Specifically in the initial evaluation and risk stratification of hypertensive patients the inclusion the usefulness of ABI has not been routinely analyzed.

This study aims to evaluate a possible association between different profiles of hypertensive subjects, based on the ABI, with echocardiographic variables of left ventricular diastolic function and left ventricular hypertrophy (LVH).

## **METHODS**

### **Design**

We conducted a cross-sectional study, with consecutive patients referred to the outpatient hypertension clinic of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA) and were evaluated to participate in the MONITOR study (19).

### **Participants**

The study included patients evaluated between May 2006 and November 2008, who met the following criteria: (1) history of arterial hypertension and aged between 18 and 80 years (2) no history or clinical evidence of acute or chronic diseases or serious complications related to hypertension in the last six months (coronary artery disease, decompensated heart failure, cerebrovascular disease, severe renal failure) (3) no signs or laboratory evidence of secondary arterial hypertension, (4) agreement to participate in the study and ability to provide the free and informed consent, (5) absence of situations that do not allow assessing ABI (lower limb amputation or stasis ulcers).

## Variables

All patients were submitted to an initial evaluation where clinical and demographic data were collected. Patients with a history of coronary angioplasty or coronary revascularization, carotid endarterectomy, acute myocardial infarction, angina, heart failure, cerebral vascular accident or transient ischemic attack, were considered as having cardiovascular disease. The presence of PAOD was defined as a history of intermittent claudication, or as vascular surgery (artery bypass), angioplasty or an inferior member amputation. Diabetes mellitus was defined as fasting plasma glucose  $\geq 126$  mg / dl in a measurement, glycosylated hemoglobin  $\geq 6.5$  mg/dl or the use of antidiabetic medication (20). Were also included questions on education (years in school) and lifestyle (smoking).

The office blood pressure was measured by the oscillometric method using a semiautomatic digital devices validated and calibrated arm (OMRON HEM 705 CP, OMRON, Matsuzaka, Mie, Japan) (average of four measurements in two visits) (21). The cuffs were selected according to arm circumference and measurements performed following the standardized guidelines (3.4.22). Patients with controlled blood pressure, established target organ damage or severe hypertension ( $\geq 180/110$  mmHg) were classified in the first consultation. Uncontrolled blood pressure was considered when levels were  $\geq 140/90$  mm Hg after initial evaluation (3).

Participants also underwent to laboratory examinations and were classified according to the Framingham Risk Score: high risk if ( $> 20\%$ ), intermediate risk (10% and 20%) and low risk ( $< 10\%$ ) to have coronary artery disease within 10 years (23).

### **Ankle Brachial Index (ABI)**

ABI was measured according to the standard protocol (6) during the first visit by trained physicians using a Doppler ultrasound device (portable vascular Doppler, model DV 610, with 10 MHz frequency). A mercury manometer and appropriate cuffs for measurement of brachial blood pressure and lower limbs were used. The systolic pressures were measured twice in each artery by the same sealer, in the arms (brachial arteries) and ankles (dorsalis pedis artery e posterior tibial artery). The ABI is classically defined as the ratio between the highest systolic blood pressure of the ankle (posterior tibial or pediosa) and higher systolic pressure of the arm (right or left) (6). ABI was calculated for each leg as the ratio between the average of two measures of pressure on each limb. The cutoff point for diagnosis of peripheral arterial disease (PAOD) was  $ABI \leq 0.90$  in at least one lower limb (6). In the present study, in addition to calculating the ITB by the classical method, we also calculate the ABI for each leg, using the lowest ankle systolic pressure (mean dorsalis pedis or posterior tibial average of two measurements) divided by the pressure of the arms (brachial right or left mean of two measurements) (24).

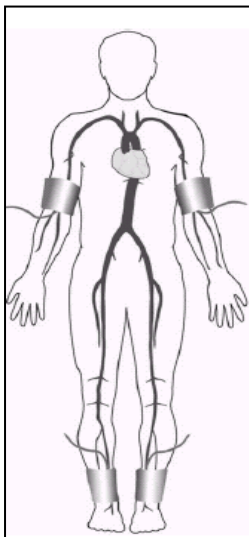
## Ankle-Brachial Index– Procedure

**R ABI = Highest SBP RLL (dorsalis pedis artery e posterior tibial artery)**

**Highest SBP UL (right or left)**

**L ABI = Highest SBP LLL (dorsalis pedis artery e posterior tibial artery)**

**Highest SBP UL (right or left)**



**Figure 2. Ankle-Brachial Index**

\* LLL: left leg limb \* RLL: right lower limb

\*UL=upper limb

From the definition of cutoff points for the uncontrolled BP and the altered ABI, four comparison groups were created: Group 1: individuals with normal ABI and controlled BP; Group 2: individuals with altered ABI ( $\leq 0.90$ ) and controlled BP; Group 3: individuals with normal ABI and uncontrolled BP (SBP  $\geq 140$  mmHg and /or DBP  $\geq 90$  mmHg); Group 4: individuals with altered ABI and uncontrolled BP.

### **Echocardiographic Variables**

The participants had transthoracic echocardiography with colour Doppler and tissue Doppler imaging (with Philips equipment, model Vivid 7), to measure echocardiographic variables which were evaluated in three repetitive measurements: systolic and diastolic diameters of the left ventricle, diameter of the left atrium, thickness septum and posterior wall. The internal diameters of the left atrium, left ventricle and the thickness of the septum and posterior wall were measured according to the recommendations of the American Society of Echocardiography, in a parasternal longitudinal cut (25,26). All examinations were performed by the same examiner a cardiologist trained, who had no knowledge of the classificatory profile of the patients. Parameters of left ventricular hypertrophy, systolic and diastolic function were evaluated (25,26).

The left ventricular mass (LV mass) was calculated by the following formula (27-29):

$$\text{LV mass: } 0.8 (1.04 ([\text{LVIDD} + \text{PWTD} + \text{IVSTD}]^3 - [\text{LVIDD}]^3)) + 0,6 \text{ g}$$

Where: LVIDD = Left Ventricular Internal Diameter in Diastole

PWTD = Posterior Wall Thickness in Diastole

IVSTD = Interventricular Septum Thickness in Diastole

Height, weight, body mass index (BMI), body surface area (BSA), the height<sup>2.7</sup> were used to correct the LV mass (25, 28, 30).

The relative wall thickness (RWT) was also calculated (obtained by the formula bellow), which is considered increased when > 0.42. (25, 31,32).

$$\text{RWT} = (2 \times \text{PWTD}) / \text{LVIDD}$$

RWT = relative wall thickness

PWTD = Posterior Wall Thickness in Diastole

LVIDD = Left Ventricular Internal Diameter in Diastole

The diastolic function was assessed by analysing the pattern of the mitral flow and tissue Doppler indexes. The measurement of mitral inflow the pulsed Doppler was obtained in the apical four-chamber plane, placing the sample volume at the end of the mitral valve leaflets in diastole. Analysis of the mitral flow pattern included: rapid ventricular filling wave velocity (E), wave velocity of atrial contraction (A), E/A ratio and deceleration time of E-wave (DT) (33,34). Parameters analyzed by tissue Doppler included: early diastolic myocardial velocity (E'), diastolic myocardial velocity after atrial contraction (A') and E'/A' ratio (35). To obtain the records of velocity on tissue Doppler, the volume sample was positioned near the mitral annulus in the lateral wall of the left ventricle (35, 36). Diastolic function was considered abnormal when lateral e'-wave < 10 and normal when ≥ 10 (37).

The systolic function measurements were evaluated by the calculation of the ejection fraction (EF) by the use of Teicholz formula from the linear measurements of the left ventricle cavity on the paraesternal longitudinal plane at the mitral valve chordae (25).

Teicholz formula  $FE = \frac{EDV - ESV}{EDV}$

Where: EDV = end-diastolic volume and ESV = end-systolic volume.

The ventricular volume was determined by the following formula:

$$V \text{ (ml)} = \frac{7 \times D^3}{2,4 + D}$$

Where: V = volume, D = diameter.

The ejection fraction was calculated from the diastolic and systolic volume values when applying Teicholz formula (25).

The LVH was also assessed by electrocardiogram (ECG) by obtaining two measures of each electrocardiographic variable, taking into account the average for the calculation of the LVH indexes. The electrocardiographic tracing was assessed by the same cardiologist using the following measures: R in aVL (mm), S in V3 (mm), R in V5 (mm), R in V6 (mm), duration of QRS in milliseconds.

The LVH criteria used in the LIFE study (38) were taken into account. Duration of QRS x Cornell voltage, (R in aVL + S in V3), with 6 mm added to women: values > 2240 mm.ms (applied to both sexes). The Sokolow-Lyon index (S in V1 + R in V5 or V6): values for LVH > 35 mm and Cornell index when the sum of the R wave amplitude in aVL, with S wave amplitude in V3 is greater than 28 mm in men and 20 mm in women (39).

## **Statistical Analysis**

Two series of comparison were considered, including two groups with controlled BP and two groups of uncontrolled BP, both groups differentiated by the presence or absence of altered ABI.

Considering an alpha of 5%, power of 80% and that in the controlled BP group the septal thickness would average  $9 \pm 2$  mm we estimated a sample of 120 patients to detect a 15% difference in septal thickness (proportion of 4:1 of patients with normal and altered ABI). For patients with uncontrolled BP, we considered a sample of 80 patients with a medium septum value of  $11 \pm 2$  mm and a difference of 15%. For patients with uncontrolled pressure we estimated a sample of 80 patients assuming a medium septal value of  $11 \pm 2$  mm and a difference of 15%.

Categorical and continuous variables were compared with Pearson's Chi-squared test and the Student's t-test respectively. Multiple linear regression models were used to evaluate the association between echocardiographic variables and ABI in the comparison groups, independently from confounding factors.

All results were presented as mean and standard deviation for the continuous variables and as absolute numbers and percentages for the categorical variables with the respective confidence intervals (CI) of 95%. Values of  $P < 0.05$  were considered significant.

All data was analyzed using the *Statistical Package for Social Science* program (SPSS version 17; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

## **RESULTS**

Among the 560 evaluated, patients 458 (82%) were effectively included in the analysis (102 patients were excluded due to a lack of echocardiograph and/or ABI data). The characteristics of the sample are described in Table 1, according to the different groups: group 1 (117 patients with normal ABI and controlled BP); group 2



(24 patients with altered ABI and controlled BP); group 3 (235 patients with normal ABI and uncontrolled BP); group 4 (82 patients with altered ABI and uncontrolled BP). There was a predominance of overweight white women (67%), with a mean age of  $58 \pm 12$  years. Most patients were already with anti-hypertensive treatment (95%).

Altered Ankle Brachial Index (ABI  $\leq 0.90$ ) was detected in 106 patients (23%). The inclusion of this index in the evaluation of hypertensive patients reclassified 17% and 26% of patients with controlled and uncontrolled BP, respectively.

In the group with altered ABI and uncontrolled BP (group 4), the patients were older, the mean values of pulse pressure, SBP office and total cholesterol were higher, also with a higher proportion of diabetics (Table 1).

Among the echocardiographic variables, we identified a significant difference in the proportion of patients with altered diastolic function between groups of normal and abnormal ABI, both for patients with controlled BP and for those with uncontrolled BP (Table 3). There was no difference in the measurements of left ventricular hypertrophy.

Table 4 shows that after controlling for age and pulse pressure, there was no association between the presence of altered ABI and variables of diastolic function in patients with controlled or uncontrolled BP.

## **DISCUSSION**

The present study identified four phenotypes of hypertensive patients through BP and ABI measures. The results indicate that at baseline evaluation, 23% of the outpatient hypertension patients have an altered ABI. Thus, among patients with controlled and uncontrolled BP, 17% and 26%, respectively, could be reclassified at

higher cardiovascular risk. However, we did not find differences in the variables of LVH between both groups of controlled or uncontrolled BP with normal and altered ABI. We identified that hypertensive patients with altered ABI (with or without controlled BP), have a higher prevalence of diastolic dysfunction. However, this association did not remain statistically significant after controlling for age and pulse pressure in neither group.

In a Chinese cohort, Luo YY and collaborators also evaluated ABI in risk stratification of hypertensive patients. Among 3047 patients, 839 (27.05%) had altered ABI. Age, female gender, increased triglycerides serum level, decreased serum levels of high density lipoprotein, history of diabetes mellitus and smoking were associated with  $ABI \leq 0.90$ . The presence of altered ABI was associated with higher mortality from all causes and from cardiovascular disease: independently from confounding factors. Therefore, according to the results of this study,  $ABI \leq 0.90$  was useful to predict a higher risk of mortality in Chinese patients with arterial hypertension (11).

There is substantial evidence in several population studies that peripheral arterial disease is a predictor of future cardiovascular outcomes such as stroke, myocardial infarction and death, with event rates of up to 21% per year (9-17). ABI values  $\leq 0.90$  at rest are considered as the cutoff point for the diagnosis of PAD, having importance in the detection of atherosclerotic disease and useful as a risk marker for cardiovascular disease (6,17). The *Edinburgh Artery Study*, which included 1592 men and women aged 55 to 74 years followed for 12 years, also identified the ability of this index to add prognostic information when added to traditional risk factors, because demonstrated an independent association between low ABI and an increased risk for nonfatal stroke (RR = 1.57, 0.95 to 2.60), nonfatal

myocardial infarction (MI) (RR = 1.07, 0.70 to 1.63), death from MI (RR = 1.97, 1.26 to 3.06) for stroke (RR = 1.28, 0.37 to 1.66) for cardiovascular causes (RR = 1.52, 1.10 to 2.11) and for all causes (RR = 1.32, 1.06 to 1.64) (9). Heald C.L. et al, in a systematic review which included 11 cohort population based studies, also confirmed the association of ABI <0.9 with greater overall mortality, cardiovascular mortality, coronary disease and cerebrovascular disease. The authors concluded that the addition of the ABI measurement to traditional methods of assessment can help to identify patients who need a better definition in the risk classification, mainly among those over the age of 50 years (40).

By the other hand, in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohort study, ABI when added to Framingham Risk Scores, was marginally useful in risk stratification of 1330 subjects without diabetes mellitus and classified as intermediate risk,. (18). Considering the available evidence, the current guidelines indicate ABI measurement in only some specific situations. According to TASC II (Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease), the ABI should be performed in patients with symptoms of lower limbs (evidence level B), in those aged between 50 and 69 years old with a risk factor for cardiovascular disease (evidence level B), all patients 70 years or older and individuals with intermediate Framingham score (evidence level C) (6). In 2011, the American College of Cardiology / American Heart Association included in the indications for ABI for patients with 65 years or more and maintained the recommendation for its measurement for  $\geq 50$  year old individuals with smoking history or diabetes mellitus (recommendation level IB) (41). In asymptomatic patients, the American guideline indicates ABI measurement for cardiovascular risk stratification in individuals with intermediate risk, only constituting a Class IIA recommendation (level of evidence C) (42).

Specifically in the evaluation of hypertensive patients, the last European Society of Hypertension guideline graded ABI with Ila recommendation degree and evidence level B for identification of target organ damage in asymptomatic individuals (5). Our results show that the routine use of this index would not add additional benefit in cardiovascular risk stratification of these patients considering echocardiographic variables as outcome.

Our study study has limitations that should be highlighted. First, we must consider that the cross-sectional design prevents a better assessment of the real causal association between hypertensive profiles and echocardiographic variables. Secondly, we evaluated as the outcome of interest the echocardiographic variables, which are recognized as substitute outcomes. However, echocardiographic abnormalities have been associated with primary outcomes. The occurrence of events such as acute myocardial infarction, congestive heart failure, cerebrovascular events and sudden death is more prevalent in hypertensive patients with LVH (43-48). Several studies have also confirmed the adverse prognostic significance of diastolic dysfunction (49,50). Heart failure (HF) with normal ejection fraction affects mainly elderly hypertensive patients and represents more than 50% of hospitalizations for decompensated HF (50). Therefore, the detection and quantification of these echocardiographic variables seems to be important in monitoring hypertensive patients. Even so, the real role of ABI in the stratification of hypertensive patients should be better evaluated in longitudinal studies with primordial outcomes. Finally, we must consider the external validity of the results, because this sample is characterized by individuals with higher overall cardiovascular risk which may have contributed to the failure to prove this association.

In conclusion, the altered ABI is found in a significant group of hypertensive patients with controlled or uncontrolled BP and its use would allow a reclassification of 17% and 26% of patients with controlled and uncontrolled BP, respectively. However, its inclusion in the initial care of hypertensive patients does not seem to add information for better risk stratification, considering echocardiographic parameters of LVH and diastolic function as outcomes.

**Table 1: Sample characteristics**

	Total=458	Group 1 (n=117)	Group 2 (n=24)	P	Group 3 (n=235)	Group 4 (n=82)	P
Age (years)	58±12	54.0±11.0	56.6±13.6	0.33	58.5±11.6	62.1±11.7	0,02
Women	313 (66.6%)	82 (70.1%)	22 (91.7%)	0.03	145 (61.7%)	60 (73.2%)	0,06
Whites	322 (68.5%)	82 (70.1%)	19 (79.2%)	0.37	158 (67.2%)	54 (65.9%)	0,82
Weight (Kg)	79.8±16.7	82.4±18.8	83.7±14.5	0.75	80.2±16.1	72.5±12.6	<0,001
Waist (cm)	105.2±55.7	107.8±70.7	103.7±12.6	0.78	101.4±12.5	112.8±100.9	0,09
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	30.5±5.6	31.2±6.0	32.7±5.8	0.27	30.5±5.6	28.7±4.3	0,006
Smoking	207 (44%)	57 (49.6%)	12 (52.2%)	0.82	95 (42%)	37 (48.1%)	0,36
Diabetes Mellitus	153 (32,6%)	27 (23.3%)	6 (25%)	0.86	77 (32.9%)	39 (47.6%)	0,02
Cardiovascular disease	114 (24,3%)	24 (20.5%)	5 (20.8%)	0.97	57 (24.3%)	23 (28%)	0,49
Score Framingham				0.80			0,01
Low	175 (37.2%)	71 (64.5%)	14 (66.7%)		71 (33.6%)	17 (23.9%)	
Intermediate	159 (33.8%)	32 (29.1%)	5 (23.8%)		91 (43.1%)	25 (35.2%)	
Creatinine (mg/dl)	0.94±0.3	0.91±0.3	0.87±0.2	0.63	0.95±0.3	0.98±0.3	0,53
No antihypertensive	2.3±1.2	2.0±1.0	2.2±1.1	0.45	2.4±1.2	2.5±1.2	0,50
Years of study	4.0±2.7	3.7±2.8	4.7±2.6	0.13	4,1±2,8	3.8±2.6	0,40
Total Cholesterol (mg/dl)	203.2±44.7	201.1±41.7	210.5±69.3	0.45	200.5±44.1	212.8±45.2	0,04
HDL Cholesterol (mg/dl)	51.5±17.6	51.5±14.6	49.4±11.3	0.58	51.0±15.1	54.0±27.6	0,25
LDL Cholesterol (mg/dl)	120.6±36.9	119.9±34.0	133.8±55.9	0.18	118.3±38.5	126.8±32.8	0,09
Triglycerides (mg/dl)	158.7±95.4	145.4±86.0	153.7±70.9	0.74	163.0±104.6	165.7±87.6	0,85
24-hour SBP (mmHg)	151.4±21.8	128.4±7.8	127.7±7.4	0.66	160.0±16.9	164.7±19.9	0,04
24-hour DBP (mmHg)	86.4±12.3	79.2±5.9	75.4±7.5	0.006	91.1±12.2	85.6±13.1	0,001
Pulse pressure	64.9±17.8	49.2±7.4	52.3±8.9	0.07	68.9±15.6	79.0±18.1	<0,001
LVH Cornel	15.1±7.0	12.7±5.8	12.3±2.8	0.77	16.4±7.3	15.2±7.2	0,25

\* BMI- Body Mass Index \* SBP-Systolic Blood Pressure\* DBP-Diastolic Blood Pressure\*LVH-Left Ventricular Hypertrophy

Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation and categorical variables as absolute numbers and percentages. Categorical and continuous variables were compared with tests Pearson chi-square and Student's t, respectively. Group 1: individuals with normal ABI and controlled BP, Group 2: individuals with abnormal ABI ( $\leq 0.90$ ) and controlled PA; Group 3: individuals with normal ABI and uncontrolled BP (SBP  $\geq 140$  mmHg and / or DBP  $\geq 90$  mmHg), Group 4: Individuals with ABI altered PA and uncontrolled. Values of P < 0.05 were considered significant

**Table 2: Echocardiographic Measurements of Left Ventricular Hypertrophy**

	<b>Total=458</b>	<b>Grupo 1 (n=117)</b>	<b>Grupo 2 (n=24)</b>	<b>P</b>	<b>Grupo 3 (n=235)</b>	<b>Grupo 4 (n=82)</b>	<b>P</b>
Left Atrium (mm)	41.5±5.3	40.6±5.3	41.9±5.9	0.30	42.0±4.9	41.1±5.9	0.16
septum (mm)	11.6±2.0	10.9 ±1.6	10.6±1.7	0.51	11.8±2.1	12.0±2.1	0.46
Ejection Fraction (Teichholz-%)	67.8±8.8	69.0±9.4	71.3±6.8	0.26	67.0±8.4	67.6±9.0	0.59
LV mass/ height <sup>2.7</sup> (g/m <sup>2.7</sup> )	54.5±18.6	49.1±17.0	48.5±13.5	0.87	55.8±16.9	57.6±21.8	0.44
LV mass / height (g/m)	123.3±43.8	112.1±42.1	107.9±29.2	0.64	126.5±39.5	126.7±47.5	0.97
LV mass / BSA (g/m <sup>2</sup> )	108.4±37.1	97.2±34.0	92.4±21.8	0.51	111.1±33.3	115.0±40.7	0.40
RWT (cm)	0.45±0.1	0.44±0.1	0.40±0.1	0.30	0.45±0.1	0.47±0.1	0.19

\* LV- Left Ventricle \*BSA- Body Surface Area \* RWT- Relative Wall Thickness

Data are expressed as mean ± standard deviation. Group 1: individuals with normal ABI and controlled BP, Group 2: individuals with abnormal ABI (≤ 0.90) and controlled PA; Group 3: individuals with normal ABI and uncontrolled BP (SBP ≥ 140 mmHg and / or DBP ≥ 90 mmHg) Group 4: Individuals with ABI altered PA and uncontrolled. Values of P < 0.05 were considered significant

**Table 3: Echocardiographic measurements of Diastolic Function**

	Total=458	Group 1 (n=117)	Group 2 (n=24)	P	Group 3 (n=235)	Group 4 (n=82)	P
Diastolic Dysfunction	178 (37.9%)	28 (23.9%)	10 (43.5%)	0.05	93 (40.4%)	44 (53.7%)	0.04
e-wave (m/s)	0.79±0.4	0.80±0.2	0.76±0.2	0.33	0.77±0.2	0.76±0.2	0.54
a-wave (m/s)	0.92±0.5	0.89±0.5	0.80±0.2	0.39	0.90±0.3	0.97±0.5	0.19
Deceleration time e-wave (ms)	211.9±52.3	202.9±46.7	219.5±61.1	0.14	211.1±52.1	222.2±57.4	0.11
e/a Ratio (m)	0.96±0.5	0.99±0.3	0.99±0.3	0.98	0.92±0.3	0.98±1.0	0.45
e'-wave (cm/s)	12.2±9.2	12.3±3.4	11.0±3.2	0.09	11.9±8.7	13.0±15.8	0.45
a'-wave (cm/s)	14.9±7.9	14.8±8.9	13.1±4.3	0.38	15.1±7.2	15.0±9.9	0.91
e/e' Ratio	7.5±4.8	6.8±1.9	7.4±2.7	0.22	7.6±5.2	7.8±3.3	0.66

Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation and categorical variables as absolute numbers and percentages.

Group 1: individuals with normal ABI and controlled BP, Group 2: individuals with abnormal ABI ( $\leq 0.90$ ) and controlled PA; Group 3: individuals with normal ABI and uncontrolled BP (SBP  $\geq 140$  mmHg and / or DBP  $\geq 90$  mmHg) Group 4: Individuals with ABI altered PA and uncontrolled.

Values of P < 0.05 were considered significant



**Table 4:** Variables associated with diastolic dysfunction multiple linear-regression

<b>Hypertensive - controlled BP</b>			
	<b>Beta</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>P</b>
Pulse pressure (mmHg)	0,03	1.03 (0.97-1.09)	0.27
Age (years)	0.05	1.05 (1.0-1.09)	0.03
Normal ABI	-0.69	0.50 (0.18-1.35)	0.17
<b>Hypertensive - no controlled BP</b>			
	<b>Beta</b>	<b>OR (95%CI)</b>	<b>P</b>
Pulse pressure (mmHg)	0.02	1.02 (1.003-1.038)	0.02
Age (years)	0.05	1.05 (1.024-1.076)	< 0.001
Normal ABI	-0.17	0.84 (0.480-1.472)	0.54

Group 1: individuals with normal ABI and controlled BP;

Group 3: individuals with normal ABI and uncontrolled BP (SBP  $\geq$  140 mmHg and / or DBP  $\geq$  90 mmHg)

## REFERENCES

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360(9349):1903-13.
2. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008; 371:1513–18.
3. Brazilian Society of Hypertension. VI Brazilian Guidelines on Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95 (supl.1 1): 1-51
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289:2560-72.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013; 31:1281–1357.
6. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007; 45(Suppl S):S5-67.

7. Ramos R, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, et al. Prevalence of Symptomatic and Asymptomatic Peripheral Arterial Disease and the Value of the Ankle-brachial Index to Stratify Cardiovascular Risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 38: 305-11.
8. Wild SH, Byrne CD, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FGR. Low Ankle-Brachial Pressure Index Predicts Increased Risk of Cardiovascular Disease Independent of the Metabolic Syndrome and Conventional Cardiovascular Risk Factors in the Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care.* 2006; 29: 637-42.
9. Lee AJ, Price JF, Russell MJ, Smith FB, van Wijk MCW and Fowkes FGR. Improved Prediction of Fatal Myocardial Infarction Using the Ankle Brachial Index in Addition to Conventional Risk Factors: The Edinburgh Artery Study. *Circulation.* 2004; 110:3075-80.
10. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D and Wilson PWF. The Ankle-Brachial Index in the Elderly and Risk of Stroke, Coronary Disease, and Death- The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 2003; 163: 1939-42.
11. Luo YY, Li J, Xin Y, Zheng LQ, Yu JM and Hu DY. Risk factors of peripheral arterial disease and relationship between low ankle brachial index and mortality from all-cause and cardiovascular disease in Chinese patients with hypertension. *Journal of Human Hypertension.* 2007; 21, 461–46.
12. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-Arm Index as a Marker of Atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 1993; 88:837-45.
13. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and

- Cardiovascular Disease Mortality: The Strong Heart Study. *Circulation*. 2004; 109:733-39.
14. Newman AB, Tyrrell KS, Kuller L. Mortality over Four Years in SHEP Participants with a Low Ankle-Arm Index. *J Am Geriatr Soc*. 1997; 45(12):1472-78.
  15. Van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, Iglesias del Sol A, Van der Kuip DAM, Witteman JCM. Predictive Value of Noninvasive Measures of Atherosclerosis for Incident Myocardial Infarction: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2004; 109:1089-94.
  16. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, et al; German Epidemiological Trial on Ankle Brachial Index Study Group. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009; 120:2053–61.
  17. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300(2):197-208.
  18. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of Novel Risk Markers for Improvement in Cardiovascular Risk Assessment in Intermediate-Risk Individuals *JAMA*. 2012; 308(8):788-95.
  19. Fuchs SC, Ferreira-da-silva AL, Moreira LB, Neyeloff JL, Fuchs FC, Gus M, et al. Efficacy of isolated home blood pressure monitoring for blood pressure control. *Journal of Hypertension*. 2012; (30):75-80.
  20. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2013; 36(1): 67-74.

21. Bonilla PI, Sanchez EM, Peralta JL, Orquendo MI, Alcalá FV, Domínguez AC. Validation of two systems of self-measurement of blood pressure, the OMRON HEM-705 CP and OMRON M1 (HEM 422C2-E) models. *Aten Primaria* 2002; 30:22–28.
22. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in humans – a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure. *Hypertension* 2005; 45:142–61.
23. Wilson PWF, D’Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*. 1998; 97:1837-47.
24. Espinola-Klein, H.J. Rupperecht, C. Bickel, K. Lackner, S. Savvidis, C.M. Messow *et al.* Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation*. 2008; 118: 961–67.
25. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18:1440-63.
26. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative

- Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24:277-313.
27. Troy BL, Pombo J, Rackley CE. Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. *Circulation*. 1972; 45:602-11.
28. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986; 57:450-8.
29. De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of Growth on Variability of Left Ventricular Mass: Assessment of Allometric Signals in Adults and Children and Their Capacity to Predict Cardiovascular Risk. *J Am Col Cardiol*. 1995; 25:1056- 62.
30. Foppa M, Duncan BB, Rohde LEP. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovascular Ultrasound*. 2005; 3:17.
31. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN. Relation of the left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991; 114: 345-52.
32. Casale E, Paul N, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, et al. Value of echocardiography measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive men. *Ann Intern Med*. 1986; 105: 173-8.
33. Gilman G, Nelson TA, Hansen WH, Khandheria BK, Ommen SR. Diastolic function: a sonographer's approach to the essential echocardiographic

- measurements of left ventricular diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20(2):199-209.
34. Ogunyankin KO, Burggraf GW, Abiose AK, Malik PG. Validity of revised Doppler echocardiographic algorithms and composite clinical and angiographic data in diagnosis of diastolic dysfunction. *Echocardiography.* 2006; 23(10):817-28.
35. Park HS, Naik SD, Aronow WS, Visintainer PF, Das M, McClung JA, et al. Differences of lateral and septal mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol.* 2006; 98(7):970-2.
36. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30(2):474-80.
37. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiog.* 2009; 22(2):107-33.
38. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy by Losartan Versus Atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation.* 2003; 108:684-90.
39. Brazilian Society of Cardiology. Guidelines of the Brazilian Cardiology Society for electrocardiographic analysis and issue reports (2009). *Arq Bras Cardiol* 2009, 93 (3 suppl.2) :1-19.
40. Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF; Ankle Brachial Index Collaboration. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the

- ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis*. 2006 Nov;189(1):61-9. Epub 2006 Apr 18 .
41. 2011 Writing Group Members; 2005 Writing Committee Members; ACCF/AHA Task Force Members. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011; 124:2020–45.
42. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010; 122:2748 –64.
43. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990; 322(22):1561-6.
44. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 2207.
45. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 2001; 141:334-41.
46. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32:1454-9.



47. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, Gattobigio R, Borgioni C, Pearson TA, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation*. 2001; 104:2039-44.
48. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:1829-35.
49. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. *Arch Intern Med*. 2011;171:1082-87.
50. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2006; 355:251-9.

## 7. ARTIGO 2 EM PORTUGUÊS

**Associação de diferentes perfis pressóricos baseados na variabilidade da pressão arterial sistólica de 24 horas e parâmetros ecocardiográficos de hipertrofia ventricular esquerda e função diastólica**

E.I. Wittke<sup>2</sup>, S.C. Fuchs<sup>1,2</sup>, L.B. Moreira<sup>1,2</sup>, M. Foppa<sup>1,2</sup>, F.D. Fuchs<sup>1,2</sup>, M. Gus<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> *Serviço de Cardiologia, Unidade de Hipertensão, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil*

<sup>2</sup> *Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares; Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil*

Endereço para correspondência:

Dra. Estefania Inez Wittke,

Serviço de Cardiologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

CEP: 90.035-903, Porto Alegre-RS, Brasil

Fone/FAX: + 5551-2101 8420

E-mail: [wittke@ibest.com.br](mailto:wittke@ibest.com.br)

## Resumo

**Introdução:** Diversos estudos têm demonstrado que a variabilidade pressão arterial sistólica (PAS) medida através da Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial (MAPA) de 24 horas pode ser considerado um fator de risco independente para eventos cardiovasculares.

**Objetivo:** Avaliar a associação entre diferentes perfis de hipertensos baseado na avaliação da variabilidade da pressão arterial sistólica através do índice “*time-rate*” com variáveis ecocardiográficas de função diastólica do ventrículo esquerdo e hipertrofia ventricular esquerda (HVE).

**Métodos:** Estudo transversal que incluiu pacientes hipertensos atendidos no ambulatório de um hospital terciário. Os pacientes selecionados foram submetidos à avaliação que incluiu exames laboratoriais, MAPA-24h, eletrocardiograma e ecocardiograma transtorácico com *doppler*. O índice “*time-rate*” foi o parâmetro de variabilidade da pressão arterial usado para avaliar o perfil de maior risco. Quatro grupos, considerando o controle da pressão arterial e a variabilidade da PAS da MAPA-24h (PAS-24h), foram comparados: pressão arterial (PA) controlada com e sem aumento da variabilidade, PA não controlada com e sem aumento da variabilidade. Modelos de Regressão Linear Múltipla foram utilizados para controle de fatores de confusão.

**Resultados:** A análise incluiu 447 pacientes hipertensos: 67% mulheres, 68% brancos, com idade média de  $58 \pm 12$  anos, 43% com história de tabagismo e 32% portadores de diabetes mellitus. Variabilidade aumentada foi detectado em 44,7% da nossa amostra (n=200). A inclusão do índice *time-rate* PAS MAPA-24h na avaliação de hipertensos possibilitou identificar um fenótipo diferenciado em 40 pacientes com

PA controlada (29,2%) e 160 com PA descontrolada (51,6%). No modelo de regressão linear múltipla, o índice *time-rate* foi independentemente associado (controlado para PAS 24h, pressão arterial diastólica (PAD) 24h, pressão pulso, história de doença cardiovascular e idade) com a variável da função diastólica (tempo de desaceleração da onda e) ( $p = 0,001$  e  $p = 0,002$ ), respectivamente, em hipertensos com pressão arterial controlada e não controlada.

**Conclusão:** Índice *time-rate* aumentado da PAS da MAPA-24h, foi encontrado em aproximadamente 45% dos hipertensos avaliados ambulatorialmente, permitindo a identificação de 29,2% e 51,6% pacientes com maior risco cardiovascular entre aqueles com PA controlada e não controlada. Este índice de variabilidade da PAS da MAPA-24h na avaliação de pacientes hipertensos pode melhorar a estratificação de risco, considerando-se o parâmetro ecocardiográfico de disfunção diastólica relaxamento alterado.

**Palavras-Chave:** Hipertensão, Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial, Hipertrofia Ventricular Esquerda, Insuficiência Cardíaca Diastólica.

## INTRODUÇÃO

A relação entre parâmetros de variabilidade pressórica de curto período obtidos através da MAPA-24h e prognóstico cardiovascular tem sido avaliada em diferentes estudos observacionais. O desvio padrão das médias pressóricas (1-3), o coeficiente de variabilidade (4) e o índice de variação pressórica no tempo denominado índice “*time-rate*” (5,6), entre outros índices (aumento matinal da pressão arterial (7-9) carga pressórica (10), índice de rigidez arterial (11,12) são variáveis obtidas através da MAPA-24h que podem ser úteis na avaliação dos pacientes hipertensos. O índice “*time-rate*” foi positivamente associado com aumento da espessura carotídea aferida por ecografia, aumento da massa ventricular esquerda, piora da função renal nos hipertensos e aterosclerose coronária mesmo em normotensos (13-15). Além disso, nosso grupo mostrou uma relação inversa com índice tornozelo-braquial (ITB), que é utilizado no diagnóstico de doença arterial oclusiva periférica (DAOP) e estratificação de risco cardiovascular (6).

Apesar de existirem evidências sobre a associação positiva entre tais parâmetros e morbidade cardiovascular, as diretrizes ainda não recomendam sua utilização na interpretação da MAPA-24h. A Diretriz Européia de hipertensão descreve a variabilidade pressórica entre as possíveis variáveis adicionais, mas não a inclui no uso clínico rotineiro (16). Por outro lado, a V Diretriz Brasileira de MAPA-24h ressalta que uma avaliação apropriada da variabilidade somente é possível através de registro contínuo da pressão arterial (batimento a batimento), que constitui um método invasivo e pouco usual de aferição da PA em 24h (Grau de Recomendação III – Nível de Evidência D) (17,18).

A avaliação clínica inicial de hipertensos tem por objetivo o correto diagnóstico de hipertensão arterial, identificação de lesão em órgão alvo e possíveis causas secundárias. A última Diretriz Européia de hipertensão arterial destaca a possibilidade da utilização de dados complementares para identificar dano em órgão-alvo nos pacientes assintomáticos (16). A utilização de dados de variabilidade de curto período obtidos pela MAPA-24h ainda não foram considerados, apesar das evidências da sua associação com desfechos cardiovasculares.

Neste estudo hipotetizamos que diferentes perfis baseados na medida da variabilidade pressórica de curto prazo obtidos pela MAPA-24h podem ser estabelecidos na avaliação de hipertensos. Igualmente estudamos a sua associação com variáveis ecocardiográficas de hipertrofia (HVE) e função diastólica do ventrículo esquerdo.

## **MÉTODOS**

### **Delineamento**

Realizamos um estudo transversal, com pacientes consecutivos encaminhados ao ambulatório de hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e que foram avaliados para participar do Estudo MONITOR (19).

### **Participantes**

Foram incluídos pacientes avaliados entre maio de 2006 e novembro de 2008, que preencheram os seguintes critérios de inclusão: (1) história de hipertensão arterial e com idades entre 18 e 80 anos (2) ausência de história ou evidência clínica

de doenças agudas ou crônicas graves ou complicações graves relacionadas à hipertensão nos últimos 6 meses (doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca descompensada, doença cerebrovascular, insuficiência renal grave); (3) nenhum sinal ou evidência laboratorial de hipertensão arterial secundária; (4) concordância em participar do estudo e capacidade de fornecer o consentimento livre e informado.

### **Variáveis**

Todos os pacientes foram submetidos à uma avaliação inicial onde dados clínicos e demográficos foram coletados. Os pacientes com história de angioplastia coronária ou revascularização cirúrgica, endarterectomia carotídea, infarto agudo do miocárdio, angina, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório foram considerados portadores de doença cardiovascular. Diabetes mellitus foi definido como glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dl em uma aferição, hemoglobina glicosilada  $\geq 6,5$  mg/dl ou uso de medicamentos antidiabéticos (20). Foram igualmente incluídas questões relativas à educação (anos na escola) e estilo de vida (tabagismo).

A pressão arterial de consultório foi aferida pelo método oscilométrico através de aparelhos semiautomáticos digitais de braço validados e devidamente calibrados (OMRON HEM 705 CP; OMRON, Matsuzaka, Mie, no Japão) (média de quatro medidas em duas consultas) (21). Os manguitos foram selecionados de acordo com a circunferência do braço e as medições realizadas seguindo as diretrizes padronizadas (22-24). Pacientes com pressão controlada, dano em órgão-alvo estabelecido ou hipertensão arterial severa ( $\geq 180/110$  mmHg) foram classificados na primeira consulta. Pressão não controlada foi considerada quando os níveis pressóricos estavam  $\geq 140/90$  mm Hg após a avaliação inicial (22).

## Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

Todos os indivíduos foram submetidos à Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA-24h) num dia útil normal. Foram utilizados equipamentos Spacelabs 90207 (Spacelabs Healthcare; Redmond, Washington, EUA). Leituras foram obtidas automaticamente em intervalos de 15 minutos durante o dia (7:00-23:00) e 20 minutos na noite (23:00-7:00) ao longo de todo o período de 24 horas estudado. Foram excluídos da análise posterior pacientes com menos de 6 medidas noturnas e/ou 18 diurnas (17). Com base nos resultados da MAPA-24h, os valores médios de 24 horas da PAS e PAD foram calculados para cada paciente.

O índice “time-rate” foi o parâmetro para avaliar variabilidade da PAS-24h. É definido como a primeira derivada dos valores da PAS pelo tempo. Este índice permite o cálculo do somatório dos coeficientes angulares de medida a medida e foi calculado através da seguinte fórmula (5):

$$R = |\bar{r}| = \frac{\sum_{i=1}^{N-1} |r_i|}{N-1}$$

Os participantes também realizaram exames laboratoriais e foram classificados de acordo com escore de risco de Framingham: risco alto se > 20%, intermediário se entre 10% e 20% e baixo se < 10% (25).

## Variáveis Ecocardiográficas

Os pacientes realizaram ecocardiografia transtorácica com *doppler* a cores e *doppler* tecidual com o equipamento Philips, modelo Vivid 7, para mensuração de variáveis ecocardiográficas cujas valores foram avaliados em três medidas repetidas: diâmetros sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo, diâmetro do átrio



esquerdo, espessura do septo e da parede posterior. Os diâmetros internos do átrio esquerdo, do ventrículo esquerdo e a espessura do septo e parede posterior foram medidos conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia em corte paraesternal longitudinal (26,27). Todos os exames foram realizados pelo mesmo avaliador um médico cardiologista adequadamente treinado sem conhecimento do perfil classificatório dos pacientes. Foram avaliados parâmetros de hipertrofia ventricular esquerda, função sistólica e diastólica (26,27).

A massa ventricular esquerda foi calculada através da seguinte fórmula (28-30):

$$\text{Massa VE: } 0,8 (1,04 ([\text{DDIVE} + \text{DPP} + \text{DSI}]^3 - [\text{DDIVE}]^3)) + 0,6\text{g}$$

Onde: DDIVE= diâmetro diastólico interno do ventrículo esquerdo

DPP= diâmetro da parede posterior em diástole

DSI= diâmetro do septo interventricular em diástole

Altura, peso, índice de massa corporal (IMC), área de superfície corporal (ASC) e altura<sup>2,7</sup> foram utilizadas para correção da massa ventricular esquerda (26,29,31).

Também foi calculada a espessura relativa da parede (obtida pela fórmula abaixo), que é considerada aumentada quando > 0,42. (26,32,33).

$$\text{ERP} = 2 \times \text{PPVE} / \text{DDVE}$$

ERP= espessura relativa da parede

PPVE= espessura diastólica da parede posterior

DDVE=diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

A função diastólica foi avaliada através da análise do padrão de fluxo mitral e índices do *doppler* tecidual. A medida do fluxo mitral ao Doppler pulsátil foi obtida no

plano apical quatro câmaras, posicionando-se a amostra de volume na extremidade dos folhetos da valva mitral na diástole. No padrão do fluxograma mitral foram analisados: onda de velocidade de enchimento ventricular rápido (E), onda de velocidade de contração atrial (A), relação E/A, tempo de desaceleração da onda E (DT) (34,35). Os parâmetros analisados através do *doppler* tecidual foram: velocidade miocárdica diastólica precoce (E'), velocidade miocárdica diastólica após a contração atrial (A') e relação E'/A' (36). Para obtenção dos registros de velocidade no Doppler tecidual a amostra de volume foi posicionada próximo ao anel mitral na parede lateral do ventrículo esquerdo (36,37). Função diastólica foi considerada alterada quando onda e' lateral < 10 e normal quando ≥ 10 (38).

As medidas da função sistólica foram avaliadas pelo cálculo da fração de ejeção (FE) através fórmula de Teicholz a partir das medidas lineares da cavidade do ventrículo esquerdo no plano paraesternal logitudinal ao nível das cordoalhas da valva mitral (26).

$$\text{Fórmula de Teicholz} \quad FE = \frac{VDF - VSF}{VDF}$$

Em que VDF=volume diastólico final; VSF=volume sistólico final

O volume ventricular foi determinado pela seguinte fórmula:

$$V \text{ (ml)} = \frac{7 \times D^3}{2,4 + D}$$

Em que: V=volume; D=diâmetro. A partir dos valores de volume diastólico e sistólico foi calculada a fração de ejeção aplicando a fórmula de Teicholz (26).

A HVE foi também avaliada pelo eletrocardiograma (ECG), obtendo duas medidas de cada variável eletrocardiográfica, sendo considerada a média para o cálculo dos índices de HVE. O traçado eletrocardiográfico foi avaliado pelo mesmo

médico cardiologista obtendo as seguintes medidas: R em AVL (mm), S em V3 (mm), R em V5 (mm), R em V6 (mm), duração do QRS em milissegundos.

Foram considerados os critérios de HVE utilizados no estudo *LIFE* (39). Duração do QRS X voltagem de Cornell (R em aVL + S em V3, com 6 mm adicionados nas mulheres: valores > 2440 mm.ms (para ambos os sexos). O Índice de Sokolow-Lyon (S em V1 + R em V5 ou V6): valores para HVE > 35 mm e o Índice de Cornell quando a soma da amplitude da onda R em aVL, com a amplitude onda S de V3 for maior que 28 mm em homens e 20 mm em mulheres (40).

### **Análise Estatística**

Foram consideradas duas séries de comparação, incluindo dois grupos com PA controlada e dois grupos de PA não controlada, os dois grupos diferenciados pela presença ou ausência de *time-rate* alterado.

O cálculo da amostra baseou-se na possível diferença na espessura septal entre os pacientes com *time-rate* normal ou alterado. A média do índice *time-rate* da amostra foi estimado para estabelecer o ponto de corte. Considerou-se valor normal < 0,482, estabelecendo-se 4 grupos de comparação: dois com PA controlada e dois com PA não controlada. Grupo 1: pacientes com índice *time-rate* normal e PA controlada); grupo 2 com índice *time-rate* alterado e PA controlada; grupo 3 com índice de variabilidade normal e PA descontrolada; grupo 4 indivíduos com índice *time-rate* alterado e PA descontrolada. Considerando-se um alfa de 5%, poder de 80% e que no grupo com PA a espessura septal seria em média de  $9 \pm 2$  mm estimou-se uma amostra de 90 pacientes para detectar uma diferença 15% na espessura septal (proporção de 1:1 de pacientes com *time-rate* normal e alterado).

Para pacientes com pressão não controlada estimou-se igual amostra de 90 pacientes considerando-se um valor septal médio de  $11 \pm 2$  mm.

Variáveis categóricas e contínuas foram comparadas com os testes Qui-quadrado de Pearson e t de Student, respectivamente. Modelos de regressão linear múltipla foram usados para avaliar a associação entre as variáveis ecocardiográficas e índice *time-rate* PAS nos grupos de comparação independentemente de fatores de confusão.

Todos os resultados foram apresentados como média e desvio padrão para as variáveis contínuas e como números absolutos e percentuais para as categóricas com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC). Valores de  $P < 0,05$  foram considerados significativos.

Os dados foram analisados utilizando-se o programa “Statistical Package for Social Science” (SPSS versão 17; SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).

## RESULTADOS

De um total de 560 pacientes avaliados, 447 (80%) foram efetivamente incluídos na análise (113 pacientes foram excluídos por falta de dados ecocardiográficos e/ou de índice *time-rate*). As características da amostra estão descritas na tabela 1, de acordo com os diferentes grupos. Houve uma predominância de mulheres brancas com sobrepeso, idade média de  $58 \pm 12$  anos, história freqüente de tabagismo e diabetes mellitus (43% e 32%, respectivamente). Índice *time-rate* alterado esteve presente em 44,7% do total da amostra. A maioria já estava em tratamento antihipertensivo (95%). Dessa forma, incluindo-se este índice de variabilidade da PAS-24h na avaliação de hipertensos com PA controlada e não controlada, seria possível reclassificar 29,2% e 51,6% como tendo maior risco cardiovascular nos respectivos grupos. As proporções dos pacientes classificados nos grupos 1, 2, 3 e 4 foram 22%, 9%, 33% e 36%, respectivamente (tabela 1). No grupo 4, em comparação ao grupo 3, os pacientes eram significativamente mais idosos, apresentavam valores médios mais elevados de pressão de pulso, PAS e PAD na MAPA-24h e apresentavam maior freqüência de história prévia de doença cardiovascular.

As diferenças nas medidas ecocardiográficas de HVE entre os grupos de comparação são mostradas na tabela 2. Houve diferença significativa entre o grupo 3 e 4 em relação às variáveis ecocardiográficas de hipertrofia ventricular esquerda, espessura septal e a massa ventricular esquerda corrigida pela altura<sup>2,7</sup> ou pela área de superfície corporal.

Em relação à disfunção diastólica, o tempo de desaceleração da onda “e” mostrou-se significativamente diferente nos grupos de hipertensos com índice *time-*

*rate* aumentado, tanto naqueles com PA controlada quanto nos que tinham PA não controlada (tabela 3).

As tabelas 4 e 5 mostram os modelos de regressão linear múltipla para avaliar a associação entre presença de *time-rate* alterado nos grupos de PA controlada e não controlada com variáveis de HVE (tabela 4) e função diastólica (tabela 5). Houve uma associação significativa após o controle de fatores de confusão da variabilidade da PAS-24h e do tempo de desaceleração da onda “e”.

## **DISCUSSÃO**

Os resultados deste estudo evidenciam que aproximadamente 45% dos hipertensos atendidos em ambulatório apresentaram um valor maior do índice *time-rate*. Dessa forma, incluindo-se este índice de variabilidade da PAS-24h na avaliação de hipertensos com PA controlada e não controlada, poderíamos reclassificar 29,2% e 51,6% dos pacientes, respectivamente, identificando grupos de maior risco cardiovascular. Os grupos com maior variabilidade da PAS-24h apresentaram maiores valores de massa VE/altura<sup>2,7</sup> e tempo de desaceleração da onda “e”. Além disso, identificamos uma associação positiva e independente do índice *time-rate* e parâmetros de função diastólica nos pacientes com PA controlada e não controlada.

Apesar de ser um método intermitente de aferição da PA, a MAPA-24h tem o potencial de fornecer informações mais acuradas sobre a variação pressórica ao longo do dia do que a aferição tradicional de consultório (42-48). Além disso, há um número crescente de evidências demonstrando que o aumento de curto prazo da variabilidade da PA sistólica obtida pelo índice *time-rate*, entre outros parâmetros, é

útil como preditor de dano em órgão-alvo e eventos cardiovasculares (5,6, 12-15, 48-53).

Zakopoulos e colaboradores, em estudo transversal com 539 indivíduos, demonstraram uma associação independente entre o índice “*time-rate*” e a espessura da carótida aferida por ecografia (5). Com o objetivo de estudar a associação entre variabilidade da pressão arterial sistólica estimada pelo o índice “*time-rate*” e um marcador de lesão macrovascular como o Índice Tornozelo-Braquial (ITB), nosso grupo realizou um estudo transversal, com 425 pacientes, dos quais 13,6% tinham ITB alterado (58 pacientes). Para os grupos ITB normal e anormal o índice “*time-rate*” foi:  $0,469 \pm 0,119$  mmHg/min e  $0,516 \pm 0,146$  mmHg/min ( $p=0,007$ ), respectivamente. No modelo de regressão logística, o “*time-rate*” foi associado com ITB, independentemente da idade (RR=6,9; 95% IC= 1,1-42,1; P=0,04). Diante desses resultados, concluímos que a variabilidade da PA sistólica na MAPA-24h, estimada pelo índice “*time-rate*”, associa-se inversamente com ITB, corroborando a idéia de que maior variabilidade de pressão arterial pode promover lesão em órgão-alvo independentemente da pressão arterial (6).

Numa coorte de pacientes normotensos, com suspeita de doença arterial coronariana, Manios E. et al avaliaram a associação entre a taxa de variação da PA definida através deste mesmo índice e a gravidade e topografia das lesões coronarianas. Os pacientes com doença arterial coronariana (n=123) apresentaram uma taxa de variação de pressão arterial sistólica significativamente mais elevada durante o dia em relação aos pacientes do grupo controle (n=39): um aumento de 0,1mmHg/min na taxa de variação da PA sistólica diurna correlacionou-se com um incremento de 4,935 no escore Gensini (IC 95% 2,432-7,438). Variações mais acentuadas PA podem produzir maior tensão na parede arterial e ter um papel

aditivo aos fatores de risco vasculares na gravidade das lesões coronarianas em mesmo em normotensos (15).

Com o objetivo de identificar diferenças fisiopatológicas entre eventos cerebrovasculares isquêmicos e hemorrágicos em relação ao índice *time-rate* na fase aguda e seu impacto sobre dano neurológico avaliado pela escala de Rankin modificada um ano após o evento índice, foi realizado um estudo de coorte na Grécia, que incluiu 109 pacientes admitidos no hospital com diagnóstico de AVC. O índice *time-rate* foi maior entre pacientes com aterosclerose de grandes artérias (0,692 mmHg / min; IC 95%: 0,627-0,757) em comparação com aqueles com comprometimento lacunar (0,609 mmHg / min; IC 95%: 0,579-0,640) ou de etiologia desconhecida (0,586 mmHg/min; IC 95%: 0,522-0,649). Além disso, os pacientes com maiores taxas de variação da pressão arterial sistólica de 24h foram mais propensos a ter um resultado negativo após um ano: cada aumento de 0,1 mmHg/min na taxa de variação PAS de 24 h foi associado com um aumento de 1,96 vezes na probabilidade de um resultado negativo (IC de 95%: 1,16-3,32) (48-50).

Embora os resultados de diferentes estudos mostrem que a variabilidade da pressão arterial pode fornecer informação prognóstica adicional para a prevenção primária, pois pode detectar risco cardiovascular significativo, as atuais diretrizes para hipertensão não recomendam qualquer índice de variabilidade derivado da 24h-MAPA na avaliação de pacientes hipertensos (16, 17). No entanto, as últimas diretrizes europeias enfatizam a importância da identificação de dano subclínico em órgãos-alvo na avaliação inicial de hipertensos através de procedimentos como medida da espessura íntima- média carotídea, ITB <0,9, HVE em ECG ou ecocardiograma, microalbuminúria e taxa de filtração glomerular (TFG) (16)



A função diastólica pode ser igualmente avaliada neste contexto, pois é um forte indicador prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática ou assintomática e está associada com maior risco de mortalidade. Na coorte realizada por Aljaroudi W et al, foram incluídos 1.065 pacientes ambulatoriais com fração de ejeção (FE)  $\geq$  55%. Durante o seguimento médio de 1 ano e 6 meses, a diminuição da FE e a piora da função diastólica foram independentemente associados com risco aumentado de mortalidade (hazard ratio=1,78; IC 95%: 1,10-2,85, p= 0,02; hazard ratio=1,78, IC 95%: 1,21-2,59, p=0,003, respectivamente) (54). Achados semelhantes foram encontrados na coorte de Halley et al, incluindo 36.261 pacientes ambulatoriais com função sistólica preservada (55). Além da disfunção diastólica constituir um preditor independente de mortalidade, também está associada com insuficiência cardíaca, conforme demonstrado na coorte *the Olmsted County Heart Function Study*, envolvendo 2042 participantes: disfunção diastólica foi associada com incidência de insuficiência cardíaca após ajuste para hipertensão arterial, diabetes mellitus e doença arterial coronariana (Hazard ratio=1,81, IC 95%: 1,01-3,48) (56).

Nosso estudo tem algumas limitações que devem ser destacadas. O delineamento transversal impede a relação de causalidade entre o aumento da variabilidade da pressão arterial e parâmetros ecocardiográficos. Além disso, foi avaliada a relação entre perfis de hipertensos e desfechos substitutos. No entanto, apesar de variáveis HVE e função diastólica serem consideradas desfechos substitutos, há uma associação evidente com desfechos primordiais (infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral e morte súbita), como demonstrado em diversos estudos (54-62).

Em conclusão, embora o uso do índice *time-rate* no atendimento inicial de hipertensos não parece fornecer informações adicionais para melhor estratificação de risco, considerando os parâmetros ecocardiográficos de HVE, poderia aumentar a capacidade de identificar aqueles com função diastólica alterada. Portanto, a inclusão do parâmetro de variabilidade da PAS-24h pode ajudar a identificar pacientes de maior risco entre aqueles com PA controlada e não controlada.

**Tabela 1 : Características da amostra**

	Total=447	Grupo 1 (n=97)	Grupo 2 (n=40)	P	Grupo 3 (n=150)	Grupo 4 (n=160)	P
Idade (anos)	58±12	53,7±11,1	55,5±12,5	0,39	58,0±11,9	60,8±11,3	0,04
Mulheres	300 (67,1%)	69 (71,1%)	31 (77,5%)	0,44	93 (62,0%)	107 (66,9%)	0,37
Branco	305 (68,2%)	66 (68%)	30 (75%)	0,42	98 (65,3%)	111 (69,4%)	0,45
Peso (Kg)	79,6±16,4	82,6±18,1	80,6±13,9	0,53	79,1±15,2	78,1±17,0	0,59
Cintura (cm)	103,6±44,7	101,1±13,4	101,7±11,8	0,82	108,8±74,9	100,5±13,2	0,17
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	30,5±5,5	31,3±6,2	31,2±5,4	0,93	30,0±4,5	30,2±6,0	0,77
Tabagismo	193 (43,2%)	45 (47,4%)	21 (53,8%)	0,50	64 (44,8%)	63(51,9%)	0,50
Diabetes Mellitus	143 (32,0%)	22 (22,9%)	8 (20%)	0,71	53 (35,6%)	60 (37,7%)	0,69
Doença Cardiovascular	110 (24,6%)	20 (20,6%)	10 (25%)	0,57	31 (20,7%)	49 (30,6%)	0,04
Escore de Framingham				0,43			0,13
Baixo	171 (38,3%)	59 (64,8%)	24 (66,7%)		49 (36,6%)	39 (27,5%)	
Intermediário	148 (33,1%)	27 (29,7%)	8 (22,2%)		47 (35,1%)	66 (46,5%)	
Creatinina (mg/dl)	0,94±0,3	0,92±0,3	0,85±0,2	0,21	0,96±0,2	0,96±0,3	0,90
Nº antihipertensivos	2,3±1,2	2,0±1,0	1,9±1,1	0,75	2,5±1,2	2,3±1,2	0,17
Anos de estudo	3,9±2,7	3,8±2,9	3,8±2,7	0,98	4,0±2,8	4,0±2,8	0,93
Colesterol total (mg/dl)	203,2±45,4	206,1±47,9	196,8±42,7	0,30	202,2±37,3	204,3±51,1	0,70
Colesterol HDL (mg/dl)	51,6±17,8	51,2±13,4	50,9±15,5	0,92	51,7±15,8	52,0±21,9	0,89
Colesterol LDL (mg/dl)	120,6±37,6	124,3±39,5	116,3±34,2	0,28	120,5±34,2	119,8±40,2	0,88
Triglicerídeos (mg/dl)	158,1±95,9	153,9±95,9	135,7±54,2	0,30	159,7±108,1	164,8±93,1	0,69
PAS-24h (mmHg)	137,0±17,6	123,8±9,9	126,7±9,7	0,12	137,5±14,8	147,0±18,6	<0,001
PAD-24h (mmHg)	80,8±12,6	75,0±8,2	75,6±7,2	0,71	81,3±11,8	85,3±14,7	0,01
PAS consultório (mmHg)	150,9±21,5	128,7±7,8	127,6±7,5	0,44	157,5±15,6	164,0±19,1	0,001
PAD consultório (mmHg)	86,2±12,3	78,7±6,6	78,0±6,2	0,57	88,2±12,4	90,8±12,9	0,07
Pressão de pulso	64,7±17,7	49,9±8,0	49,5±7,4	0,77	69,3±16,4	73,2±17,2	0,04
HVE Cornell	14,9±6,9	12,6±5,8	12,8±5,3	0,83	15,7±7,1	16,1±7,3	0,67
HVE Life	1844,8±882,5	1643,0±804,0	1689,2±743,5	0,77	1897,5±915,0	1957,8±914,6	0,60

\* IMC- índice de Massa Corporal \* PAS- Pressão Arterial Sistólica \* PAD- Pressão Arterial Diastólica \* HVE- Hipertrofia Ventricular Esquerda, Variáveis contínuas são expressos em média±desvio padrão e as categóricas como números absolutos e percentuais. Variáveis categóricas e contínuas foram comparadas com os testes Qui-quadrado de Pearson e t de Student, respectivamente.

**Grupo 1:** indivíduos com índice *time-rate* normal e PA controlada; **Grupo 2:** indivíduos com índice *time-rate* alterado ( $\leq 0,90$ ) e PA controlada;

**Grupo 3:** indivíduos com índice *time-rate* normal e PA não controlada (PAS  $\geq 140$  mmHg e/ou PAD  $\geq 90$  mmHg); **Grupo 4:** indivíduos com índice *time-rate* alterado e PA não controlada.

Valores de p <0,05 foram considerados significativos

**Tabela 2 : Medidas ecocardiográficas de Hipertrofia Ventricular Esquerda**

	Total=447	Grupo 1 (n=97)	Grupo 2 (n=40)	P	Grupo 3 (n=150)	Grupo 4 (n=160)	P
Atrio esquerdo (mm)	41,5±5,3	41,0±5,6	40,1±4,8	0,39	41,4±5,3	42,2±5,2	0,20
Septo (mm)	11,5±2,0	10,8 ±1,7	10,8±1,2	0,83	11,6±2,0	12,1±2,2	0,03
Fração ejeção (Teichholz-%)	67,7±8,5	68,7±9,4	69,5±5,6	0,60	67,3±8,6	66,9±8,5	0,69
massa VE/altura <sup>2,7</sup> (g/m <sup>2,7</sup> )	53,7±17,5	48,0±15,4	48,3±13,1	0,91	53,8±16,8	58,3±19,1	0,03
massa VE/altura (g/m)	121,3±40,6	109,7±37,7	108,1±29,3	0,81	122,2±39,3	130,6±43,4	0,07
massa VE/ASC(g/m <sup>2</sup> )	106,7±34,2	95,2±32,0	94,1±23,7	0,85	107,8±33,3	115,6±36,0	0,05
ERP (cm)	0,44±0,1	0,42±0,1	0,42±0,1	0,85	0,44±0,1	0,46±0,1	0,09

\* ASC-Área Superfície Corporal \* VE-Ventrículo Esquerdo \* ERP-Espessura Relativa da Parede

Dados são expressos em média±desvio padrão. **Grupo 1:** indivíduos com índice *time-rate* normal e PA controlada; **Grupo 2:** indivíduos com índice *time-rate* alto e PA controlada; **Grupo 3:** indivíduos com índice *time-rate* normal e PA não controlada (PAS ≥140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg); **Grupo 4:** indivíduos com índice *time-rate* aumentado e PA não controlada. Valores de p <0,05 foram considerados significativos

**Tabela 3 : Medidas ecocardiográficas de Função Diastólica**

	Total=447	Grupo 1 (n=97)	Grupo 2 (n=40)	P	Grupo 3 (n=150)	Grupo 4 (n=160)	P
Disfunção Diastólica	172 (38,5%)	28 (28,9%)	10 (25,6%)	0,70	67(44,7%)	67 (43,2%)	0,80
Onda e (m/s)	0,77±0,2	0,79±0,2	0,80±0,2	0,83	0,77±0,2	0,76±0,2	0,91
Onda a (m/s)	0,89±0,4	0,85±0,4	0,87±0,4	0,76	0,89±0,4	0,93±0,4	0,37
Tempo de desaceleração onda e (ms)	211,9±52,3	197,2±49,4	224,5±42,5	0,003	204,2±44,9	224,7±58,8	0,001
Razão onda e/a (m)	0,96±0,5	1,0±0,3	1,0±0,4	0,75	0,96±0,6	0,91±0,6	0,43
Onda e' (cm/s)	12,2±9,4	12,0±3,3	12,3±3,5	0,60	13,0±12,8	11,6±9,1	0,27
Onda a' (cm/s)	14,9±8,1	14,6±9,6	14,3±4,3	0,86	15,3±10,2	14,9±5,1	0,71
Razão e/e'	7,4±4,2	7,0±2,3	6,8±1,8	0,64	7,3±3,0	7,9±6,0	0,34

Variáveis contínuas são expressos em média±desvio padrão e as categóricas como números absolutos e percentuais.

**Grupo 1:** indivíduos com índice *time-rate* normal e PA controlada; **Grupo 2:** indivíduos com índice *time-rate* alto e PA controlada;

**Grupo 3:** indivíduos com índice *time-rate* normal e PA não controlada (PAS ≥140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg);

**Grupo 4:** indivíduos com índice *time-rate* alterado e PA não controlada. Valores de p <0,05 foram considerados significativos

**Tabela 4:** Modelo de regressão linear múltipla mostrando variáveis associadas com disfunção diastólica (tempo de desaceleração da onda “e”)

<b>Hipertensos-PA controlada</b>			
	<b>Beta</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
PAS 24h (mmHg)	-0,27±0,6	-2,54 – -0,15	0,02
PAD 24h (mmHg)	0,21±0,8	-0,22 – 2,85	0,09
Pressão Pulso (mmHg)	0,11±0,7	-0,63 – 2,04	0,30
Doença cardiovascular	-0,03±9,7	-23,02 – 15,44	0,70
Idade (anos)	0,18±0,4	0,03 – 1,53	0,04
Time-rate PAS ( <b>grupo 2</b> )	0,29±38,4	54,71 – 206,58	0,001
<b>Hipertensos-PA não controlada</b>			
	<b>Beta</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
PAS 24h (mmHg)	-0,05±0,3	-0,84 – 0,51	0,63
PAD 24h (mmHg)	0,06±0,5	-0,70 – 1,15	0,63
Pressão Pulso (mmHg)	0,10±0,2	-0,17 – 0,81	0,20
Doença cardiovascular	0,06±6,7	-6,16 – 20,42	0,29
Idade (anos)	0,22±0,3	0,37 – 1,62	0,002
Time-rate PAS ( <b>grupo 4</b> )	0,18±24,6	27,13 – 123,86	0,002

\*PAS- Pressão Arterial Sistólica \*PAD- Pressão Arterial Diastólica

**Grupo 2:** indivíduos com índice *time-rate* aumentado e PA controlada;

**Grupo 4:** indivíduos com índice *time-rate* aumentado e PA descontrolada. Valores de p <0,05 foram considerados significativos

**Tabela 5: Modelo de regressão linear múltipla mostrando variáveis associadas com HVE**  
**Hipertensos-PA controlada**

	Beta Septo	P	Beta massa VE altura <sup>2,7</sup>	P	Beta massa VE ASC	P
PAS 24h (mmHg)	0,14±0,02	0,29	0,39±0,2	0,002	0,29±0,4	0,02
PAD 24h (mmHg)	-0,04±0,03	0,79	-0,30±0,02	0,62	-0,11±0,5	0,39
Pressão Pulso (mmHg)	0,07±0,02	0,54	-0,03±0,2	0,79	0,12±0,4	0,26
Doença cardiovascular	-0,002±0,3	0,99	-0,06±2,9	0,48	-0,09±5,9	0,30
Idade (anos)	0,15±0,01	0,03	0,21±0,1	0,02	0,18±0,2	0,05
Time-rate PAS ( <b>grupo 2</b> )	0,02±1,3	0,86	-0,05±11,6	0,53	-0,03±23,3	0,69

**Hipertensos-PA não controlada**

	Beta Septo	P	Beta massa VE altura <sup>2,7</sup>	P	Beta massa VE ASC	P
PAS 24h (mmHg)	0,25±0,01	0,02	0,27±0,1	0,02	0,14±0,2	0,20
PAD 24h (mmHg)	0,07±0,02	0,57	-0,06±0,2	0,62	0,17±0,3	0,15
Pressão Pulso (mmHg)	-0,04±0,01	0,63	0,007±0,08	0,93	0,08±0,2	0,29
Doença cardiovascular	0,11±0,27	0,05	0,06±2,3	0,32	0,06±4,4	0,27
Idade (anos)	0,15±0,01	0,03	0,10±0,1	0,16	0,14±0,2	0,04
Time-rate PAS ( <b>grupo 4</b> )	0,04±0,98	0,47	0,08±8,4	0,20	0,05±16,0	0,41

\*PAS- Pressão Arterial Sistólica \*PAD- Pressão Arterial Diastólica \* ASC-Área Superfície Corporal \* VE-Ventículo Esquerdo

**Grupo 2:** indivíduos com índice *time-rate* aumentado e PA controlada;

**Grupo 4:** indivíduos com índice *time-rate* aumentado e PA descontrolada. Valores de p <0,05 foram considerados significativos

## REFERÊNCIAS

1. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *Am J Hypertens*. 2007; 20:154–61.
2. Sander D, Kukla C, Klingelhöfer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation*. 2000; 102:1536–41.
3. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama Study. *Hypertension*. 2000; 36:901–6.
4. Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, et al. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiovascular Events in Elderly Patients with Hypertension. *Hypertens Res*. 2005; 28: 1–7.
5. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, et al. Time Rate of Blood Pressure Variation is Associated with Increased Common Carotid Artery Intima-Media Thickness. *Hypertension*. 2005; 45:505-12.
6. Wittke, EI, Fuchs SC, Fuchs FD, Moreira LB, Ferlin E, Cicherele FT et al. Association between different measurements blood pressure by ABP monitoring and ankle-brachial index. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2010. 10:55.
7. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood



- pressure measurements in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2000; 18:847-54.
8. McGrath BP. Ambulatory blood pressure monitoring. *MJA*. 2002; 176:588-92.
  9. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory Blood Pressure and Mortality - A Population-Based Study. *Hypertension*. 2005; 45:499-504.
  10. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999; 282:539-46.
  11. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement in Predicting Mortality - The Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2005; 46:156-61.
  12. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory Blood Pressure and 10-Year Risk of Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality: The Ohasama Study. *Hypertension*. 2005; 45:240-5.
  13. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Spengos K, Manios E, Ikonomidis I, et al. Impact of the rate of blood pressure variation on left ventricular mass. *J Hypertens*. 2006; 24:2071-77.
  14. Manios E, Tsagalis G, Tsivgoulis G, Barlas G, Koroboki E, Michas F, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009; 27:2244-48.
  15. Manios E, Stamatelopoulos K, Tsivgoulis G, Barlas G, Koroboki E, Tsagalis G, et al. Time rate of blood pressure variation: a new factor associated with coronary atherosclerosis. *J Hypertens*. 2011; 29: 1109-14.

16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013; 31:1281–1357.
17. V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA V) e III Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA III). Sociedades Brasileiras de Cardiologia, Hipertensão e Nefrologia. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 97(3 Supl 3):1-24.
18. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, *et al.*, for the International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*. 2010; 55:1049-57.
19. Fuchs SC, Ferreira-da-silva AL, Moreira LB, Neyeloff JL, Fuchs FC, Gus M, et al. Efficacy of isolated home blood pressure monitoring for blood pressure control. *Journal of Hypertension*. 2012; (30):75-80.
20. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2013; 36(1): 67-74.
21. Bonilla PI, Sanchez EM, Peralta JL, Orquendo MI, Alcala FV, Dominguez AC. Validation of two systems of self-measurement of blood pressure, the OMRON HEM-705 CP and OMRON M1 (HEM 422C2-E) models. *Aten Primaria*. 2002; 30:22–28.
22. Sociedade Brasileira de Hipertensão. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(1 supl.1): 1-51.

23. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289:2560-72.
24. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in humans – a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure. *Hypertension*. 2005; 45:142–61.
25. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*. 1998; 97:1837-47.
26. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18:1440-63.
27. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24:277-313.

28. Troy BL, Pombo J, Rackley CE. Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. *Circulation*. 1972; 45:602-11.
29. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986; 57:450-8.
30. De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of Growth on Variability of Left Ventricular Mass: Assessment of Allometric Signals in Adults and Children and Their Capacity to Predict Cardiovascular Risk. *J Am Col Cardiol*. 1995; 25:1056- 62.
31. Foppa M, Duncan BB, Rohde LEP. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovascular Ultrasound*. 2005; 3:17.
32. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN. Relation of the left ventricular mass and geometry to morbidity an mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991; 114: 345-52.
33. Casale E, Paul N, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, et al. Value of echocardiography measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid vents in hypertensive men. *Ann Intern Med*. 1986; 105: 173-8.
34. Gilman G, Nelson TA, Hansen WH, Khandheria BK, Ommen SR. Diastolic function: a sonographer's approach to the essential echocardiographic measurements of left ventricular diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20(2):199-209.
35. Ogunyankin KO, Burggraf GW, Abiose AK, Malik PG. Validity of revised Doppler echocardiographic algorithms and composite clinical and angiographic

- data in diagnosis of diastolic dysfunction. *Echocardiography*. 2006; 23(10):817-28.
36. Park HS, Naik SD, Aronow WS, Visintainer PF, Das M, McClung JA, et al. Differences of lateral and septal mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol*. 2006; 98(7):970-2.
37. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30(2):474-80.
38. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiog*. 2009; 22(2):107-33.
39. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Niemenen MS, et al. Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy by Losartan Versus Atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*. 2003; 108:684-90.
40. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos (2009). *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93(3 supl.2):1-19.
41. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension*. 2000; 36:894 –900.
42. Khattar RS, Swales JD, Banfield A, Dore C, Senior R, Lahiri A. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation*. 1999; 100:1071-76.

43. Perloff O, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA*. 1983; 249:2792–8.
44. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M et al. Ambulatory blood pressure – an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 24:793-801.
45. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic Value of Ambulatory Blood-Pressure Recordings in Patients with Treated Hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 348:2407-15.
46. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic Value of Ambulatory and Home Blood Pressures Compared With Office Blood Pressure in the General Population - Follow-Up Results From the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) Study. *Circulation*. 2005; 111:1777-83.
47. Gus M. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement Hypertension. 2005; 46:e11-e12.
48. Zis P, Spengos K, Manios E, Vemmos K, Zis V, Dimopoulos MA and Zakopoulos N. Ambulatory blood pressure monitoring in acute stroke: the importance of time rate of blood pressure variation. *Blood Pressure Monitoring*. 2012; 17:220–22.
49. Zis P, Spengos K, Manios E, Zakopoulos N, Dimopoulos MA, Zis V. Differences of time rate of blood pressure variation between patients with ischemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 31 (Suppl 2):317.
50. Zis P, Vemmos K, Spengos K, Manios E, Zis V, Dimopoulos MA and Zakopoulos N. Ambulatory blood pressure monitoring in acute stroke:

- pathophysiology of the time rate of blood pressure variation and association with the 1-year outcome. *Blood Pressure Monitoring*. 2013; 18:94–100.
51. Parati G, Ochoa JE, Salvi P, Lombardi C, Bilo G. Prognostic Value of Blood Pressure Variability and Average Blood Pressure Levels in Patients With Hypertension and Diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36(2): S312-S324.
  52. Stamatelopoulos K, Manios E, Barlas G, Koroboki E, Zacharoulis A, Tsivgoulis G, et al. Time rate of blood pressure variation is superior to central hemodynamics as an associate of carotid intima–media thickness. *J Hypertens*. 2010; 21:51–58.
  53. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2001; 19:1981–1989.
  54. AlJaroudi W, Alraies MC, Halley C, Rodriguez L, Grimm RA, Thomas JD, et al. Impact of Progression of Diastolic Dysfunction on Mortality in Patients With Normal Ejection Fraction Circulation. 2012; 125:782-788.
  55. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality Rate in Patients With Diastolic Dysfunction and Normal Systolic Function. *Arch Intern Med*. 2011; 171(12):1082-87.
  56. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett Jr JC, et al. Progression of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Risk of Heart Failure. *JAMA*. 2011; 306(8):856-63.
  57. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990; 322(22):1561-6.

58. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(12): 2207-15.
59. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J.* 2001; 141:334-41.
60. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32:1454-9.
61. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, Gattobigio R, Borgioni C, Pearson TA, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation.* 2001; 104:2039-44.
62. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38:1829-35.



## 8. ARTIGO 2 EM INGLÊS

**Association between different blood pressure profiles based on the variability of 24-hour systolic blood pressure and echocardiographic parameters of left ventricular hypertrophy and diastolic function**

E.I. Wittke<sup>2</sup>, S.C. Fuchs<sup>1,2</sup>, L.B. Moreira<sup>1,2</sup>, M. Foppa<sup>1,2</sup>, F.D. Fuchs<sup>1,2</sup>, M. Gus<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> *Cardiology Service, Hypertension Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil*

<sup>2</sup> *Postgraduate Program in Health Sciences: Cardiology and Cardiovascular Sciences; Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil*

*Address for Correspondence:*

Dr. Estefania Inez Wittke

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

CEP: 90.035-903, Porto Alegre-RS, Brazil

Phone /FAX: + 5551-2101 8420

E-mail: wittke@ibest.com.br

## **Abstract**

**Introduction:** Several studies have shown that the variability of systolic blood pressure (SBP) measured with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (24h-ABPM) can be considered an independent risk factor for cardiovascular events.

**Objective:** Evaluate the association between different hypertensive profiles based on the evaluation of systolic blood pressure variability with echocardiographic variables of left ventricle diastolic function and left ventricular hypertrophy (LVH).

**Methods:** Cross-sectional study that selected hypertensive patients evaluated in a tertiary outpatient center. Selected patients were submitted to baseline evaluation that included laboratory tests, 24h-ABPM, electrocardiogram and transthoracic Doppler echocardiogram. The time-rate index was the blood pressure (BP) variability parameter used to assess a higher risk profile. Four groups, considering the BP control and 24h-systolic ABPM (24h-SBP) variability, were compared: controlled BP with and without increase variability, uncontrolled BP and with and without increase variability. Multiple linear regression models were used to control confounding factors.

**Results:** The analysis included 447 hypertensive patients: 67% women, 68% white, with an age average of  $58 \pm 12$  years, 43% with a smoking history and 32% with diabetes mellitus. An increased variability was detected in 44.7% of the sample. The inclusion of the time-rate index of 24-hour SBP in the evaluation of hypertensive subjects identified a distinct phenotype in 40 patients with controlled BP (29.2%) and 160 with uncontrolled BP (51.6%). In the multiple linear regression model the time-rate index was independently associated (controlled by 24-SBP, 24h diastolic blood pressure (DBP), pulse pressure, history of cardiovascular disease and age) with the

variable of diastolic function (deceleration time of e-wave) ( $p=0.001$  and  $p=0.002$ , respectively in controlled and uncontrolled hypertensive subjects).

**Conclusion:** Increased time-rate index of the 24-SBP, was found in approximately 45% of hypertensive outpatients, allowing the identification of 29.2% and 51.6% of patients with greater cardiovascular risk among those with controlled and uncontrolled blood pressure. This variability index of systolic blood pressure in the 24h-ABPM in evaluation hypertensive patients could improve the risk stratification, considering the echocardiographic parameter of diastolic function.

**Key words:** Hypertension, Ambulatory Blood Pressure Monitoring, Left Ventricular Hypertrophy, Diastolic Heart Failure.

## INTRODUCTION

The relationship between parameters of short-term blood pressure variability obtained through the 24h-ABPM and cardiovascular prognosis have been evaluated in different observational studies. The standard deviation of the mean of the blood pressure (1-3), the coefficient of variability (4) and the rate of BP variation in time denominated time-rate index (5,6), among others indexes (morning increase in BP (7-9) pressure load (10), arterial stiffness index (11,12) are variables obtained from 24h-ABPM that could be useful in evaluation of hypertensive patients. The time-rate index was positively associated with increased carotid thickness measured by ultrasound, increased left ventricular mass, worsening of renal function in hypertensive patients and coronary arteriosclerosis, even in normotensive subjects. Moreover, our group showed an inverse relationship with ankle-brachial index (ABI), which is used in the diagnosis of peripheral arterial occlusive disease (PAOD) and in cardiovascular risk stratification (12-15).

Despite the evidence about positive association between these parameters and cardiovascular risk, the guidelines do not yet recommend its inclusion in 24h-ABPM interpretation. The European guidelines for hypertension describes pressure variability among possible additional variables but do not include it in routine clinical use (16). The V Brazilian guidelines for ABPM emphasises that an appropriate evaluation of the variability is possible only through continuous recording of blood pressure (beat to beat), which is an invasive and unusual method of measuring blood pressure in 24 hours (Grade of Recommendation III – Evidence Level D) (17,18).

The initial clinical evaluation of hypertensive patients aims the correct diagnosis of arterial hypertension, identification of target organ damage and possible

secondary causes. The latest European guideline of arterial hypertension highlights the possibility of using complementary data to identify the target organ damage in asymptomatic patients (16). The use of short-term variability data obtained through 24h-ABPM has not yet been considered, despite the evidence of its association with cardiovascular disease outcomes.

In this study, we hypothesize that different profiles based on the measurement of short-term blood pressure variability obtained through 24h-ABPM can be established in the evaluation of hypertensive subjects. We also studied its association with echocardiographic variables of hypertrophy (LVH) and left ventricle diastolic function.

## **METHODS**

### **Design**

We conducted a cross-sectional study, with consecutive patients referred to the outpatient hypertension clinic of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA) and were evaluated to participate in the MONITOR study (19).

### **Participants**

The study included patients evaluated between May 2006 and November 2008, who met the following criteria: (1) history of arterial hypertension and aged between 18 and 80 years (2) no history or clinical evidence of acute or chronic diseases or serious complications related to hypertension in the last six months (coronary artery disease, decompensated heart failure, cerebrovascular disease, severe renal failure) (3) no signs or laboratory evidence of secondary arterial hypertension, (4) agreement to participate in the study and ability to provide the free and informed consent.

### **Variables**

All patients were submitted to an initial evaluation where clinical and demographic data were collected. Patients with a history of coronary angioplasty or coronary revascularization, carotid endarterectomy, acute myocardial infarction, angina, heart failure, cerebral vascular accident or transient ischemic attack, were considered as having cardiovascular disease. The presence of PAOD was defined as a history of intermittent claudication, or as vascular surgery (artery bypass), angioplasty or an inferior member amputation. Diabetes mellitus was defined as

fasting plasma glucose  $\geq 126$  mg / dl in a measurement, glycosylated hemoglobin  $\geq 6.5$  mg/dl or the use of antidiabetic medication (20). Were also included questions on education (years in school) and lifestyle (smoking).

The office blood pressure was measured by the oscillometric method using a semiautomatic digital devices validated and calibrated arm (OMRON HEM 705 CP, OMRON, Matsuzaka, Mie, Japan) (average of four measurements in two visits) (21). The cuffs were selected according to arm circumference and measurements performed following the standardized guidelines (22-24). Patients with controlled blood pressure, established target organ damage or severe hypertension ( $\geq 180/110$  mmHg) were classified in the first consultation. Uncontrolled blood pressure was considered when levels were  $\geq 140/90$  mm Hg after initial evaluation (22).

### **Ambulatory Blood Pressure Monitoring**

All individuals were submitted to 24h-ABPM in a normal working day. We used the equipment Spacelabs equipment, model: 90207 (Spacelabs Healthcare; Redmond, Washington, EUA). Readings were taken automatically at 15-minute intervals during the day (7:00 to 23:00) and 20 minutes in the evening (23:00 to 7:00) throughout the 24 hour period studied. Patients with less than 6 nocturnal and / or diurnal 18 (17) measurements were excluded from further analysis. Based on the results of the ABPM, the mean values of 24-hour systolic blood pressure (SBP) and diastolic (DBP) were calculated for each patient.

The time-rate index was the parameter to assess the 24h-SBP variability. It defined as the first derivative of the values of SBP by time. This index allows the calculation of the sum of angular coefficients from measurement to measurement and was calculated by the following formula (5):

$$R = |\bar{r}| = \frac{\sum_{i=1}^{N-1} |r_i|}{N-1}$$

Participants also underwent to laboratory examinations and were classified according to the Framingham Risk Score: high risk if (> 20%), intermediate risk (10% and 20%) and low risk (< 10%) to have coronary artery disease within 10 years (25).

### **Echocardiographic Variables**

The participants had transthoracic echocardiography with colour Doppler and tissue Doppler imaging (with Philips equipment, model Vivid 7), to measure echocardiographic variables which were evaluated in three repetitive measurements: systolic and diastolic diameters of the left ventricle, diameter of the left atrium, thickness septum and posterior wall. The internal diameters of the left atrium, left ventricle and the thickness of the septum and posterior wall were measured according to the recommendations of the American Society of Echocardiography, in a parasternal longitudinal cut (26, 27). All examinations were performed by the same examiner a cardiologist trained, who had no knowledge of the classificatory profile of the patients. Parameters of left ventricular hypertrophy, systolic and diastolic function were evaluated (26,27).

The left ventricular mass (LV mass) was calculated by the following formula (28-30):

$$\text{LV mass: } 0.8 (1.04 ([\text{LVIDD} + \text{PWTD} + \text{IVSTD}]^3 - [\text{LVIDD}]^3)) + 0,6 \text{ g}$$

Where: LVIDD = Left Ventricular Internal Diameter in Diastole

PWTD = Posterior Wall Thickness in Diastole

IVSTD = Interventricular Septum Thickness in Diastole



Height, weight, body mass index (BMI), body surface area (BSA), the height<sup>2.7</sup> were used to correct the LV mass (26, 29, 31).

The relative wall thickness (RWT) was also calculated (obtained by the formula bellow), which is considered increased when > 0.42. (26, 32, 33).

$$\text{RWT} = (2 \times \text{PWTD}) / \text{LVIDD}$$

RWT = relative wall thickness

PWTD = Posterior Wall Thickness in Diastole

LVIDD = Left Ventricular Internal Diameter in Diastole

The diastolic function was assessed by analysing the pattern of the mitral flow and tissue Doppler indexes. The measurement of mitral inflow the pulsed Doppler was obtained in the apical four-chamber plane, placing the sample volume at the end of the mitral valve leaflets in diastole. Analysis of the mitral flow pattern included: rapid ventricular filling wave velocity (E), wave velocity of atrial contraction (A), E/A ratio and deceleration time of E-wave (DT) (34,35). Parameters analyzed by tissue Doppler included: early diastolic myocardial velocity (E'), diastolic myocardial velocity after atrial contraction (A') and E'/A' ratio (36). To obtain the records of velocity on tissue Doppler, the volume sample was positioned near the mitral annulus in the lateral wall of the left ventricle (36, 37). Diastolic function was considered abnormal when lateral e'-wave < 10 and normal when ≥ 10 (38).

The systolic function measurements were evaluated by the calculation of the ejection fraction (EF) by the use of Teicholz formula from the linear measurements of the left ventricle cavity on the paraesternal longitudinal plane at the mitral valve chordae (26).

Teicholz formula  $FE = \frac{EDV - ESV}{EDV}$

Where: EDV = end-diastolic volume and ESV = end-systolic volume.

The ventricular volume was determined by the following formula:

$$V \text{ (ml)} = \frac{7 \times D^3}{2,4 + D}$$

Where: V = volume, D = diameter. The ejection fraction was calculated from the diastolic and systolic volume values when applying Teicholz formula (26).

The LVH was also assessed by electrocardiogram (ECG) by obtaining two measures of each electrocardiographic variable, taking into account the average for the calculation of the LVH indexes. The electrocardiographic tracing was assessed by the same cardiologist using the following measures: R in AVL (mm), S in V3 (mm), R in V5 (mm), R in V6 (mm), duration of QRS in milliseconds.

The LVH criteria used in the LIFE study (39) were taken into account. Duration of QRS x Cornell voltage, (R in aVL + S in V3), with 6 mm added to women: values > 2240 mm.ms (applied to both sexes). The Sokolow-Lyon index (S in V1 + R in V5 or V6): values for LVH > 35 mm and Cornell index when the sum of the R wave amplitude in aVL, with S wave amplitude in V3 is greater than 28 mm in men and 20 mm in women (40).

### **Statistical Analysis**

Two series of comparison were considered, including two groups with controlled BP and two groups of uncontrolled BP, both groups differentiated by the presence or absence of altered time-rate.

The calculation of the sample was based on the possible difference in septal thickness amongst patients with normal or altered time-rate. The mean of time-rate of whole sample was estimated to establish the cut-off point. It was taken into account the normal value  $< 0.482$  mmHg/min, establishing four comparison groups: two with controlled blood pressure and two with uncontrolled blood pressure. Group 1: patients with normal index time-rate and controlled blood pressure; group 2 with altered index time-rate and controlled blood pressure; group 3 with normal variability index and uncontrolled blood pressure; group 4 individuals with altered index time-rate and uncontrolled blood pressure. Considering alpha of 5%, power of 80% and that in the group with controlled BP the septal thickness would have an average of  $9 \pm 2$ mm, we estimated a sample of 90 patients to detect a difference of 15% in the septal thickness (ratio of 1:1 of patients with normal and altered time-rate). For patients with uncontrolled blood pressure, we also estimated a sample of 90 patients considering an average septal value of  $11 \pm 2$  mm.

Categorical and continuous variables were compared with Pearson's Chi-squared test and the Student's t-test respectively. Multiple linear regression models were used to evaluate the association between echocardiographic variables and time-rate index of systolic blood pressure in the comparison groups, independently from confounding factors.

All results were presented as mean and standard deviation for the continuous variables and as absolute numbers and percentages for the categorical variables with the respective confidence intervals (CI) of 95%. Values of  $P < 0.05$  were considered significant.

All data was analyzed using the *Statistical Package for Social Science* program (SPSS version 17; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)

## RESULTS

Of the 560 patients assessed, 447 (80%) were effectively included in the analysis (113 patients were excluded due to a lack of echocardiographic data and/or time-rate index). The characteristics of the sample are described in Table 1, according to the different groups. There was a predominance of overweighted white women with an average age of  $58 \pm 12$  years and frequent history of smoking and diabetes mellitus (43% and 32%, respectively). Most were already on antihypertensive treatment (95%). Altered time-rate index was present in 44.7% of the total sample. Thus, by including of this 24h-SBP variability index in the evaluation of hypertensive patients with controlled and non-controlled blood pressure, it would be possible to reclassify 29.2% and 51.6% as having higher cardiovascular risk in the respective groups.

The percentages of patients classified in groups 1, 2, 3 and 4 were 22%, 9%, 33% and 36%, respectively (Table 1). In group 4, when compared to group 3, the patients were significantly older, had higher mean values of pulse pressure, SBP and DBP on ABPM and had a higher frequency of previous history of cardiovascular disease.

The differences in echocardiographic measures of LVH between the comparison groups are shown in (Table 2). There was a significant difference between groups three and four in relation to echocardiographic variables of left ventricular hypertrophy, septal thickness and left ventricular mass corrected by height<sup>2.7</sup> or by body surface area. Regarding the diastolic function, the deceleration time of e-wave was significantly different in the groups of hypertensive patients with

increased time-rate index, both in those with controlled blood pressure and those with uncontrolled blood pressure (Table 3).

Tables 4 and 5 show the multiple linear regression models to assess the association between an altered time-rate in groups of controlled and uncontrolled blood pressure with LVH variables (Table 4) and diastolic function (Table 5). There was a significant association after controlling for confounders of the variability of 24h-SBP and deceleration time of e-wave.

## DISCUSSION

The results of this study showed that approximately 45% of hypertensive patients evaluated in the outpatient clinic presented a higher value of time-rate index. Thus, including this variability index of 24h-SBP in the evaluation of hypertensive patients with controlled and uncontrolled blood pressure, we could reclassify 29.2% and 51.6% of patients, respectively, identifying groups of higher cardiovascular risk. The groups with higher variability of 24h-SBP had higher values of LV mass/ height<sup>2,7</sup> and deceleration time e-wave. Furthermore, we identified a positive and independent association of the time-rate index and parameters of diastolic function in patients with controlled and the uncontrolled blood pressure.

Despite being an intermittent method of blood pressure measurement, 24h-ABPM has the potential to provide more accurate information about BP variation throughout the day than the traditional measurement in the medical office (41-47). Moreover, there is a growing number of evidence showing that the increase of short term variability of systolic blood pressure obtained by the time-rate index, among others parameters, is useful as predictor of target organ damage and cardiovascular events (5, 6, 12-15, 48-53).

Zakopoulos and colleagues, in a cross-sectional study with 539 individuals, demonstrated an independent association between the time- rate index and carotid thickness measured by ultrasound (5). With the aim of studying the association between this index and a marker of macrovascular damage such as the ankle-brachial index (ABI), our group conducted a cross-sectional study with 425 patients, of which 58 patients (13.6%) had altered ABI. For the normal and abnormal ABI groups, the time-rate index was  $0,469 \pm 0,119$  mmHg/min and  $0,516 \pm 0,146$

mmHg/min ( $p=0.007$ ), respectively. In the logistic regression model, the time-rate index was associated with ABI, regardless of age (RR=6.9; 95% IC=1.1-42.1;  $p=0.04$ ). Given these results, we concluded that the variability of systolic blood pressure on 24h-ABPM, estimated by the time-rate index, is associated inversely with ABI, enhancing the hypothesis that higher variability of blood pressure can cause target organ damage regardless of blood pressure (6).

In a cohort of normotensive patients, with the suspicion of coronary artery disease, Manios E. et al assessed the association between the rate of variation of blood pressure defined through the same index and the severity and topography of coronary lesions. The patients with coronary artery disease ( $n=123$ ) showed a rate of variation of systolic blood pressure significantly higher during the day compared to controlled group patients ( $n=39$ ): an increase of 0,1 mmHg/min in the rate of variation of daytime systolic blood pressure showed a correlation with an increase of 4.935 in the Gensini Score (IC 95% 2.432-7.438). More marked variations BP can produce greater tension in the arterial wall and to have an additive role of vascular risk factors on the severity of coronary lesions even in normotensive patients (15).

Aiming to identify pathophysiological differences between ischemic and hemorrhagic cerebrovascular events in relation to the time-rate index in the acute phase and its impact on neurologic damage assessed by the modified Rankin Scale (mRS), one year after the index event, a cohort study was conducted in Greece, which included 109 patients diagnosed with hemorrhagic cerebrovascular accident. The time-rate index was higher among patients with arteriosclerosis of the great arteries (0.692 mmHg/min; IC 95%: 0.627-0.757) in comparison with patients with lacunar complications (0.609 mmHg/min; IC 95%: 0.579-0.640) or unknown aetiology (0.586 mmHg/min; IC 95%: 0.522-0.649). Furthermore, the patients with higher

systolic blood pressure variation rates in 24 hours were more likely to suffer complications after one year: each increase of 0.1 mmHg/min in the systolic blood pressure variation rate in 24 hours was associated with a 1.96 times increase in the probability of a unfavourable outcome (IC of 95%: 1.16-3,32) (48-50).

Although the results of different studies showing that blood pressure variability can provide additional prognostic information for primary prevention, as it can detect significant cardiovascular risk, the current guidelines for hypertension, did not recommend any variability index derived from 24h-ABPM in the evaluation of hypertensive patients (16,17). Nonetheless, the latest European guidelines emphasises the importance of the subclinical damage identification in target organ in the initial assessment of hypertensive patients through procedures such as measurement of carotid intima-media thickness, ABI < 0.9, LVH in ECG or echocardiogram, microalbuminuria and glomerular filtration rate (GFR) (16).

The diastolic function can be equally assessed in this context, because it is a strong prognostic indicator in patients with symptomatic or asymptomatic cardiac insufficiency and is associated with higher mortality risk. In the cohort performed by Aljaroudi W et al, were included 1,065 outpatients with ejection fraction (EF)  $\geq$  55%. During the mean follow-up of 1 year and 6 months, decreased of EF and worsening of diastolic function were independently associated with increased risk of mortality (hazard ratio = 1.78, 95% CI: 1.10 to 2.85, p = 0.02, hazard ratio = 1.78, 95% CI: 1.21 to 2.59, p = 0.003, respectively) (54). Similar findings were observed in the cohort of Halley et al, including 36.261 outpatients with preserved systolic function (55). Besides the diastolic dysfunction be an independent predictor of mortality, is also associated with heart failure, as shown in the cohort Olmsted County Heart Function Study, involving 2042 participants: diastolic dysfunction was associated with



incidence of heart failure after adjustment for hypertension, diabetes mellitus and coronary artery disease (Hazard ratio = 1.81, 95% CI: 1.01 to 3.48) (56).

Our study has some limitations that deserve mention. The cross-sectional design precludes the relationship of causality between increased variability of BP and echocardiographic parameters. Furthermore, we assessed the relationship between hypertensive profiles and substitute outcomes. Nonetheless, even though LVH variables and diastolic function are considered substitute outcomes, there is an evident association with primordial outcomes (acute myocardial infarction, congestive cardiac insufficiency, cerebrovascular events and sudden death) as demonstrated in several studies (54-62).

In conclusion, although the use of the time-rate index in the initial assessment of hypertensive patients does not seem to provide additional information for better risk stratification considering LVH echocardiographic parameters, it could increase the capacity to identify those with altered diastolic function. Therefore, the inclusion of a parameter of 24h-SBP variability can help to identify higher risk patients among those with controlled or uncontrolled BP.

**Table 1 : Characteristics of the sample**

	Total=447	Group 1 (n=97)	Group 2 (n=40)	P	Group 3 (n=150)	Group 4 (n=160)	P
Age (years)	58±12	53.7±11.1	55.5±12.5	0.39	58.0±11.9	60.8±11.3	0.04
Women	300 (67.1%)	69 (71.1%)	31 (77.5%)	0.44	93 (62.0%)	107 (66.9%)	0.37
Whites	305 (68.2%)	66 (68%)	30 (75%)	0.42	98 (65.3%)	111 (69.4%)	0.45
Weight (Kg)	79.6±16.4	82.6±18.1	80.6±13.9	0.53	79.1±15.2	78.1±17.0	0.59
Waist (cm)	103.6±44.7	101.1±13.4	101.7±11.8	0.82	108.8±74.9	100.5±13.2	0.17
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	30.5±5.5	31.3±6.2	31.2±5.4	0.93	30.0±4.5	30.2±6.0	0.77
Smoking	193 (43.2%)	45 (47.4%)	21 (53.8%)	0.50	64 (44.8%)	63(51.9%)	0.50
Diabetes Mellitus	143 (32.0%)	22 (22.9%)	8 (20%)	0.71	53 (35.6%)	60 (37.7%)	0.69
Cardiovascular disease	110 (24.6%)	20 (20.6%)	10 (25%)	0.57	31 (20.7%)	49 (30.6%)	0.04
Score Framingham				0.43			0.13
Low	171 (38.3%)	59 (64.8%)	24 (66.7%)		49 (36.6%)	39 (27.5%)	
Intermediate	148 (33.1%)	27 (29.7%)	8 (22.2%)		47 (35.1%)	66 (46.5%)	
Creatinine (mg/dl)	0.94±0.3	0.92±0.3	0.85±0.2	0.21	0.96±0.2	0.96±0.3	0.90
No antihypertensive	2.3±1.2	2.0±1.0	1.9±1.1	0.75	2.5±1.2	2.3±1.2	0.17
Years of study	3.9±2.7	3.8±2.9	3.8±2.7	0.98	4.0±2.8	4.0±2.8	0.93
Total Cholesterol (mg/dl)	203.2±45.4	206.1±47.9	196.8±42.7	0.30	202.2±37.3	204.3±51.1	0.70
HDL Cholesterol (mg/dl)	51.6±17.8	51.2±13.4	50.9±15.5	0.92	51.7±15.8	52.0±21.9	0.89
LDL Cholesterol (mg/dl)	120.6±37.6	124.3±39.5	116.3±34.2	0.28	120.5±34.2	119.8±40.2	0.88
Triglycerides (mg/dl)	158.1±95.9	153.9±95.9	135.7±54.2	0.30	159.7±108.1	164.8±93.1	0.69
24-hour SBP (mmHg)	137.0±17.6	123.8±9.9	126.7±9.7	0.12	137.5±14.8	147.0±18.6	<0.001
24-hour DBP (mmHg)	80.8±12.6	75.0±8.2	75.6±7.2	0.71	81.3±11.8	85.3±14.7	0.01
Office SBP (mmHg)	150.9±21.5	128.7±7.8	127.6±7.5	0.44	157.5±15.6	164.0±19.1	0.001
Office DBP (mmHg)	86.2±12.3	78.7±6.6	78.0±6.2	0.57	88.2±12.4	90.8±12.9	0.07
Pulse pressure	64.7±17.7	49.9±8.0	49.5±7.4	0.77	69.3±16.4	73.2±17.2	0.04
LVH Cornel	14.9±6.9	12.6±5.8	12.8±5.3	0.83	15.7±7.1	16.1±7.3	0.67
LVH Life	1844.8±882.5	1643.0±804.0	1689.2±743.5	0.77	1897.5±915.0	1957.8±914.6	0.60

\* BMI- Body Mass Index SBP-Systolic Blood Pressure\* DBP-Diastolic Blood Pressure\*LVH-Left Ventricular Hypertrophy

Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation and categorical variables as absolute numbers and percentages.

Categorical and continuous variables were compared with chi-square tests and Student t Pearson, respectively.

Group 1: individuals with normal index time-rate and controlled BP, Group 2: individuals with altered index time-rate and controlled BP; Group 3: individuals with normal time-rate index and uncontrolled BP (SBP ≥ 140 mmHg and / or DBP ≥ 90 mmHg), Group 4: Individuals with altered index time-rate and uncontrolled BP.

Values of P < 0.05 were considered significant.

**Table 2: Echocardiographic Measurements of Left Ventricular Hypertrophy**

	Total=447	Group 1 (n=97)	Group 2 (n=40)	P	Group 3 (n=150)	Group 4 (n=160)	P
left atrium (mm)	41.5±5.3	41.0±5.6	40.1±4.8	0.39	41.4±5.3	42.2±5.2	0.20
septum (mm)	11.5±2.0	10.8 ±1.7	10.8±1.2	0.83	11.6±2.0	12.1±2.2	0.03
Ejection Fraction (Teichholz-%)	67.7±8.5	68.7±9.4	69.5±5.6	0.60	67.3±8.6	66.9±8.5	0.69
LV mass/height <sup>2.7</sup> (g/m <sup>2.7</sup> )	53.7±17.5	48.0±15.4	48.3±13.1	0.91	53.8±16.8	58.3±19.1	0.03
LV mass/height (g/m)	121.3±40.6	109.7±37.7	108.1±29.3	0.81	122.2±39.3	130.6±43.4	0.07
LV mass/BSA (g/m <sup>2</sup> )	106.7±34.2	95.2±32.0	94.1±23.7	0.85	107.8±33.3	115.6±36.0	0.05
RWT (cm)	0.44±0.1	0.42±0.1	0.42±0.1	0.85	0.44±0.1	0.46±0.1	0.09

\* LV- Left Ventricle \*BSA- Body Surface Area \* RWT- Relative Wall Thickness

Data are expressed as mean ± standard deviation. Group 1: individuals with normal index time-rate and controlled BP, Group 2: individuals with altered index time-rate and controlled BP; Group 3: individuals with normal time-rate index and uncontrolled BP (SBP ≥ 140 mmHg and / or DBP ≥ 90 mmHg), Group 4: Individuals with altered index time-rate and uncontrolled BP. Values of P < 0.05 were considered significant.

**Table 3: Echocardiographic measurements of Diastolic Function**

	Total=447	Group 1 (n=97)	Group 2 (n=40)	P	Group 3 (n=150)	Group 4 (n=160)	P
Diastolic Dysfunction	172 (38.5%)	28 (28.9%)	10 (25.6%)	0.70	67(44.7%)	67 (43.2%)	0.80
e-wave (m/s)	0.77±0.2	0.79±0.2	0.80±0.2	0.83	0.77±0.2	0.76±0.2	0.91
a-wave (m/s)	0.89±0.4	0.85±0.4	0.87±0.4	0.76	0.89±0.4	0.93±0.4	0.37
Deceleration time e-wave (ms)	211.9±52.3	197.2±49.4	224.5±42.5	0.003	204.2±44.9	224.7±58.8	0.001
e/a Ratio (m)	0.96±0.5	1.0±0.3	1.0±0.4	0.75	0.96±0.6	0.91±0.6	0.43
e'-wave (cm/s)	12.2±9.4	12.0±3.3	12.3±3.5	0.60	13.0±12.8	11.6±9.1	0.27
a'-wave (cm/s)	14.9±8.1	14.6±9.6	14.3±4.3	0.86	15.3±10.2	14.9±5.1	0.71
e/e' Ratio	7.4±4.2	7.0±2.3	6.8±1.8	0.64	7.3±3.0	7.9±6.0	0.34

Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation and categorical variables as absolute numbers and percentages.

Group 1: individuals with normal index time-rate and controlled BP,

Group 2: individuals with altered index time-rate and controlled BP; Group 3: individuals with normal

time-rate index and uncontrolled BP (SBP ≥ 140 mmHg and / or DBP ≥ 90 mmHg), Group 4: Individuals with altered index time-rate and uncontrolled BP. Values of P < 0.05 were considered significant.

**Table 4:** Multiple linear regression model showing variables associated with diastolic dysfunction (deceleration time e-wave)

<b>Hypertensive - controlled BP</b>			
	<b>Beta</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
24-hour SBP (mmHg)	-0.27±0.6	-2.54 – -0.15	0.02
24-hour DBP (mmHg)	0.21±0.8	-0.22 – 2.85	0.09
Pulse pressure (mmHg)	0.11±0.7	-0.63 – 2.04	0.30
Cardiovascular disease	-0.03±9.7	-23.02 – 15.44	0.70
Age (years)	0.18±0.4	0.03 – 1.53	0.04
Time-rate SBP (group 2)	0.29±38.4	54.71 – 206.58	0.001
<b>Hypertensive - no controlled BP</b>			
	<b>Beta</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
24-hour SBP (mmHg)	-0.05±0.3	-0.84 – 0.51	0.63
24-hour DBP (mmHg)	0.06±0.5	-0.70 – 1.15	0.63
Pulse pressure (mmHg)	0.10±0.2	-0.17 – 0.81	0.20
Cardiovascular disease	0.06±6.7	-6.16 – 20.42	0.29
Age (years)	0.22±0.3	0.37 – 1.62	0.002
Time-rate SBP (group 4)	0.18±24.6	27.13 – 123.86	0.002

\*SBP-Systolic Blood Pressure\* DBP-Diastolic Blood Pressure

Group 2: individuals with altered index time-rate and controlled BP;

Group 4: Individuals with altered index time-rate and uncontrolled BP. Values of P < 0.05 were considered significant.

**Table 5: Multiple linear regression model showing variables associated with LVH**  
**Hypertensive - controlled BP**

	Beta Septum	P	Beta LV mass/height <sup>2.7</sup>	P	Beta LV mass/BSA	P
24-hour SBP (mmHg)	0.14±0.02	0.29	0.39±0.2	0.002	0.29±0.4	0.02
24-hour DBP (mmHg)	-0.04±0.03	0.79	-0.30±0.02	0.62	-0.11±0.5	0.39
Pulse pressure (mmHg)	0.07±0.02	0.54	-0.03±0.2	0.79	0.12±0.4	0.26
Cardiovascular disease	-0.002±0.3	0.99	-0.06±2.9	0.48	-0.09±5.9	0.30
Age (years)	0.15±0.01	0.03	0.21±0.1	0.02	0.18±0.2	0.05
Time-rate SBP (group 2)	0.02±1.3	0.86	-0.05±11.6	0.53	-0.03±23.3	0.69

**Hypertensive - no controlled BP**

	Beta Septum	P	Beta LV mass/height <sup>2.7</sup>	P	Beta LV mass/BSA	P
24-hour SBP (mmHg)	0.25±0.01	0.02	0.27±0.1	0.02	0.14±0.2	0.20
24-hour DBP (mmHg)	0.07±0.02	0.57	-0.06±0.2	0.62	0.17±0.3	0.15
Pulse pressure (mmHg)	-0.04±0.01	0.63	0.007±0.08	0.93	0.08±0.2	0.29
Cardiovascular disease	0.11±0.27	0.05	0.06±2.3	0.32	0.06±4.4	0.27
Age (years)	0.15±0.01	0.03	0.10±0.1	0.16	0.14±0.2	0.04
Time-rate SBP (group 4)	0.04±0.98	0.47	0.08±8.4	0.20	0.05±16.0	0.41

\*SBP-Systolic Blood Pressure\* DBP-Diastolic Blood Pressure \* LV- Left Ventricle \*BSA- Body Surface Area

Group 2: individuals with altered index time-rate and controlled BP;

Group 4: Individuals with altered index time-rate and uncontrolled BP. Values of P < 0.05 were considered significant.

## REFERÊNCIAS

1. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *Am J Hypertens*. 2007; 20:154–61.
2. Sander D, Kukla C, Klingelhöfer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation*. 2000; 102:1536–41.
3. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama Study. *Hypertension*. 2000; 36:901–6.
4. Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, et al. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiovascular Events in Elderly Patients with Hypertension. *Hypertens Res*. 2005; 28: 1–7.
5. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, et al. Time Rate of Blood Pressure Variation is Associated with Increased Common Carotid Artery Intima-Media Thickness. *Hypertension*. 2005; 45:505-12.
6. Wittke, EI, Fuchs SC, Fuchs FD, Moreira LB, Ferlin E, Cicherele FT et al. Association between different measurements blood pressure by ABP monitoring and ankle-brachial index. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2010. 10:55.
7. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood

- pressure measurements in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2000; 18:847-54.
8. McGrath BP. Ambulatory blood pressure monitoring. *MJA*. 2002; 176:588-92.
  9. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory Blood Pressure and Mortality - A Population-Based Study. *Hypertension*. 2005; 45:499-504.
  10. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999; 282:539-46.
  11. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement in Predicting Mortality - The Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2005; 46:156-61.
  12. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory Blood Pressure and 10-Year Risk of Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality: The Ohasama Study. *Hypertension*. 2005; 45:240-5.
  13. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Spengos K, Manios E, Ikonomidis I, et al. Impact of the rate of blood pressure variation on left ventricular mass. *J Hypertens*. 2006; 24:2071-77.
  14. Manios E, Tsagalis G, Tsivgoulis G, Barlas G, Koroboki E, Michas F, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009; 27:2244-48.
  15. Manios E, Stamatelopoulos K, Tsivgoulis G, Barlas G, Koroboki E, Tsagalis G, et al. Time rate of blood pressure variation: a new factor associated with coronary atherosclerosis. *J Hypertens*. 2011; 29: 1109-14.



16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013; 31:1281–1357.
17. V Brazilian Guidelines for Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM V) and III Brazilian Guidelines for Home Blood Pressure Monitoring (HBPM III). Brazilian Society of Cardiology, Hypertension and Nephrology. *Arq Bras Cardiol*. 2011, 97 (3 Suppl 3) :1-24.
18. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, *et al.*, for the International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*. 2010; 55:1049-57.
19. Fuchs SC, Ferreira-da-silva AL, Moreira LB, Neyeloff JL, Fuchs FC, Gus M, et al. Efficacy of isolated home blood pressure monitoring for blood pressure control. *Journal of Hypertension*. 2012; (30):75-80.
20. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2013; 36(1): 67-74.
21. Bonilla PI, Sanchez EM, Peralta JL, Orquendo MI, Alcalá FV, Dominguez AC. Validation of two systems of self-measurement of blood pressure, the OMRON HEM-705 CP and OMRON M1 (HEM 422C2-E) models. *Aten Primaria*. 2002; 30:22–28.
22. Brazilian Society of Hypertension. VI Brazilian Guidelines on Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95 (supl.1 1): 1-51.

23. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289:2560-72.
24. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in humans – a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure. *Hypertension*. 2005; 45:142–61.
25. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*. 1998; 97:1837-47.
26. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18:1440-63.
27. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24:277-313.

28. Troy BL, Pombo J, Rackley CE. Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. *Circulation*. 1972; 45:602-11.
29. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986; 57:450-8.
30. De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of Growth on Variability of Left Ventricular Mass: Assessment of Allometric Signals in Adults and Children and Their Capacity to Predict Cardiovascular Risk. *J Am Col Cardiol*. 1995; 25:1056- 62.
31. Foppa M, Duncan BB, Rohde LEP. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? *Cardiovascular Ultrasound*. 2005; 3:17.
32. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN. Relation of the left ventricular mass and geometry to morbidity an mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991; 114: 345-52.
33. Casale E, Paul N, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, et al. Value of echocardiography measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid vents in hypertensive men. *Ann Intern Med*. 1986; 105: 173-8.
34. Gilman G, Nelson TA, Hansen WH, Khandheria BK, Ommen SR. Diastolic function: a sonographer's approach to the essential echocardiographic measurements of left ventricular diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20(2):199-209.
35. Ogunyankin KO, Burggraf GW, Abiose AK, Malik PG. Validity of revised Doppler echocardiographic algorithms and composite clinical and angiographic

- data in diagnosis of diastolic dysfunction. *Echocardiography*. 2006; 23(10):817-28.
36. Park HS, Naik SD, Aronow WS, Visintainer PF, Das M, McClung JA, et al. Differences of lateral and septal mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol*. 2006; 98(7):970-2.
37. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30(2):474-80.
38. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiog*. 2009; 22(2):107-33.
39. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy by Losartan Versus Atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation*. 2003; 108:684-90.
40. Brazilian Society of Cardiology. Guidelines of the Brazilian Cardiology Society for electrocardiographic analysis and issue reports (2009). *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93 (3 suppl.2) :1-19
41. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension*. 2000; 36:894 –900.
42. Khattar RS, Swales JD, Banfield A, Dore C, Senior R, Lahiri A. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation*. 1999; 100:1071-76.

43. Perloff O, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA*. 1983; 249:2792–8.
44. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M et al. Ambulatory blood pressure – an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 24:793-801.
45. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic Value of Ambulatory Blood-Pressure Recordings in Patients with Treated Hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 348:2407-15.
46. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic Value of Ambulatory and Home Blood Pressures Compared With Office Blood Pressure in the General Population - Follow-Up Results From the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) Study. *Circulation*. 2005; 111:1777-83.
47. Gus M. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement Hypertension. 2005; 46:e11-e12.
48. Zis P, Spengos K, Manios E, Vemmos K, Zis V, Dimopoulos MA and Zakopoulos N. Ambulatory blood pressure monitoring in acute stroke: the importance of time rate of blood pressure variation. *Blood Pressure Monitoring*. 2012; 17:220–22.
49. Zis P, Spengos K, Manios E, Zakopoulos N, Dimopoulos MA, Zis V. Differences of time rate of blood pressure variation between patients with ischemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 31 (Suppl 2):317.
50. Zis P, Vemmos K, Spengos K, Manios E, Zis V, Dimopoulos MA and Zakopoulos N. Ambulatory blood pressure monitoring in acute stroke:

- pathophysiology of the time rate of blood pressure variation and association with the 1-year outcome. *Blood Pressure Monitoring*. 2013; 18:94–100.
51. Parati G, Ochoa JE, Salvi P, Lombardi C, Bilo G. Prognostic Value of Blood Pressure Variability and Average Blood Pressure Levels in Patients With Hypertension and Diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36(2): S312-S324.
52. Stamatelopoulos K, Manios E, Barlas G, Koroboki E, Zacharoulis A, Tsivgoulis G, et al. Time rate of blood pressure variation is superior to central hemodynamics as an associate of carotid intima–media thickness. *J Hypertens*. 2010; 21:51–58.
53. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2001; 19:1981–1989.
54. AlJaroudi W, Alraies MC, Halley C, Rodriguez L, Grimm RA, Thomas JD, et al. Impact of Progression of Diastolic Dysfunction on Mortality in Patients With Normal Ejection Fraction Circulation. 2012; 125:782-788.
55. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality Rate in Patients With Diastolic Dysfunction and Normal Systolic Function. *Arch Intern Med*. 2011; 171(12):1082-87.
56. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett Jr JC, et al. Progression of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Risk of Heart Failure. *JAMA*. 2011; 306(8):856-63.
57. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990; 322(22):1561-6.

58. Drazner MH, Rame JE, Marino EK, Gottdiener JS, Kitzman DW, Gardin JM, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(12): 2207-15.
59. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J.* 2001; 141:334-41.
60. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32:1454-9.
61. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, Gattobigio R, Borgioni C, Pearson TA, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. *Circulation.* 2001; 104:2039-44.
62. Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E, Giovannini E, Lombardo M, et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38:1829-35.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) constitui um importante fator de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular e a adequada avaliação do hipertenso é um dos principais objetivos do atendimento clínico. Dessa forma, a estratificação de risco nestes pacientes foi o objeto de estudo da presente tese através de dois métodos diagnósticos: o ITB e a MAPA-24h.

Observamos que tanto o ITB quanto a avaliação da variabilidade pressórica na MAPA-24h, através do índice *time-rate* da PAS, permitiram uma reclassificação de risco numa parcela significativa de pacientes. A inclusão do ITB identificou um fenótipo diferenciado em 24 pacientes com PA controlada (17%) e 82 com PA descontrolada (26%). O índice *time-rate* aumentado, por sua vez, foi encontrado em aproximadamente 45% dos hipertensos avaliados ambulatorialmente, permitindo a identificação de 29,2% e 51,6% pacientes com maior risco cardiovascular entre aqueles com PA controlada e não controlada, respectivamente.

Além disso, conforme demonstrado em nossos resultados, incluir rotineiramente este índice de variabilidade da PAS da MAPA-24h no atendimento dos hipertensos pode melhorar a estratificação de risco, considerando-se principalmente o parâmetro ecocardiográfico de disfunção diastólica relaxamento alterado.

Embora as estratégias preventivas para pacientes de alto risco sejam bem definidas pelas atuais diretrizes, o desafio de predizer risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular entre os pacientes definidos com de risco intermediário permanece sendo um desafio. Nosso estudo abre a possibilidade de melhor avaliar



papel do ITB e da variabilidade pressórica na estratificação de hipertensos em estudos longitudinais com desfechos primordiais.

## ANEXOS

### ANEXO A

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre**

#### ENSAIO CLINICO RANDOMIZADO: ESTUDO MONITOR

#### TERMO DE CONSENTIMENTO

Nós gostaríamos de convidar você para participar de um estudo que estamos realizando. Todos os dias chegam aos hospitais e ambulatórios de Porto Alegre muitos pacientes para realizar avaliação e tratamento para pressão alta. No nosso ambulatório, todos os pacientes realizam três consultas para confirmar o diagnóstico de hipertensão, uma avaliação ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial) e exames laboratoriais com coleta de sangue (5 ml) para detectar doenças associadas à elevação de pressão. Além disso, os pacientes recebem recomendações sobre perda de peso, dieta e para fazer atividade física e, quando necessário, tratamento com medicamentos para controlar a hipertensão. Apesar das orientações e dos médicos prescreverem medicamentos para reduzir a pressão, por motivos diversos, o controle da pressão não é adequado em muitos casos.

Nós estamos interessados em acompanhar o tratamento dos pacientes para saber qual a melhor forma de controlar a hipertensão. Para isto estamos convidando os pacientes com pressão alta em uso de medicamentos para participarem do estudo. Na primeira etapa desse estudo, o paciente receberá o atendimento normalmente oferecido pelo médico no consultório e, além disso, fará uma avaliação e receberá outras orientações relacionadas ao controle da pressão alta. Todos os pacientes terão medido peso, altura, circunferência da cintura e farão os exames de rotina que o médico solicita durante a avaliação, retirando um pouco de sangue a mais (5 ml) para detectar a presença de uma substância (adiponectina) que pode ter relação com problemas cardiovasculares.

Além da monitorização ambulatorial da pressão de 24 horas, os pacientes realizarão a avaliação do tamanho e funcionamento do coração através de ecocardiografia, exame realizado em pacientes com pressão alta em investigação para doenças relacionadas à hipertensão. O exame não causa dor ou desconforto, permite visualizar o coração através do peito. Você também fará exame para verificar se a pressão arterial causou algum dano nas artérias e veias dos olhos. Isso é feito através de uma retinografia, que é uma fotografia dos seus olhos. A realização do índice tornozelo-braquial, outra medida de pressão, realizada no braço e na perna, permite verificar se as pressões são equivalentes. O conjunto de procedimentos permitirá verificar as repercussões da pressão arterial sobre o funcionamento de alguns órgãos do seu corpo.

Assim, se você preencher os critérios de inclusão e concordar em participar da segunda etapa do estudo, você será sorteado para participar de um de quatro grupos do estudo. O sorteio para participar significa que nem você nem o médico podem escolher o grupo.

Isso é necessário para o sucesso do estudo. No primeiro grupo os pacientes receberão orientação sobre o tratamento e voltarão em uma semana, 30 dias e 60 dias. No segundo grupo, além de receber as mesmas orientações, os pacientes serão treinados para medir a pressão com um aparelho automático, em casa. O paciente levará o aparelho para casa para medir a pressão duas vezes por dia, duas vezes de cada vez, por 60 dias. Ao final da primeira semana e ao final de 30 dias voltará ao hospital para verificar se fez as medidas conforme a orientação e, em 60 dias retomará ao ambulatório para a entrega do aparelho. No terceiro grupo, o paciente receberá adicionalmente quatro consultas com um farmacêutico para receber orientações sobre a medicação, retornando em 7 dias, 30 e 60 dias como nos outros grupos. O quarto grupo receberá o aparelho, conforme descrito acima, e fará as consultas com o farmacêutico.

O treinamento para usar o aparelho será feito pelo médico no mesmo dia da consulta e um familiar também poderá aprender. Os pacientes que participarem do estudo receberão atendimento e serão acompanhados no ambulatório de hipertensão deste hospital, da mesma maneira que são atendidos os demais pacientes. Todos os pacientes farão avaliação inicial com medida da pressão arterial através de monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas para continuar o diagnóstico de hipertensão arterial, com um aparelho que mede automaticamente a pressão, a cada 20 minutos durante o dia e 30 minutos durante a noite. Durante essas 24 horas o aparelho não pode ser retirado nem para tomar banho.

Se você decidir participar estará colaborando para que os médicos possam auxiliar o paciente a controlar a hipertensão. Assim, além dos resultados dessa pesquisa beneficiarem o seu tratamento, os médicos poderão orientar os demais pacientes a manter a pressão o mais próximo do normal.

Se você decidir não participar, você será atendido por seu médico da mesma maneira que os pacientes em geral são atendidos. Se você mudar de ideia durante o estudo e decidir não participar, não haverá problemas, mas você deverá comunicar alguém da pesquisa. Se você tiver alguma dúvida pode perguntar antes de se decidir.

Os pesquisadores responsáveis pelo estudo são: Prof. Flávio D. Fuchs, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Leila B. Moreira e Prof<sup>a</sup>. Dra. Sandra Costa Fuchs que poderão ser contatados pelos telefones 2101-8420 (Dr. Flávio), 2101-7695 (Dr<sup>a</sup>. Leila), 210 1-7621 (Dr<sup>a</sup>. Sandra).

O Senhor (a) concorda em participar?

Declaro que me foram dadas as informações descritas acima e que concordo em participar do estudo.

\_\_\_\_\_

Participante

\_\_\_\_\_

Pesquisador

Data: \_\_/\_\_/200\_\_

## ANEXO B

### Serviço de Cardiologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre ESTUDO MONITOR

---

#### FICHA DE AFERIÇÃO DO ÍNDICE TORNOZELO BRANQUIAL

1. Número |\_|\_|\_|\_|

2. Data |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/2008

3. Nome do entrevistado:

---

#### Medidas no braço:

4. Circunferência do braço (CB): |\_|\_|\_|, |\_|\_| cm  
5. Pressão branquial 1 (Branqui 1): |\_|\_|\_| mm Hg  
6. Pressão branquial 2 (Branqui 2): |\_|\_|\_| mm Hg

#### Medidas na perna direita:

7. Pressão no pedioso 1 (Pediod 1): |\_|\_|\_| mm Hg  
8. Pressão no pedioso 2 (Pediod 2): |\_|\_|\_| mm Hg  
9. Pressão tibial 1 (Tibiald 1): |\_|\_|\_| mm Hg  
10. Pressão no tibial 2: |\_|\_|\_| mm Hg

#### Medidas na perna esquerda:

11. Pressão no pedioso 1 (Pediod 1): |\_|\_|\_| mm Hg  
12. Pressão no pedioso 2 (Pediod 2): |\_|\_|\_| mm Hg  
13. Pressão tibial 1 (Tibiald 1): |\_|\_|\_| mm Hg  
14. Pressão no tibial 2: |\_|\_|\_| mm Hg

15. Aferidor: \_\_\_\_\_ |\_|\_|\_|