

ANA GARDENIA LIBERATO PONTE FARIAS

**Estudo da função endotelial em hipertensos com e sem
hipertrofia ventricular esquerda**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências
Programa de Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. José Antônio Franchini Ramires

SÃO PAULO
2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Farias, Ana Gardenia Liberato Ponte

Estudo da função endotelial em hipertensos com e sem hipertrofia ventricular
esquerda / Ana Gardenia Liberato Ponte Farias. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: José Antônio Franchini Ramires.

Descritores: 1.Hipertrofia ventricular esquerda 2.Endotélio vascular 3.Endotélio
4.Hipertensão 5.Pressão sanguínea 6.Ecocardiografia 7.Rigidez vascular

USP/FM/DBD-282/15

Dedicatória

À minha mãe Socorro, minha orientadora na universidade da vida, exemplo de caráter e determinação, pelo amor zeloso e preocupação infinita em me fazer feliz, e pelo orgulho de ser sua filha.

Ao meu pai Arnóbio, exemplo de bondade, pelo amor cuidadoso com nossa família.

Ao meu querido esposo, Roberto, companheiro incondicional em todos os momentos, pelo amor, pela paciência, pelo suporte e pelo estímulo em todo o processo da pós-graduação.

Às minhas filhas, Gabriela e Carolina, pela compreensão na redução do tempo de convívio diário, pela ajuda na confecção da tese e, principalmente, pelo imenso prazer de ser mãe.

Ao meu irmão e amigo, Arnóbio Filho, por ter me acolhido em sua residência em São Paulo no início desta caminhada, pelo apoio, pela cumplicidade e pela amizade de sempre, além de valiosa ajuda na conclusão da tese.

Aos meus sogros, José Lourenço e Valkíria, exemplos de família, por me receberem como filha.

Aos meus cunhados, José Lourenço Jr., Carmen, Isabel, Nivardo, Cristiane, Fernando e Ellen, pela amizade e pelo carinho com minhas filhas nos momentos em que estive ausente.

Agradecimentos

A Deus, que me ilumina e me protege a cada dia.

Ao professor Dr. José Antônio Franchini Ramires, pelo privilégio de ter ao meu lado um pesquisador de alto nível, cujo apoio, disponibilidade e valiosa orientação foram fundamentais ao longo desta jornada. Agradeço também pela sua dedicação na implementação do Doutorado Interinstitucional (DINTER) no Ceará, acreditando sempre na expansão da ciência.

Ao professor Dr. Ricardo Pereira e Silva, colaborador desta tese e meu chefe, pelo incentivo, apoio e confiança desde o primeiro momento do doutorado, contribuindo com sua grande experiência em etapas importantes deste projeto.

Ao professor Dr. José Wellington Oliveira Lima, exemplo de profissional sério, interessado e dedicado no rigor da análise estatística dos dados.

A Fátima Faria e ao Pedro Andrade, da empresa Politec, por disponibilizarem o EndoPAT, sem o qual esta pesquisa não teria sido possível, e pela prontidão no esclarecimento de informações técnicas.

Ao professor Dr. Mário Fritsch, por ter me recebido para treinamento da técnica na Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), estando sempre disponível para elucidar dúvidas.

À Dra. Luisa Brant, pesquisadora do ELSA-Brasil, com grande experiência com a PAT, pelos valiosos esclarecimentos prestados.

Ao Dr. Abreu, amigo e conselheiro, por partilhar com clareza e objetividade momentos importantes deste projeto.

Em nome dos Drs. Eduardo Arrais, Fátima Rosane e Lenise, agradeço aos colegas do DINTER, pela agradável convivência e pelo espírito de ajuda mútua.

Ao Dr. Ítalo Martins, que além da função de coordenador local do DINTER, assumiu com esmero a responsabilidade informal de colaborador de cada um dos doutorandos, desde a implantação até a conclusão deste projeto.

Em nome dos professores Dr. Wilson Mathias Jr. e Dra. Jeane Tsutsui, agradeço a todos dos profissionais do Setor de Ecocardiografia do INCOR-USP pelo apoio que recebi no início do doutorado.

Ao Professor Dr. Bruno Caramelli, pela oportunidade ímpar dada ao Ceará, na implantação do DINTER, e por todo o apoio dispensado nesta caminhada, juntamente do professor Dr. Ramires.

Agradeço a todos os professores da pós-graduação pelo incentivo e dedicação ao DINTER.

Em nome do Prof. Dr. Carlos Roberto Martins Rodrigues Sobrinho, agradeço o apoio dado ao DINTER pela Universidade Federal do Ceará (UFC), instituição da qual me orgulho de participar.

Agradeço à direção do Hospital de Messejana e aos seus funcionários, pela estrutura fornecida para realização do Programa Interinstitucional do Doutorado em Cardiologia.

Em nome das queridas enfermeiras Denize e Jeruza, agradeço a todas as enfermeiras do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC), pelo carinho com os pacientes e pela boa vontade em coletar os exames e destiná-los para processamento.

À querida Shirley Ximenes, por sua indispensável e incansável ajuda, desde a seleção dos pacientes até a reserva de sala para a realização das tonometrias.

Aos demais funcionários do Serviço de Cardiologia do HUWC, pela realização dos eletrocardiogramas e por todo o apoio que recebi; agradeço especialmente aos que aceitaram participar como pacientes-teste durante meu treinamento na técnica da PAT.

Ao pessoal do Laboratório Clínico do HUWC pela realização dos exames.

Aos colegas médicos que me encaminharam pacientes para o projeto.

À minha amiga Dra. Marcia Carneiro, por me substituir no Serviço de Ecocardiografia e por me estimular com seu brilhante exemplo.

Aos demais colegas do Setor de Ecocardiografia do HUWC, pela compreensão durante este período.

À professora Dra. Joana e à enfermeira Valéria pela realização dos exames de fundo de olho.

Agradeço a Angélica, Gláucia e Yoni, pela cordialidade, informação e apoio.

Agradeço a Neusa, Juliana e Tatiane, pelo apoio logístico e informações prestadas durante todos esses anos, sem os quais o DINTER no Ceará não teria sucesso.

À querida Maria José, suporte na minha residência, pela dedicação e carinho com minhas filhas.

Agradeço à Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, pelo apoio financeiro para realização do programa.

Agradeço especialmente aos pacientes do Serviço de Cardiologia do HUWC, pela confiança depositada neste projeto, inspirando a busca incessante do novo conhecimento, repercutindo em melhores avaliações e conduta médica.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *Lista of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

	LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	
	LISTA DE FIGURAS	
	LISTA DE TABELAS	
	LISTA DE QUADROS	
	RESUMO	
	ABSTRACT	
1	INTRODUÇÃO.....	01
1.1	Revisão Bibliográfica.....	05
1.1.1	Hipertrofia ventricular esquerda.....	05
1.1.2	Endotélio normal e na hipertensão arterial sistêmica.....	09
1.1.3	Tonometria arterial periférica.....	13
1.1.4	Massa ventricular, função endotelial e hipertensão arterial sistêmica.....	17
2	OBJETIVO.....	21
3	MÉTODOS.....	23
3.1	Desenho de estudo.....	24
3.2	População do estudo.....	24
3.3	Cálculo da amostra.....	24
3.4	Critérios de inclusão.....	25
3.5	Critérios de exclusão.....	25
3.6	Ética.....	26
3.7	Coleta dos dados.....	27
3.7.1	Delineamento do estudo.....	27
3.7.2	Avaliação clínica, eletrocardiográfica e coleta de exames laboratoriais.....	28
3.7.3	Exame ecocardiográfico.....	30
3.7.4	Estudo da função endotelial pela tonometria arterial periférica.....	32

3.8	Análise estatística.....	37
4	RESULTADOS.....	40
4.1	Características populacionais.....	42
4.2	Massa ventricular esquerda.....	44
4.3	Função vascular.....	45
4.4	Massa ventricular esquerda e função vascular.....	49
4.4.1	Massa ventricular esquerda e função vascular – análise considerando o uso de anti-hipertensivos.....	56
4.4.2	Presença de hipertrofia ventricular esquerda e função vascular.....	59
4.4.3	Presença de geometria ventricular alterada e função vascular.....	65
4.5	Variabilidade das medidas efetuadas para cálculo da massa ventricular esquerda.....	71
5	DISCUSSÃO.....	72
5.1	Considerações sobre a população estudada.....	73
5.2	Correlação entre massa ventricular esquerda e índices de função vascular no grupo total de hipertensos.....	73
5.2.1	Efeito da medicação anti-hipertensiva.....	77
5.2.2	Influência dos níveis pressóricos.....	78
5.3	Correlação entre presença de hipertrofia ventricular esquerda e índices de função vascular.....	80
5.4	Correlação entre presença de geometria ventricular esquerda alterada e índices de função vascular.....	80
5.5	Limitações.....	81
5.6	Considerações finais.....	83
6	CONCLUSÃO.....	85
7	ANEXOS.....	87
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92

Listas

Alx	Índice de aumento (<i>augmentation index</i>)
ASC	área de superfície corporal
BPA	amplitude média do pulso basal
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
DAC	doença arterial coronariana
DDVE	diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo medido no final da diástole
DINTER	Doutorado interinstitucional
DM	<i>diabetes mellitus</i>
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
EDHF	fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio (<i>endothelium-derived hyperpolarizing factor</i>)
EDRF	fator relaxante derivado do endotélio (<i>endothelium-derived relaxing factor</i>)
FMD	dilatação fluxo-mediada (<i>flow-mediated dilation</i>)
FRCV	fatores de risco cardiovascular
FUNCAP	Fundação Cearense de Apoio do Desenvolvimento Científico e Tecnológico
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HDL-c	lipoproteína de alta densidade-colesterol
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
HVE	hipertrofia ventricular esquerda
IMVE	índice de massa do ventrículo esquerdo
IMC	índice de massa corporal
LDL-c	lipoproteína de baixa densidade-colesterol
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
MVE	massa do ventrículo esquerdo
NO	óxido nítrico
ns	não significante
P1	pico sistólico precoce
P2	pico sistólico tardio
PA	pressão arterial
PAT	tonometria arterial periférica

PAT-AIx	índice de aumento derivado da onda de pulso obtido pela tonometria arterial periférica
PP	espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo, medida no final da diástole
RHI	índice de hiperemia reativa
RNM	ressonância nuclear magnética
UECE	Universidade Estadual do Ceará
UFC	Universidade Federal do Ceará
USP	Universidade de São Paulo
VE	ventrículo esquerdo
VOP-CF	velocidade da onda de pulso carótida-femoral

cm	centímetro
°C	grau Celsius
dL	decilitro
g	grama
g/m ²	grama por metro quadrado
g/m ^{2,7}	grama por metro quadrado elevado à potência 2,7
kg	quilograma
kg/m ²	quilograma por metro quadrado
ln	logaritmo natural
MHz	MegaHertz
m	metro
mg	miligrama
mL	mililitro
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
s	segundo
%	porcentagem
±	mais ou menos
<	menor que
>	maior que
≤	menor ou igual a
≥	maior ou igual a

Figura 1	Fluxograma do estudo.....	28
Figura 2	Representação esquemática da gravação do sinal obtido pela tonometria arterial periférica.....	35
Figura 3	Tonometria arterial periférica (PAT) - onda de pulso.....	37
Figura 4	Correlação entre amplitude de pulso basal (BPA) e índice de massa ventricular esquerda (IMVE, $g/m^{2,7}$).....	50
Figura 5	Correlação entre índice de aumento derivado da onda de pulso obtido pela tonometria arterial periférica (PAT-Alx) e índice de massa ventricular esquerda (IMVE, $g/m^{2,7}$).....	50
Figura 6	Correlação entre o índice de hiperemia reativa (RHI) obtido pela tonometria arterial periférica e índice de massa ventricular esquerda (IMVE, $g/m^{2,7}$).....	51
Figura 7	Correlação entre PAT <i>ratio</i> e índice de massa ventricular esquerda (IMVE, $g/m^{2,7}$).....	51

Tabela 1	Características clínicas do grupo total de pacientes.....	43
Tabela 2	Características laboratoriais do grupo total de pacientes..	44
Tabela 3	Parâmetros ecocardiográficos no grupo total de pacientes.....	45
Tabela 4	Características da função vascular do grupo total de pacientes.....	46
Tabela 5	Índices de função vascular de acordo com níveis pressóricos no dia da tonometria arterial periférica na população total do estudo.....	47
Tabela 6	Níveis pressóricos e valores da função endotelial na população total do estudo.....	49
Tabela 7	Regressão linear das medidas de massa ventricular esquerda pelas medidas de função vascular no grupo total de hipertensos.....	52
Tabela 8	Valores dos coeficientes de regressão da massa ventricular esquerda pelo índice de hiperemia reativa (RHI), ajustados para potenciais variáveis confundidoras..	54
Tabela 9	Valores dos coeficientes de regressão da massa ventricular esquerda pelo PAT <i>ratio</i> , ajustados para potenciais variáveis confundidoras.....	54
Tabela 10	Valores dos coeficientes de regressão do índice de massa ventricular esquerda (IMVE, em $g/m^{2,7}$) pelo índice de hiperemia reativa (RHI), ajustados para potenciais variáveis confundidoras.....	55
Tabela 11	Valores dos coeficientes de regressão do índice de massa ventricular esquerda (IMVE, em $g/m^{2,7}$) pelo PAT <i>ratio</i> , ajustados para potenciais variáveis confundidoras.....	56
Tabela 12	Comportamento das medidas de massa e de função vascular, de acordo com o uso de anti-hipertensivo no grupo total de hipertensos.....	57
Tabela 13	Regressão linear das medidas de massa ventricular esquerda pelas medidas de função vascular em	59

	hipertensos sem medicação anti-hipertensiva.....	
Tabela 14	Características clínicas dos pacientes com e sem hipertrofia ventricular esquerda, definida pelo índice de massa ventricular esquerda em $\text{g/m}^{2,7}$	60
Tabela 15	Características laboratoriais dos pacientes com e sem hipertrofia ventricular esquerda, definida pelo índice de massa ventricular esquerda em $\text{g/m}^{2,7}$	61
Tabela 16	Parâmetros ecocardiográficos dos pacientes com e sem hipertrofia ventricular esquerda, definida pelo índice de massa ventricular esquerda em $\text{g/m}^{2,7}$	62
Tabela 17	Medidas de função vascular dos pacientes com e sem hipertrofia ventricular esquerda, definida pelo índice de massa ventricular esquerda em $\text{g/m}^{2,7}$	63
Tabela 18	Distribuição dos pacientes pela presença de disfunção endotelial e uso de anti-hipertensivo, em função da presença de hipertrofia ventricular esquerda, definida pelo índice de massa do ventrículo esquerdo em $\text{g/m}^{2,7}$	64
Tabela 19	Regressão linear da presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), definida pelo índice de massa do ventrículo esquerdo em $\text{g/m}^{2,7}$, pelas medidas de função vascular.....	65
Tabela 20	Características clínicas dos pacientes de acordo com a geometria ventricular esquerda	66
Tabela 21	Características laboratoriais dos pacientes conforme a geometria ventricular esquerda.....	67
Tabela 22	Parâmetros ecocardiográficos dos pacientes segundo a geometria ventricular esquerda.....	68
Tabela 23	Medidas de função vascular dos pacientes conforme a geometria ventricular esquerda.....	69
Tabela 24	Regressão linear da presença de geometria ventricular esquerda alterada pelas medidas de função vascular.....	69

Tabela 25	Distribuição dos pacientes pela presença de disfunção endotelial e uso de anti-hipertensivo em função da geometria ventricular esquerda	70
Tabela 26	Medidas ecocardiográficas aferidas por um mesmo observador e respectivos coeficientes de correlação intraclasse.....	71

Quadro 1	Comparação entre os índices de hiperemia reativa obtidos através da tonometria arterial periférica (PAT).....	36
-----------------	---	----

Resumo

Farias AGLP. Estudo da função endotelial em hipertensos com e sem hipertrofia ventricular esquerda [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: O aumento da massa ventricular esquerda e a disfunção endotelial são importantes fatores de risco cardiovascular em hipertensos e normotensos. Estudos investigando a associação entre massa ventricular esquerda e disfunção endotelial, utilizando diversas metodologias, são contraditórios. A tonometria arterial periférica (PAT) é um método não invasivo, validado e reproduzível que permite analisar simultaneamente além da função endotelial, outros aspectos da função vascular, como a amplitude de pulso basal (BPA), que reflete o tônus vascular basal, e a contribuição da reflexão da onda de pulso (PAT-AIx). Estas características podem colaborar para a compreensão da associação entre massa ventricular esquerda e função endotelial em hipertensos.

Objetivo: Analisar a correlação entre a função endotelial, obtida pela PAT, e a massa ventricular esquerda, em pacientes com hipertensão arterial sistêmica, com e sem hipertrofia ventricular esquerda (HVE).

Métodos: Em estudo transversal, foi avaliada a associação entre massa ventricular esquerda e função endotelial em 46 pacientes hipertensos ambulatoriais do Hospital da Universidade Federal do Ceará, com idade de 40 a 60 anos e pressão arterial menor que 180/110mmHg, sem outros FRCV. Todos os pacientes realizaram avaliação clínica e laboratorial, ecocardiograma e PAT. HVE foi definida como índice de massa ventricular esquerda (IMVE) > 48 g/m^{2,7} para homens e > 44 g/m^{2,7} para mulheres. Através da PAT, foram medidos o índice de hiperemia reativa (RHI), a razão PAT (PAT *ratio*), o PAT-AIx e a BPA. Correlação entre variáveis contínuas foi estimada através do Coeficiente de Correlação de Pearson ou Spearman. Comparações de distribuições de variáveis contínuas foram realizadas através do Teste t Student ou do Teste da Soma dos Postos de Mann-Whitney. Proporções foram comparadas através do Teste Exato de Fisher. Resultados de comparações foram considerados significativamente diferentes quando o valor-p foi < 0,05. A

associação entre massa ventricular esquerda e função endotelial foi avaliada através de regressão linear ou regressão logística.

Resultados: Houve correlação significativa do IMVE ($\text{g}/\text{m}^{2,7}$) com PAT-Alx ($r=0,304$; $p=0,043$), com RHI ($r=0,321$; $p=0,046$) e com PAT *ratio* ($r=0,347$; $p=0,03$). Esta associação foi independente de confundidores. Dezoito pacientes (39,1%) apresentavam HVE. Dentre os índices de função vascular, apenas a PAT-Alx diferiu entre os pacientes com e sem HVE ($p=0,025$), sendo os maiores valores encontrados no grupo com HVE. A presença de HVE foi associada ao PAT-Alx (razão de chances= 2,804 [1,29]; $p=0,025$), mas não foi associada com os demais índices de função vascular, independente de confundidores. Onze pacientes (23,9%) não usavam anti-hipertensivos; neste grupo, o IMVE ($\text{g}/\text{m}^{2,7}$) foi associado ao RHI (coef=10,64 [3,11]; $p=0,009$) e ao PAT *ratio* (coef=22,85 [7,29]; $p=0,014$).

Conclusão: Em hipertensos de grau leve a moderado, o índice de massa ventricular esquerda ($\text{g}/\text{m}^{2,7}$) tem correlação positiva com a função endotelial digital e com o PAT-Alx. A associação independe do uso de anti-hipertensivos e dos níveis pressóricos.

Descritores: hipertrofia ventricular esquerda; endotélio vascular; endotélio; hipertensão; pressão sanguínea; ecocardiografia; rigidez vascular.

Abstract

Farias AGLP. Study of endothelial function in hypertensive with and without left ventricular hypertrophy [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

Background: Increased left ventricular mass and endothelial dysfunction are important cardiovascular risk factors in hypertensive and normotensive. Studies investigating the association between left ventricular mass and endothelial dysfunction, using different methodologies, are contradictory. Peripheral arterial tonometry (PAT) is a noninvasive, reproducible and validated method which allows simultaneously analyze endothelial function in addition other aspects of vascular function, as the basal pulse amplitude (BPA), which reflects the basal vascular tone, and contribution of the pulse wave reflection (PAT-Alx). These characteristics may contribute to the understanding of the association between endothelial function and left ventricular mass in hypertensive.

Objective: To analyze the correlation between endothelial function obtained with the PAT in patients with hypertension, with and without left ventricular hypertrophy (LVH).

Methods: In a cross-sectional study, we evaluated the association between endothelial function and left ventricular mass in 46 outpatient hypertensive patients of the Walter Cantídio University Hospital, Federal University of Ceara, Brazil, aged 40-60 years and blood pressure under 180 / 110mmHg, no other CVRF. All patients underwent clinical and laboratory evaluation, echocardiography and PAT. LVH was defined as left ventricular mass index (LVMI) $> 48 \text{ g} / \text{m}^{2.7}$ for men and $> 44 \text{ g} / \text{m}^{2.7}$ for women. By PAT, were measured reactive hyperemia index (RHI), the PAT ratio, the PAT-Alx and the BPA. Correlation between continuous variables was estimated using the Pearson or Spearman correlation coefficient. Student's t-tests or Wilcoxon's rank sum test (Mann-Whitney) were used to examine differences between the groups in normally distributed or not-normally-distributed continuous variables, respectively. Fisher exact test was used to examine the difference in proportions. A p value < 0.05 was considered statistically significant. Linear regression and logistic regression analysis were used to evaluate the association between left ventricular mass and endothelial function.

Results: LVMI ($\text{g} / \text{m}^{2.7}$) was positively associated with PAT-AIx ($r = 0.304$; $p = 0.043$), with RHI ($r = 0.321$; $p = 0.046$) and PAT ratio ($r = 0.347$; $p = 0.03$). This association was independent of confounders. Eighteen patients (39.1%) had LVH. Among the indices of vascular function, only the PAT-AIx differed between patients with and without LVH ($p = 0.025$), with higher values found in the group with LVH. The presence of LVH was associated with PAT-AIx (odds ratio = 2.804 (1.29); $p = 0.025$), but was not associated with other indices of vascular function, independent of confounders. Eleven patients (23.9%) did not use antihypertensive medication; in this group, LVMI ($\text{g} / \text{m}^{2.7}$) was associated with RHI (β coefficient (se) = 10.64 (3.11); $p = 0.009$) and the PAT ratio (β coefficient (se) = 22.85 (7.29); $p = 0.014$).

Conclusion: In mild to moderate systemic hypertension, left ventricular mass index ($\text{g} / \text{m}^{2.7}$) has positive correlation with digital endothelial function and the PAT-AIx. The association is independent of the use of antihypertensive medication and blood pressure levels.

Descriptors: hypertrophy, left ventricular; endothelium, vascular; endothelium; hypertension; blood pressure; echocardiography; vascular stiffness.

1. Introdução

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA).¹ Sua importância confirma-se pela frequente associação a alterações morfofuncionais dos órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com conseqüente aumento do risco de eventos cardiovasculares.²

A HAS tem alta prevalência no Brasil, variando de 30 a 75%, de acordo com faixa etária.^{3,4} Nos Estados Unidos, sua prevalência é de aproximadamente 30% na população adulta e, nos países europeus, varia de 30 a 45%.⁴

A HAS é um grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo, contribuindo para a grande morbidade e mortalidade cardiovascular, e, conseqüentemente, é uma das causas de maior redução da expectativa e da qualidade de vida dos indivíduos.⁴

A mortalidade por doença cardiovascular aumenta progressivamente com a elevação da PA a partir de 115/75 mmHg de forma linear, contínua e independente.⁵ Apesar de ter havido redução significativa dessa mortalidade nos últimos anos, ela ainda permanece como a principal causa de morte no Brasil. Entre os anos de 1996 e 2007, a mortalidade por doença cardíaca isquêmica e cerebrovascular diminuiu 26 e 32%, respectivamente. No entanto, a mortalidade por doença cardíaca hipertensiva cresceu 11%, fazendo aumentar para 13% o total de mortes atribuíveis a doenças cardiovasculares em 2007.⁶

A HAS é a mais comum causa de sobrecarga pressórica ao ventrículo esquerdo (VE), desenvolvendo sua complicação mais comum: a hipertrofia ventricular esquerda (HVE). O aumento da massa ventricular esquerda (MVE) é sinal de pior prognóstico e, também, considerado um fator de risco

independente para doença cardiovascular, tanto na população geral^{7,8} como em hipertensos⁹.

Várias alterações clínicas e fisiopatológicas têm sido analisadas para explicar a associação entre HVE e o aumento do risco cardiovascular,^{10,11} dentre elas, a disfunção endotelial.

As células endoteliais têm importante papel na regulação da estrutura e do tônus vascular em humanos, e a disfunção do endotélio vascular está implicada na fisiopatologia de várias doenças cardiovasculares como, por exemplo, a hipertensão essencial.^{12,13} A regulação do tônus vascular é mediada por fatores constritores e relaxantes, dentre estes últimos, o óxido nítrico (NO) endotelial é o mais importante. Estudos experimentais indicam que a inibição ou a deficiência da enzima responsável pela síntese do NO é relacionada com a indução de HVE independente dos níveis de HAS.^{14, 15}

A função endotelial pode ser avaliada por meio de vários métodos invasivos e não invasivos, em diferentes leitos vasculares e em resposta a estímulos diversos, mostrando inadequada resposta vasodilatadora em hipertensos quando comparados a normotensos.^{12, 16-19}

Até o momento, a dilatação fluxo-mediada (FMD, *flow-mediated dilation*) da artéria braquial é o método mais comumente realizado e uma técnica validada para a avaliação não invasiva da função endotelial. No entanto, o custo do equipamento associado à necessidade de longo treinamento para execução e interpretação do método^{20, 21} motivam a pesquisa de outros métodos de avaliação não invasiva da função endotelial.

A tonometria arterial periférica (PAT) é um novo método não invasivo usado para avaliar a função endotelial, medindo variações na amplitude da

onda de pulso digital em resposta à hiperemia reativa.^{22, 23} A PAT avalia também outras medidas de função vascular: a amplitude do pulso basal (BPA) e a reflexão da onda de pulso (PAT-AIx).^{24, 25} Com a vantagem de ser independente do examinador, a PAT é uma metodologia validada²³, reprodutível,²⁶ associada a fatores de risco cardiovascular (FRCV)²⁷ e à ocorrência de eventos cardiovasculares²⁸ em diversos estudos, além de ter sido usada para avaliar melhora da função endotelial após intervenções clínicas.²⁹

Embora existam evidências da associação entre disfunção endotelial e MVE, essa associação é limitada e mostra resultados conflitantes.³⁰⁻³⁵ Em hipertensos, o grau de alteração na vasodilatação endotélio-dependente pode diferir, de acordo com o leito vascular estudado.^{30, 33, 36} A heterogeneidade dessas respostas pode explicar achados contraditórios entre os grupos de pesquisa.

Até o momento, não há relato na literatura de estudo que avalie a relação entre MVE e função endotelial pela PAT. Considerando que a PAT é um método não invasivo, reprodutível, validado e de fácil execução, objetivamos estudar a função endotelial pela PAT em hipertensos com e sem HVE, quantificada pelo ecocardiograma (ECO), ferramenta não invasiva, validada e acessível na prática diária.

1.1 Revisão bibliográfica

1.1.1 Hipertrofia ventricular esquerda

A HVE é um conjunto de alterações na estrutura e na forma do VE, aumentando a massa ventricular, frequentemente associada à sobrecarga pressórica e/ou de volume.

Segundo Kempf e Wollert, a hipertrofia secundária à sobrecarga hemodinâmica ocorre em situações fisiológicas (hipertrofia adaptada) e patológicas (hipertrofia mal adaptada). A hipertrofia fisiológica é decorrente de sobrecarga hemodinâmica transitória, como acontece na adolescência, gestação e em resposta a exercício físico regular. A hipertrofia patológica é resultante de sobrecarga hemodinâmica crônica, além de componente genético.³⁷

A HAS é a causa mais comum de sobrecarga pressórica e consequente HVE, que é associada com pior prognóstico, independente de outros fatores de risco, sendo a taxa de eventos cardiovasculares duas a quatro vezes maior nos hipertensos com HVE que naqueles sem.⁷

A hipertrofia que ocorre na sobrecarga crônica dos hipertensos é, atualmente, definida como um estado de crescimento patológico do VE caracterizado pelo aumento da massa e/ou da espessura de suas paredes. Secundariamente, podem ser encontrados distúrbios de função sistólica e diastólica, arritmias e alterações na perfusão coronariana,³⁸ estando esses distúrbios implicados nas complicações da hipertensão arterial.

A HVE da HAS se inicia com a hipertrofia de miócitos cardíacos e deposição de colágeno extracelular,³⁹ aumentando a rigidez ventricular com consequente dificuldade de enchimento do VE. No processo de remodelamento estrutural que leva à HVE, o aumento da espessura da camada média dos pequenos vasos coronarianos ocorre paralelamente, reduzindo seu diâmetro luminal e, também, a densidade dos capilares coronarianos.³⁹

Durante muito tempo, a sobrecarga pressórica imposta ao coração foi considerada o único estímulo à hipertrofia ventricular. Estudos prévios com modelos multivariados, incluindo variáveis como PA, medidas antropométricas e fatores demográficos, poderiam explicar não mais que 50% da variação da MVE.⁴⁰ Embora a sobrecarga de trabalho seja considerada o fator mais importante na indução da HVE, vários outros podem contribuir para o desenvolvimento e a evolução da HVE, como duração e intensidade da sobrecarga de pressão sistólica, idade, gênero, raça, fatores genéticos, obesidade, ingestão de bebida alcoólica, dieta rica em sódio, hipercolesterolemia, *diabetes mellitus* (DM) e fatores neuro-humorais (catecolaminas e sistema nervoso simpático, insulina, renina, angiotensina II).⁴¹ Mais recentemente, o NO surgiu como um importante mediador anti-hipertrófico.⁴¹ Desse modo, permanece a necessidade de se examinarem outros fatores que expliquem a gênese da HVE.

A tríade composta por processo inflamatório, disfunção endotelial e estresse oxidativo, no ambiente cardiovascular, é considerada o denominador comum dentre as condições implicadas na gênese e na manutenção da hipertrofia cardíaca.⁴¹

Dados dos estudos de Framingham revelaram que somente 1% dos indivíduos estudados apresentava HVE ao eletrocardiograma (ECG), porém utilizando o ECO foi possível detectar HVE em 16% dos homens e 21% das mulheres.^{7, 42} A prevalência de HVE aumenta progressivamente com a idade: na população em geral, aumenta de 8% antes dos 30 anos para 33% depois dos 70 anos em homens; em mulheres, com o aumento da idade, a prevalência aumenta de 5 para 49%.⁴²

A HVE é um achado comum na evolução clínica de pacientes com HAS. A prevalência de HVE em normotensos varia de zero a 10%; em hipertensos, atinge, em média, 40% dos indivíduos, com variação de 20 a 90% e dependendo da gravidade e da duração da hipertensão nos pacientes analisados, bem como do método usado para avaliar a HVE.^{7, 43}

A caracterização da HVE pode ser feita por diferentes métodos como ECG, ECO e ressonância nuclear magnética (RNM). Dentre estes, na prática clínica diária, os mais usados são o ECG e o ECO.

O ECG, como instrumento básico da cardiologia, permite o diagnóstico de HVE por meio de vários critérios, com sensibilidade < 50%, dependendo do grau de elevação da PA e da prevalência de HVE na população, mas com boa especificidade – em torno de 85 a 100%.⁴⁴ Os vários índices que sugerem HVE no ECG utilizam como parâmetros alterações na voltagem e na duração do QRS, e na morfologia do segmento ST e onda T.⁴⁵ Uma das limitações do ECG é a baixa capacidade de detectar HVE leve ou moderada. Apesar dessas limitações, o ECG é o método mais usado, por sua disponibilidade e pelo baixo custo, além de fornecer informações prognósticas.⁴⁶

O ECO é de fácil realização, não invasivo, específico, reprodutível e muito mais sensível que o ECG para quantificar a HVE, tendo sido validado com estudos de necrópsia⁴⁷ e mostrado boa concordância com as medidas obtidas pela RNM.⁴⁸ Diferentes fórmulas geométricas usadas para o cálculo da MVE utilizam como parâmetros a espessura do septo ventricular, a espessura da parede posterior do VE e o diâmetro interno da cavidade do VE, medidas no final da diástole.⁴⁹ Os valores da massa obtidos devem ser indexados pela superfície corporal ou pela altura.^{50, 51} Associado ao cálculo da massa ventricular, o ECO caracteriza o padrão de geometria do VE, aspecto que confere relevante valor prognóstico adicional.^{52, 53} O ECO permite avaliar o dano miocárdico secundário à HAS, fornecendo informações morfológicas e funcionais, e facilitando o manejo terapêutico e a estratificação prognóstica.⁵⁴

A RNM, embora seja o método mais acurado para estimativa da MVE, tem relevantes desvantagens, como alto custo, disponibilidade limitada, necessidade de observador muito experiente e o fato de poder ser contraindicada em pacientes com implantes de dispositivos metálicos. Além disso, o significado prognóstico da HVE e de sua evolução com o tratamento não foi ainda demonstrado por meio da RNM.⁵⁵

Estudos recentes confirmaram que a terapia anti-hipertensiva é efetiva em reverter a HVE.⁵⁶ No entanto, a reserva e a análise do fluxo coronariano máximo ainda são objetos de estudo, além da melhor compreensão dos fatores diretamente relacionados a elas.

O aumento da MVE é um importante fator prognóstico para morbidade e a mortalidade, tanto em normotensos como em hipertensos.⁷⁻⁹ A relação

entre MVE e eventos cardiovasculares adversos é linear e contínua dentro de ampla faixa, mesmo entre normais.⁵⁷

1.1.2 Endotélio normal e na hipertensão arterial sistêmica

O endotélio é uma monocamada de células que reveste a face mais interna dos vasos e tem contato direto com o sangue. É considerado um grande órgão parácrino e autócrino, que secreta numerosas substâncias que regulam o tônus vascular, o crescimento celular, as interações entre plaquetas e leucócitos e a trombogenicidade. Essas substâncias são sintetizadas e liberadas pelo endotélio como resposta a inúmeros estímulos internos e externos, por meio de complexos receptores da membrana celular.²⁰

Os experimentos pioneiros de Furchgott e Zawadzki⁵⁸ demonstraram que o endotélio intacto era necessário para a acetilcolina induzir à vasodilatação. Ficou comprovado que o endotélio exercia sua ação vasorregulatória liberando substância ou substâncias que induziam à vasodilatação. A existência do *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF), que posteriormente concluiu-se ser o NO, foi demonstrada como um dos fatores mais importantes na regulação do tônus vascular. Sua síntese é estimulada pela hipóxia, acetilcolina, bradicinina, serotonina, adenosina difosfato, adenosina trifosfato e pelo *shear stress*.

Com o passar dos anos, foi verificado que o endotélio também participa da hiperpolarização de células do músculo liso vascular independente do NO.

Os fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio (EDHF, *endothelium-derived hyperpolarizing factor*) são apenas parcialmente compreendidos e sua ação e/ou sua liberação podem diferir entre os leitos vasculares. No entanto, está definido que alguns deles podem compensar a perda do tônus vasodilatador mediado pelo NO, particularmente na microcirculação, sendo importante quando a biodisponibilidade de NO está reduzida.⁵⁹

Além disso, o endotélio modula a vasomotricidade, não somente liberando vasodilatadores, mas também aumentando o tônus vasoconstrictor por meio da geração de endotelina e prostanoídes vasoconstritores, bem como via conversão de angiotensina I em angiotensina II na superfície endotelial. Esses agentes vasoconstritores têm ação predominantemente local, mas podem ter algum efeito sistêmico.⁶⁰

Em condições normais, há um equilíbrio entre as substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras que mantêm a homeostase vascular. A modulação dessas respostas pela idade e por doenças associadas leva à disfunção endotelial, que tem se tornado um marco de doença vascular e um preditor de eventos cardiovasculares maiores.

A capacidade dos vasos em responder a estímulos fisiológicos ou farmacológicos lhes confere a habilidade de regular seu próprio tônus e de ajustar o fluxo e distribuição do sangue, em resposta a alterações locais. As células endoteliais têm, assim, um importante papel na regulação da estrutura e do tônus vascular em humanos,^{12, 13} e a disfunção do endotélio vascular, decorrente de um desequilíbrio entre substâncias vasodilatadoras e

constritoras produzidas pelo endotélio, tem sido implicada na fisiopatologia de várias doenças cardiovasculares, dentre elas a hipertensão essencial.

A maioria dos FRCV reduz a atividade biológica do NO e é associada à disfunção endotelial. Além disso, a detecção de disfunção endotelial tem grande importância clínica, pois é considerada precursora de aterosclerose e tem impacto prognóstico negativo.⁶¹

Pesquisadores já avaliaram o endotélio em diferentes territórios vasculares (coronariano, vasos do antebraço, microvasculatura subcutânea e microcirculação da pele), usando vários estímulos (acetilcolina, bradicinina e *shear stress*) em pacientes com diversas doenças de gravidade diferente e em indivíduos com diversos graus de risco cardiovascular.^{62, 63} A correlação entre os testes de análise da função endotelial vem sendo muito estudada.^{27, 64, 65}

Na hipertensão, independente da etiologia, a disfunção endotelial envolve produção reduzida, biodisponibilidade diminuída e/ou defeito na ação celular do NO.⁶⁶ Redução dos EDHF e aumento na liberação de vasoconstritores produzidos pela cicloxigenase são outros mecanismos.⁵⁹

Estudos experimentais indicam que a inibição ou a deficiência da enzima responsável pela síntese do NO é relacionada com a indução de HVE, independente dos níveis de HAS.^{14, 15}

O primeiro estudo em humanos que demonstrou que a vasodilatação mediada pelo endotélio é reduzida em hipertensos, quando comparada com indivíduos normotensos, foi o de Panza *et al.*¹⁶, em 1990, utilizando uma técnica invasiva, a pletismografia por oclusão venosa.

Desde então, utilizando métodos invasivos, uma inadequada resposta vasodilatadora de diferentes leitos vasculares a estímulos distintos tem sido observada em hipertensos, quando comparados a controles normotensos.¹⁶⁻¹⁹ Na HAS, também é diferente o comportamento do endotélio, de acordo com o local avaliado.¹⁹

No início dos anos 1990, uma técnica não invasiva foi desenvolvida por Celemajer *et al.*⁶⁷ para medir pelo ultrassom a dilatação de uma grande artéria em resposta a aumento no fluxo (FMD) após estresse de cisalhamento (e *shear stress*), provocando a liberação endotelial de NO.⁶⁸⁻⁷⁰ A mudança no diâmetro arterial pode ser quantificada como índice de função vasomotora. Recentemente, outros aspectos dessa técnica vêm sendo estudados, como a medida do diâmetro basal da artéria braquial, que foi associado a eventos clínicos, e a velocidade de fluxo durante a hiperemia reativa. Esta última mede a função microvascular nas artérias de resistência do braço, tendo sido relacionada a FRCV e à predição de eventos cardiovasculares.⁷¹

Por meio desse método, redução da dilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo tem sido mostrada em pacientes hipertensos não complicados^{72, 73} e em pacientes com vários FRCV^{67, 74} além disso, esta técnica tem sido usada para investigar a reversibilidade da disfunção endotelial, inclusive em hipertensos⁷³ após tratamento.

Em grande estudo multiétnico, Shimbo *et al.* estudaram a função endotelial pela FMD em 3.500 indivíduos não hipertensos do estudo MESA (*The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) e observaram que a reatividade braquial não foi preditor de desenvolvimento de HAS após ajustes para outros

fatores de risco, apoiando a ideia da disfunção endotelial como consequência, e não causa da HAS⁶¹.

Apesar de ser um exame não invasivo e avaliar diferentes aspectos da função endotelial, seu uso na prática clínica apresenta limitações: é uma técnica complexa, demorada, com necessidade de longo treinamento para execução e interpretação,^{20, 21} além de utilizar equipamento de ultrassom de alto custo.

1.1.3 Tonometria arterial periférica

Em busca de um método menos complexo de estudo da função endotelial, Kuvin *et al.* descreveram, em 2003, a PAT.²² Essa técnica mede as variações na amplitude da onda de pulso digital em resposta à hiperemia reativa – fenômeno parcialmente dependente da liberação de NO – por meio de sensores pneumáticos colocados nos dedos indicadores.^{22, 23, 75} Em seguida, os dados são automaticamente analisados e expressos como um índice, o índice de hiperemia reativa (RHI), obtido pela PAT e calculado por uma fórmula proposta pelo fabricante.^{22, 23}

É um método de fácil execução, operador-independente, no qual os dados são captados, filtrados e analisados automaticamente por um *software*, como previamente descrito⁷⁶.

Em 1999, a PAT foi usada pela primeira vez para avaliar relação entre apneia obstrutiva do sono e reatividade vasomotora arterial.⁷⁷ A partir de 2001, a técnica foi adaptada para pesquisa cardiovascular, inicialmente, para a

análise da amplitude da onda de pulso durante o exercício, em pacientes com doença coronariana e voluntários normais.⁷⁸ Em seguida, foram feitos estudos para avaliar o uso da PAT durante o teste ergométrico para pesquisa de isquemia.⁷⁹

Desde então, vários grupos de pacientes e patologias foram avaliados utilizando essa técnica. Em 2003, os primeiros estudos dirigidos para a avaliação da função vascular endotelial com o uso da PAT foram realizados. Bonneti et al. observaram significativa correlação entre disfunção microvascular coronariana e menor resposta hiperêmica periférica com o uso da PAT, sugerindo o papel do teste na avaliação não invasiva da disfunção endotelial coronariana precoce.²³ Eles encontraram uma sensibilidade de 80% e uma especificidade de 85% para um RHI < 1,35 identificar disfunção endotelial coronariana. Em outro estudo de validação, Matsuzawa *et al.* demonstraram a capacidade do RHI em prever a presença de doença coronariana obstrutiva em mulheres com dor torácica submetidas à angiografia.⁸⁰

Kuvin *et al.* mostraram significativa correlação entre o FMD braquial e o RHI ($r = 0,55$; $p < 0,0001$).²²

Em grandes estudos epidemiológicos, a correlação entre FRCV e disfunção endotelial avaliada pela PAT foi pesquisada.^{27, 64} Porém, a medida de função endotelial utilizada por eles foi a PAT *ratio*, e não o RHI. As diferenças entre eles são: para calcular a PAT *ratio*, utiliza-se o intervalo entre 90 e 120 segundos após a oclusão; não há ajuste para o tônus vascular basal e o resultado da razão é transformado para seu logaritmo natural, devido à sua distribuição não normal.^{27, 81} Essa medida foi utilizada, pois inclui o intervalo no

qual foi demonstrado que ocorre maior resposta hiperêmica (60 a 120 segundos) e houve uma correlação mais forte dos FRCV com a resposta hiperêmica 90 a 120 segundos após a oclusão.²⁷

No *Framingham Heart Study*, 1.957 participantes foram submetidos ao PAT e, no *Gutenberg Heart Study*, 5.000 participantes realizaram o exame.^{27, 64} Esses estudos mostraram uma relação significativa entre a PAT *ratio* e FRCV, principalmente de fatores metabólicos, como gênero masculino, DM, índice de massa corporal (IMC), dislipidemia e tabagismo. No estudo de Framingham, não houve associação com HAS na análise multivariada. Porém, no estudo de Gutenberg, houve uma relação positiva entre as pressões arteriais sistólica e diastólica e a PAT *ratio*. No Brasil, Brandt *et al.* avaliaram 1.535 participantes do ELSA (Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto), demonstrando que as medidas de função vascular digitais correlacionaram-se com FRCV metabólicos, como descrito nas populações europeias e americanas mencionadas, porém com uma relação inesperada da raça/cor com a função vasodilatadora.²⁵

Recentemente, um baixo RHI, compatível com disfunção endotelial, foi preditor independente de eventos cardiovasculares, além dos tradicionais fatores de risco, durante seguimento de 7 anos.²⁸ Em outro estudo, em pacientes portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal, o RHI associou-se independentemente a eventos cardiovasculares futuros.⁸² Matsuzawa *et al.* estudaram pacientes diabéticos ou com mais de dois FRCV, a maioria com doença arterial coronariana (DAC) na angiografia, e identificaram o RHI como fator incremental na estratificação de risco destes pacientes.⁸³

A PAT é um método validado, reprodutível,²⁶ utilizado em vários estudos multicêntricos e de base populacional, além de estudos que avaliaram a melhora da função endotelial em resposta a diversas intervenções clínicas.^{29,}

84

A PAT permite ainda uma análise mais ampla da função vascular, além da função endotelial. A BPA e o PAT-Alx também são obtidos durante o exame. A BPA reflete o tônus e o fluxo arterial basal. Estudos comprovaram sua relação com os outros índices de função vascular e com FRCV.^{25, 85} O índice de aumento (*augmentation index* – Alx) é uma medida de contribuição da onda de pulso refletida dos vasos periféricos para a pressão de pulso arterial.⁸⁶ O Alx é expresso como uma porcentagem da pressão de pulso. Em sítios periféricos, o Alx é medido por meio da análise da onda de pulso obtida pela tonometria arterial radial, tendo sido associado a FRCV e predizendo eventos em populações selecionadas.⁸⁶ Recentemente, as ondas de pulso derivadas do PAT vêm sendo usadas para calcular o Alx, índice que tem demonstrado correlação com a tonometria arterial radial e associa-se a FRCV.^{24, 85}

A relação entre as medidas realizadas na microvasculatura digital pela PAT (incluindo BPA, RHI, PAT *ratio* e PAT-Alx) e a correlação destas com a velocidade da onda de pulso carótida-femoral (VOP-CF), padrão-ouro para avaliação da rigidez arterial, foi estudada por Brandt *et al.*²⁵

1.1.4 Massa ventricular, função endotelial e hipertensão arterial sistêmica

Utilizando diversas metodologias, vários estudos avaliaram a relação entre MVE e função endotelial em hipertensos.

A HVE em pacientes hipertensos foi associada com disfunção endotelial por meio de estudos invasivos na circulação coronariana.^{30, 87}

Em 1998, Ghiadoni *et al.* constataram que uma reduzida vasodilatação endotélio-dependente, quantificada pela pletismografia por oclusão venosa, era associada à hipertrofia arterial, avaliada pelo espessamento médio-intimal carotídeo, mas não mostrava relação com a MVE em hipertensos nunca tratados e com menos de 1 ano do diagnóstico de HAS.³¹

Perticone *et al.* relataram a primeira evidência da associação entre MVE e disfunção endotelial em nível periférico.³³ Demonstraram que a MVE esquerda avaliada pelo ECO em pacientes hipertensos era inversamente relacionada à resposta do fluxo sanguíneo no antebraço medido pela pletismografia por oclusão venosa após infusão intra-arterial de acetilcolina, agente vasodilatador dependente do endotélio. O aumento da dose de acetilcolina induzia a aumentos no fluxo sanguíneo no braço em HAS com e sem HVE. Porém, a disfunção endotelial era mais evidente em pacientes hipertensos com HVE que naqueles sem HVE, sendo o padrão de hipertrofia concêntrica o que teve pior resposta ao vasodilatador.

Estudo não invasivo, realizado por Muiesan *et al.*, não demonstrou a associação entre HVE e disfunção endotelial⁸⁸. Nessa população de

hipertensos, foi observado que o grau de disfunção endotelial, avaliada pela FMD, é similar em pacientes com e sem HVE, e não difere de acordo com os diferentes padrões geométricos do VE, sugerindo que mecanismos diversos possam ser responsáveis pela presença de HVE e disfunção endotelial. Nesse estudo, os pacientes hipertensos com HVE excêntrica e concêntrica tinham níveis pressóricos significativamente maiores que os hipertensos com remodelamento concêntrico. Limitações como a presença de outros FRCV entre os hipertensos e o pequeno número de hipertensos com padrão de remodelamento concêntrico podem ter interferido na análise de subgrupos.

A função endotelial periférica avaliada pela FMD da artéria braquial foi independentemente associada à MVE, avaliada pela RNM, em idosos com hipertensão leve que ainda não tinham HVE.³²

Avaliando pacientes hipertensos com HVE ao ECG, em um subgrupo do LIFE *trial* (*Losartan Intervention For Endpoint-Reduction in Hypertension*), Olsen *et al.* obtiveram uma correlação significativa e negativa entre MVE, quantificada pela RNM, e FMD; porém, neste grupo, a massa pelo ECO não foi relacionada à FMD.³⁶ Nesse mesmo estudo, não se observou associação entre MVE e medidas de função endotelial em artérias de resistência, sugerindo-se que, em hipertensos de longa data e com lesão em órgão-alvo, a HVE é mais relacionada à reduzida capacidade vasodilatadora na artéria braquial do que à disfunção endotelial nas artérias subcutâneas de resistência.

Outro estudo em hipertensos mostrou que a FMD foi relacionada à MVE mesmo quando a reserva de fluxo coronariano era preservada, ou seja, em indivíduos sem DAC e sem doença microvascular coronariana.⁸⁹

Em idosos, a vasodilatação endotélio-dependente, quando avaliada pela pletismografia por oclusão venosa – mas não quando avaliada pela FMD, foi relacionada ao índice de MVE (IMVE) independentemente da PA, levando os autores a sugerirem que a vasodilatação endotélio-dependente em artérias de resistência é mais importante para HVE que vasodilatação endotelial em artérias maiores nessa faixa etária.⁹⁰

Considerando diferentes resultados de pesquisas prévias que abordaram disfunção endotelial e MVE, foram realizados recentemente dois estudos com populações multiétnicas, incluindo hipertensos e normotensos. Um deles, selecionou pacientes do NOMAS (*Northern Manhattan Study*).³⁵ Nesse grupo, a FMD braquial alterada foi associada significativamente à MVE avaliada pelo ECO, independente de outros fatores de risco para HVE, incluindo componentes da PA e do uso de medicação anti-hipertensiva. Apesar da vantagem de estudar uma larga amostra, a maioria da população era idosa. No outro grande estudo, feito em participantes do MESA, a FMD braquial foi associada negativa e significativamente à MVE, avaliada pela ressonância magnética independente de FRCV.³⁴ Em análise multivariada, essa associação mostrou-se mais significativa nos indivíduos hipertensos ($p=0,002$) que nos normotensos ($p= 0,02$); e mais significativa em indivíduos com HVE ($p=0,001$) que sem HVE ($p=0,009$).

Até o momento, não há relato na literatura avaliando a função endotelial em hipertensos com e sem HVE utilizando o método PAT. O exame tem a capacidade de avaliar simultaneamente três aspectos da função vascular (BPA, RHI e PAT-AIx, refletindo o tônus vascular basal, a função endotelial e a

contribuição da reflexão da onda de pulso medida na microvasculatura digital, respectivamente), podendo contribuir para a compreensão da associação entre MVE e função endotelial em hipertensos.

2. Objetivo

O objetivo deste estudo foi analisar a correlação entre a função endotelial, obtida pela tonometria arterial periférica, em pacientes com hipertensão arterial sistêmica, com e sem hipertrofia ventricular esquerda.

3. Métodos

3.1 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo observacional, analítico e transversal, que objetivou analisar a correlação entre a função endotelial, obtida pela PAT, em pacientes com HAS, com e sem HVE.

3.2 População do estudo

Pacientes encaminhados e/ou acompanhados no Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC), em investigação ou tratamento para hipertensão arterial sistêmica.

3.3 Cálculo da amostra

A partir de dados preliminares de 23 pacientes, foi observado que, num modelo de regressão linear múltipla do índice de MVE (IMVE, em $\text{g/m}^{2,7}$) pela função endotelial (RHI) e pela idade, o coeficiente de determinação (R^2) foi 0,2363 (modelo completo). Por outro lado, num modelo reduzido de regressão do IMVE pela idade, R^2 foi igual a 0,0074. Assumindo-se esse cenário, a amostra necessária para se obter um poder de 80 e 90%, com um erro alfa igual a 5%, seria respectivamente 28 e 37 pacientes.

Classificando-se o IMVE (em $\text{g/m}^{2,7}$) em dois grupos, sem HVE e com HVE,⁴⁹ foi observada que média (desvio padrão) da função endotelial (RHI) foi 2,2 (0,54) para o grupo sem HVE, e de 2,72 (0,9) para o grupo com HVE. Para se obter uma diferença significativa, com erro alfa de 5% e poder de 80%, seria necessária uma amostra de 35 pacientes em cada grupo.

3.4 Critérios de inclusão

Fizeram parte deste estudo: pacientes com idade entre 40 a 60 anos; com HAS estágios 1 e 2, segundo as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão,¹ ou em uso de tratamento medicamentoso para hipertensão arterial com PA sistólica < 180 mmHg e diastólica < 110 mmHg. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo).

3.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos deste estudo pacientes com DM ou intolerância à glicose; dislipidemia (colesterol total > 250 mg/dL ou uso de hipolipemiante oral); hiperuricemia; tabagismo; hipertensão arterial secundária; IMC \geq 35 kg/m^2 ; história de infarto do miocárdio, DAC conhecida ou em investigação; fibrilação atrial ou outro ritmo cardíaco irregular; insuficiência renal crônica; doença endócrina e/ou hepática conhecida; doenças infecciosas ou inflamatórias crônicas agudizadas; quadro alérgico recente ou alergia ao látex; doença de Raynaud, mastectomia ou grandes deformidades digitais; trombofilia

e/ou neoplasia; com janela ecocardiográfica limitada para a análise; atletas profissionais; em uso crônico de anti-inflamatórios, vitaminas, antioxidantes e anticoncepcionais; ingestão de álcool, café ou medicação vasoativa no dia ou na véspera do exame; em uso de mais de três classes de anti-hipertensivos, impossibilitando a suspensão dos mesmos.

3.6 Ética

Este estudo está de acordo com os critérios regulamentados pelo Conselho Nacional de Saúde, resolução 196 de 10 de outubro de 1996. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do HUWC da UFC, com o protocolo 046.05.11.

Os participantes do estudo receberam as devidas explicações ao serem incluídos. Os nomes e telefones dos profissionais coordenadores do estudo foram disponibilizados a todos os incluídos. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelo paciente ou seu representante.

O estudo foi desenvolvido com o apoio da UFC, dentro do programa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) de Doutorado Interinstitucional (DINTER) Novas Fronteiras (edital 2009), envolvendo as instituições: Universidade de São Paulo (USP), como entidade promotora, e as Universidades Estadual do Ceará (UECE) e Federal do Ceará (UFC), como entidades receptora e associada, respectivamente. O financiamento da pesquisa foi realizado em sua maior parte por meio da

Fundação Cearense de Apoio do Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP), número MD1-0053-00037.01.00/12, edital 02/2011.

3.7 Coleta dos dados

No período de novembro de 2012 a janeiro de 2015, os pacientes foram selecionados nos ambulatórios de Hipertensão Arterial e de Triagem Cardiovascular do HUWC, de acordo com os critérios de elegibilidade. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi entregue a todos os pacientes antes da inclusão no estudo a fim de informá-los dos objetivos e riscos e solicitar, aos mesmos, autorização para realização dos exames.

3.7.1 Delineamento do estudo

Os pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial elegíveis para o estudo foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial. No período de 7 a 15 dias após a coleta dos exames laboratoriais, foram reavaliados. Caso não preenchessem critérios de exclusão, no máximo 7 dias após, realizavam o ECO. Uma semana após a execução do ECO, era realizado o estudo da função endotelial pela PAT (Figura 1).

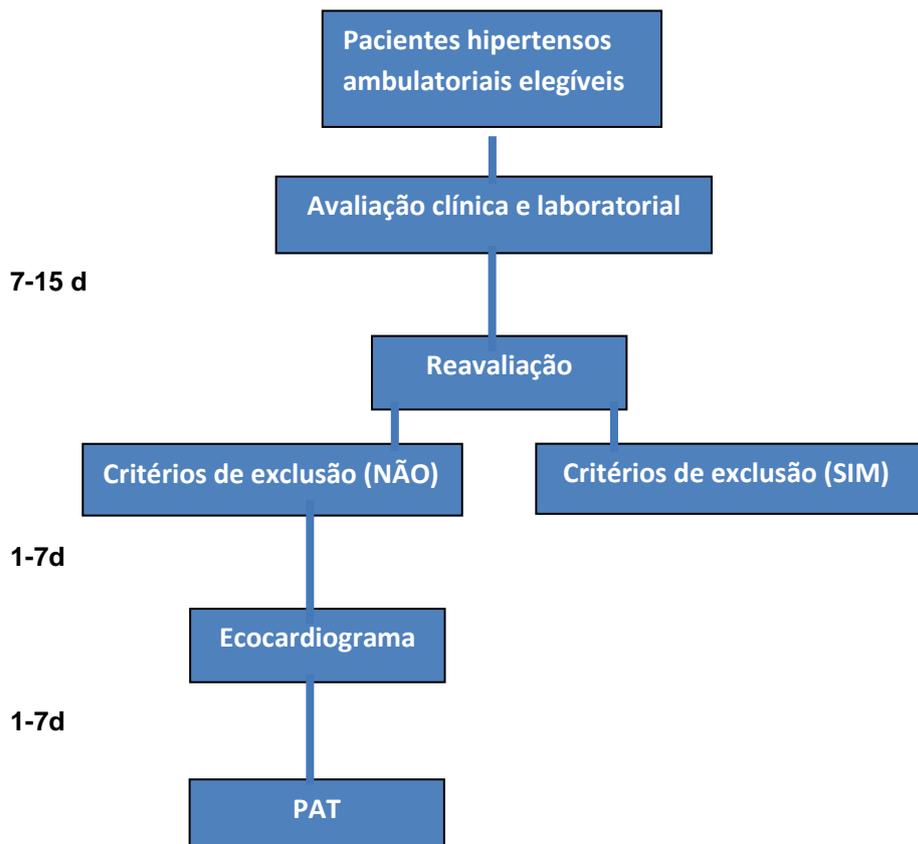


Figura 1 - Fluxograma do estudo. PAT: tonometria arterial periférica; d: dias.

3.7.2 Avaliação clínica, eletrocardiográfica e coleta de exames laboratoriais

A avaliação clínica, laboratorial e estratificação de risco seguiram as recomendações das VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.¹

A história clínica completa foi obtida visando obter os seguintes dados: tempo de conhecimento da hipertensão, níveis máximos de PA já aferidos, tratamentos prévios, fatores de risco, indícios de hipertensão secundária ou

lesão em órgãos-alvo, características do estilo de vida, uso de outros medicamentos que pudessem interferir no diagnóstico e/ou tratamento da HAS. Em seguida, procedeu-se a minucioso exame físico.

A PA foi medida pelo método indireto com técnica auscultatória com o uso de esfigmomanômetro de coluna de mercúrio ou aneroide em ambos os braços, utilizando-se como referência o braço de maior valor para as medidas subsequentes. As medidas foram feitas após 5 minutos de repouso e depois de ter certeza de que o paciente não estava com a bexiga cheia, estava há mais de 60 minutos sem praticar exercícios físicos, não tinha ingerido bebida alcoólica e estava há pelo menos 30 minutos sem ingerir café.

Foi utilizado manguito apropriado para a circunferência do braço. Foram realizadas pelo menos três medidas com intervalo de 1 minuto entre as mesmas, até que a diferença entre elas fosse inferior a 4 mmHg, sendo considerada como PA real a média entre as duas últimas. A aferição da PA foi feita em pelo menos três ocasiões, conforme as referidas diretrizes. A primeira e a quinta fase dos sons de Korotkoff determinaram as pressões sistólica e diastólica, respectivamente. Hipertensão arterial foi definida como pressão sistólica ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva nas 2 últimas semanas.

Todos os pacientes realizaram a investigação laboratorial básica indicada para pacientes hipertensos (análise de urina; potássio plasmático; creatinina plasmática; glicemia de jejum; colesterol total, lipoproteína de baixa densidade – HDL-c, triglicerídeos plasmáticos; ácido úrico plasmático e ECG convencional).¹ Os pacientes cuja glicemia de jejum estava entre 100 e 126

mg/dL realizaram dosagem sérica de hemoglobina glicada ou teste oral de tolerância à glicose.

Foi realizada monitorização ambulatorial da PA (MAPA) de 24 horas apenas nos pacientes com suspeita de hipertensão do avental branco, hipertensão mascarada ou necessidade de investigar alterações durante o sono. A automedida da PA foi estimulada e utilizada como informação adicional.

3.7.3 Exame ecocardiográfico

O ECO transtorácico bidimensional foi realizado em aparelho Vivid7® (GE Vingmed, System VII, Horton, Norway), com imagem em segunda harmônica, transdutor M4S com frequência variando de 2 a 4 MHz. por um único ecocardiografista. As imagens foram adquiridas em forma de cliques digitais e armazenadas em DVD. Os cortes usuais foram realizados para permitir completo estudo pelas técnicas de modo M, bidimensional e Doppler (pulsátil, contínuo, color e tecidual), seguindo as recomendações da *American Society of Echocardiography (ASE)*.⁹¹

Para o cálculo da MVE, foram realizadas medidas lineares derivadas do modo M guiado pelo modo bidimensional. As medidas das dimensões do VE foram feitas no final da diástole e no final da sístole, de acordo com as recomendações citadas. Uma média de valores de cinco ou mais medidas para cada parâmetro por paciente foi obtida pelo examinador.

A fórmula usada para estimar a MVE foi a recomendada pela ASE:^{47, 91}

$$\text{Massa VE (g)} = 0,8 \times \{1,04 \times [(DDVE + PP + S)^3 - (DDVE)^3]\} + 0,6$$

onde DDVE = diâmetro diastólico do VE no final da diástole; PP = espessura da parede posterior do VE no final da diástole e S = espessura do septo ventricular no final da diástole. A espessura relativa de parede (ERP) foi calculada como : $2 \times PP / DDVE$.

Análises foram feitas com o cálculo da MVE indexada de duas formas. Primeiro, dividiu-se a massa pela área de superfície corporal (ASC), de acordo com a equação de Dubois, método muito frequentemente usado em estudos clínicos.⁹¹ A segunda forma foi dividir a massa pela altura elevada à potência 2,7, já que a indexação pela ASC pode subestimar a prevalência de HVE em indivíduos com sobrepeso e obesos.⁴⁹

A HVE foi definida pelo aumento da MVE indexada pela altura^{2,7}, considerando-se hipertróficos os valores de referência $IMVE > 48 \text{ g/m}^{2,7}$ para homens e $> 44 \text{ g/m}^{2,7}$ para mulheres.⁴⁹

A MVE indexada pela ASC foi usada para definir os grupos de pacientes quanto à geometria do VE: grupo com geometria normal (quando $ERP \leq 0,42$, e $IMVE \leq 115 \text{ g/m}^2$, para homens, e $\leq 95 \text{ g/m}^2$, para mulheres) e grupo com geometria alterada (quando $ERP > 0,42$, e/ou $IMVE > 115 \text{ g/m}^2$, para homens, e $> 95 \text{ g/m}^2$, para mulheres). O grupo de pacientes com geometria ventricular esquerda alterada incluía, assim, pacientes com remodelamento concêntrico, hipertrofia concêntrica e hipertrofia excêntrica.⁹¹

3.7.4 Estudo da função endotelial pela tonometria arterial periférica

A PAT (EndoPAT-2000[®], versão 3.4.4; Itamar Medical, Caesarea, Israel) foi usada para avaliar a função endotelial medindo variações na amplitude da onda de pulso digital. em resposta à hiperemia reativa.

A presença de disfunção endotelial foi determinada se $RHI \leq 1,67$.²³

Preparo do paciente

O preparo do paciente⁹² incluiu o seguinte: o estudo foi realizado sempre pela manhã, após jejum de, no mínimo, 8 horas. O paciente era orientado a suspender vitaminas, anti-inflamatórios, cafeína e bebida alcoólica além de não realizar exercício físico nas 24 horas que antecediam o exame. O paciente deveria estar com roupas confortáveis, sem joias nas extremidades superiores, com unhas das mãos cortadas e sem ferimentos. O exame era remarcado caso o paciente apresentasse algum sinal ou sintoma de infecção nos 15 dias que precediam a realização do mesmo.

Os pacientes que usavam anti-hipertensivos foram orientados a suspendê-los 48 horas antes do exame. Caso estivessem com PA < 140/90 mmHg no dia previsto para realizar o estudo da função endotelial, a suspensão da medicação era prolongada até que a PA atingisse níveis $\geq 140/90$ mmHg, condição necessária para a realização da PAT.

A PA era aferida no braço dominante pelo menos 5 minutos antes de iniciar a aquisição da PAT.

Protocolo do exame

O protocolo do exame^{22, 23} instruía que: o paciente deveria se deitar numa cama; o manguito de PA era colocado no braço não dominante (lado estudado), 2 cm acima da fossa cubital, enquanto o outro braço servia como controle (lado controle). Os biossensores eram colocados na ponta de cada dedo indicador. O dispositivo PAT incluía um pletismógrafo pneumático que aplicava uma pressão uniforme sobre a superfície distal do dedo, permitindo a medida de alterações no volume arterial pulsátil. Ao longo do estudo, a pressão de enchimento do dispositivo digital era ajustada eletronicamente para 10 mmHg abaixo da PA diastólica. Após um período de 20 minutos de repouso, com o paciente em posição supina com ambas as mãos no mesmo nível com apoio confortável, numa sala quieta e temperatura ambiente entre 21 e 24°C, os dados eram adquiridos continuamente, batimento a batimento.

Após um período de no mínimo 5 minutos de aquisição das medidas basais da amplitude da onda de pulso (BPA) de cada dedo, o fluxo arterial era interrompido por exatos 5 minutos no lado estudado ao inflar o manguito 60 mmHg acima da pressão sistólica aferida, até no máximo 300 mmHg e não menos que 200 mmHg. Em seguida, o aparelho era abruptamente desinflado para induzir à hiperemia reativa, enquanto os registros da PAT de ambas as

mãos continuaram por pelo menos 5 minutos. O dedo contralateral era utilizado como um controle para alterações vasculares sistêmicas durante o teste.

Em seguida, sem interferência do examinador, os dados eram automaticamente analisados e expressos como um índice, o RHI. O RHI é definido como a razão entre a média da amplitude do pulso digital no braço teste no período de 90 a 150 segundos após a liberação do manguito e a média da amplitude do pulso basal (pré-oclusão), sendo que, do período basal total adquiridos, são excluídos os últimos 20 segundos; o tempo restante é dividido por 2 e apenas a segunda metade desse período é considerada na análise. Essa razão pós/pré-oclusão do braço teste é, então, dividida pela mesma razão pós/pré-oclusão medida no dedo controle (braço contralateral) e corrigida por uma fórmula de propriedade do fabricante ($[0,2276 \times \ln(\text{mean occluded baseline amplitude}) - 0,2]$), que tem a intenção de ajustar frente a possíveis alterações sistêmicas de tônus vascular (Figura 2).⁹²

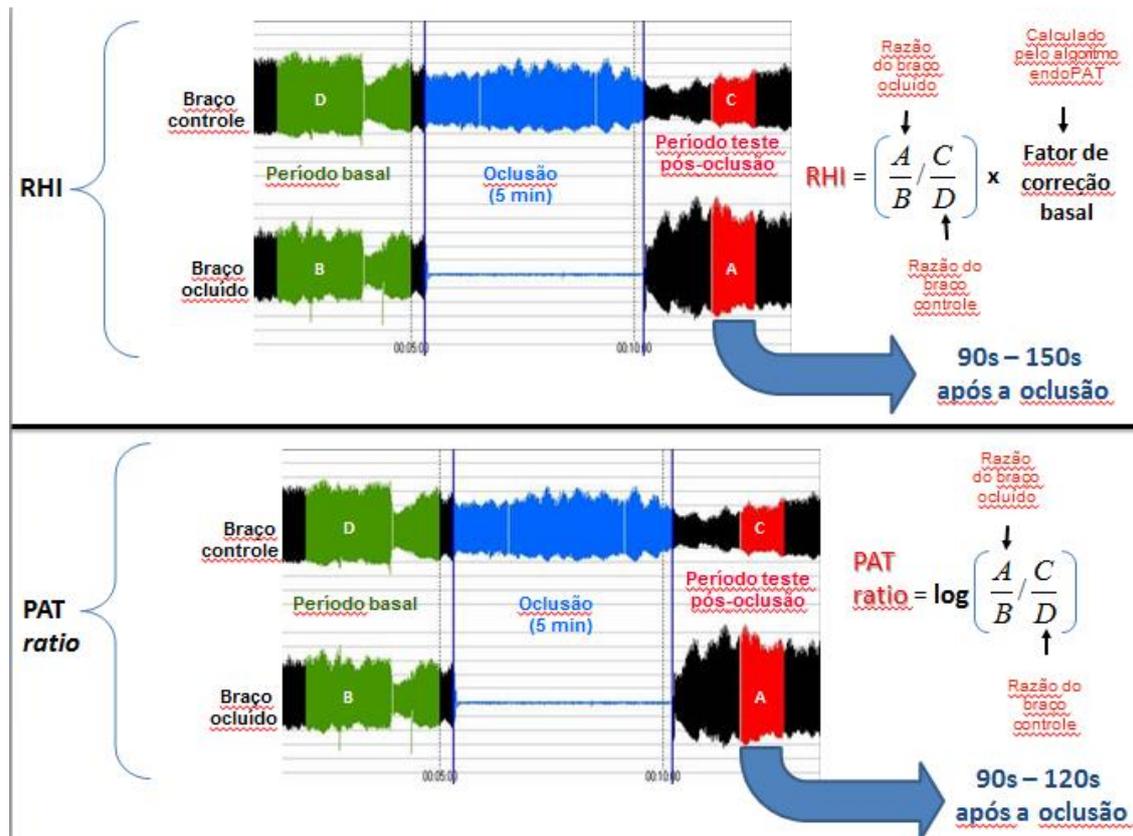


Figura 2 - Representação esquemática da gravação do sinal pela tonometria arterial periférica. RHI: índice de hiperemia reativa; min: minutos; s: segundos; PAT: tonometria arterial periférica; log: logaritmo natural.

A PAT *ratio* também foi obtida automaticamente (Figura 2). A PAT *ratio* é definida como a razão entre a média da amplitude do pulso digital no braço teste no período de 90 a 120 segundos após a liberação do manguito e a média da amplitude do pulso basal (pré-oclusão), sendo que, do período basal total adquirido, são excluídos os últimos 20 segundos; o tempo restante é dividido por 2 e apenas a segunda metade desse período é considerada na análise. Esta razão pós/pré-oclusão do braço teste é, então, dividida pela razão correspondente do dedo controle (braço contralateral). O resultado é transformado em seu logaritmo natural devido à sua distribuição não normal.⁸¹

As principais diferenças entre os dois índices de resposta à hiperemia estão dispostas no quadro 1.

Característica	RHI	PAT <i>ratio</i>
Período de aferição das medidas basais	O mesmo	O mesmo
Período de aferição das medidas da fase hiperêmica	90-150 segundos após liberar oclusão	90-120 segundos após liberar oclusão
Fator de correção basal	$[0,2276 \times \ln(\text{mean occluded BPA}) - 0,2]$	Não usa

Quadro 1- Comparação entre os índices de hiperemia reativa obtidos através da tonometria arterial periférica (PAT). Baseado em Bruyndonckx *et al.*⁹² PAT: Tonometria arterial periférica, RHI: Índice de hiperemia reativa, BPA: amplitude média do pulso basal;ln: logaritmo natural.

O PAT-Alx é automaticamente calculado a partir das ondas de pulso digitais como a diferença entre os picos sistólicos precoces (P1) e tardios (P2), expresso como uma porcentagem da pressão de pulso. Os pulsos considerados válidos são documentados no período basal no braço que será ocluído. O cálculo do PAT-Alx é feito usando a fórmula a seguir (Figura 3):

$$\text{PAT-Alx} = (P2 - P1) \times 100 / P1 (\%)$$

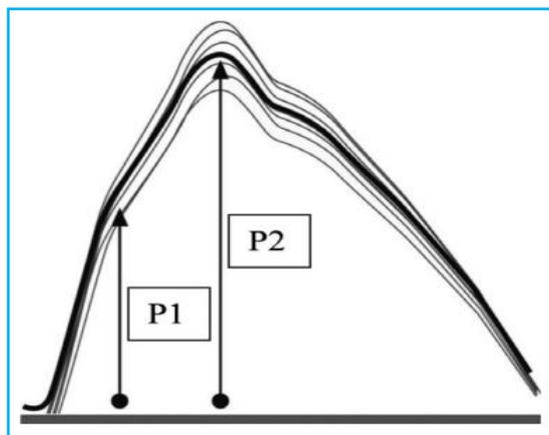


Figura 3 - Tonometria arterial periférica (PAT) - onda de pulso. O índice de aumento mede a contribuição da onda refletida para a pressão arterial e é expresso como uma porcentagem da pressão de pulso.²⁵

3.8 Análise estatística

Variáveis contínuas foram descritas por meio da média e do desvio padrão, ou da mediana e do primeiro e terceiro quartil (intervalo interquartil). A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada através do teste de Shapiro-Wilk. As variáveis que apresentaram uma distribuição significativamente diferente (valor de $p < 0,05$) de uma distribuição normal foram submetidas a uma transformação pelo logaritmo natural.

Correlação entre variáveis contínuas foi estimada pelo coeficiente de correlação de Pearson, quando as variáveis eram aproximadamente normais, ou do coeficiente de correlação de Spearman, quando significativamente diferentes de uma distribuição normal.

Comparações de distribuições de variáveis contínuas foram realizadas através do teste *t* Student ou da soma dos postos de Mann-Whitney. Proporções foram comparadas por meio do teste qui quadrado ou do exato de Fisher.

Associação entre MVE e função endotelial, não ajustada e ajustada para potenciais confundidores, um de cada vez, foi avaliada por meio da regressão linear ou regressão logística. Potenciais confundidores foram as variáveis idade, gênero, IMC, altura, PA, frequência cardíaca, glicemia, colesterol total, lipoproteína de alta densidade-colesterol (HDL-c), LDL-c, triglicérides, ácido úrico, hematócrito, hemoglobina, plaquetas e uso de anti-hipertensivo. O efeito confundidor da associação entre função vascular e MVE foi considerado relevante quando a presença de um covariável alterou o coeficiente de regressão em pelo menos 20% e foi mantida na equação de regressão.

Como medida de confiabilidade teste-reteste, para estimar a concordância entre duas medidas ecocardiográficas do VE, realizadas no mesmo paciente, foi usado o coeficiente de correlação intraclass. Os parâmetros ecocardiográficos de um paciente foram quantificados por um mesmo examinador habilitado no momento da realização do exame (medida *on-line*) e aproximadamente 3 meses depois, por meio de imagens armazenadas em DVD (medida *off-line*).

Em todos os testes, resultados de comparações foram considerados significativamente diferentes quando valor de $p < 0,05$.

Os dados foram analisados pelo programa computacional StataCorp. 2015, versão 14 (StataCorp LP, College Station, Texas, Estados Unidos).

4. Resultados

De 211 pacientes elegíveis para o estudo, 165 foram excluídos após avaliação clínica e laboratorial, conforme protocolo proposto. Os motivos foram: 35 pacientes com efeito do jaleco branco; 30 com DM ou intolerância à glicose; 34 com dislipidemia; 10 paciente em uso de mais de 3 classes de anti-hipertensivos, impossibilitando a suspensão dos mesmos; 10 com IMC ≥ 35 kg/m²; 7 tabagistas; 7 com DAC conhecida ou em investigação; 6 não retornaram após a primeira avaliação; 4 com doença endócrina e/ou hepática conhecida; 4 com HAS secundária; 3 com neoplasia; 3 com doenças infecciosas ou inflamatórias crônicas agudizadas; 2 com acidente vascular cerebral; 2 com arritmia; 2 com alergia ao látex; 2 em uso de vitaminas e/ou anticoncepcionais; 1 com trombofilia; 1 com mastectomia prévia, 1 paciente com hiperuricemia e 1 com grandes deformidades digitais.

Quarenta e seis pacientes foram submetidos ao endo-PAT. Destes, em um paciente a oclusão foi incompleta; em dois, o período pós-oclusão foi menor que o necessário e, em quatro, a qualidade do sinal pós-oclusão foi inadequada.⁶⁴

Assim, nos 46 pacientes foi possível analisar o PAT-Alx, já que essa medida é realizada no período de análise anterior à oclusão. Em 43 pacientes, foi quantificada a BPA, pois, mesmo sendo feita no período pré-oclusão, o dispositivo não liberou o resultado da medida nos pacientes que tiveram oclusão incompleta. O RHI e a PAT *ratio* foram medidos em 39 pacientes que tiveram o período pós-oclusão com qualidade satisfatória para essa análise.

As variáveis MVE, BPA, PAT-Alx, PA sistólica no dia da PAT, tempo de conhecimento da hipertensão arterial, triglicérides, colesterol total, espessura

do septo ventricular e relação colesterol total/HDL-c apresentavam uma distribuição diferente de uma distribuição normal, e os cálculos que envolveram as referidas variáveis foram feitos com o logaritmo natural das mesmas. No entanto, foram apresentados, nas tabelas e no texto, valores na escala original, não transformados.

4.1 Características populacionais

A média de idade dos pacientes estudados ($n = 46$) foi $49,5 \pm 5,4$ anos; 14 (30,43%) eram homens e 14 (30,43%) pacientes tinham $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$. A média da PA sistólica foi $149 \pm 14 \text{ mmHg}$ e da diastólica, $93,5 \pm 7,4 \text{ mmHg}$. Trinta e sete pacientes (80,4%) tinham $PA < 160/100 \text{ mmHg}$. Trinta e cinco (76,09%) pacientes usavam medicação anti-hipertensiva. As características basais da população são mostradas nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Características clínicas do grupo total de pacientes

Características clínicas	n = 46*	Valor mínimo	Valor máximo
Idade (anos)	49,5 ± 5,4	40	60
Gênero masculino	14 (30,43)		
Peso (kg)	69,8 ± 12	48	96
Altura (cm)	159 ± 9,2	141	178
Índice de massa corporal (kg/m ²)	27,5 ± 3,7	19,5	34,8
Frequência cardíaca (bpm)	65,9 ± 9,3	48	84
PA arterial sistólica (mmHg)	149 ± 14	120	179
PA diastólica (mmHg)	93,5 ± 7,4	74	109
PA sistólica no dia da PAT (mmHg)	147 (142-155)	132	177
PA diastólica no dia da PAT (mmHg)	94,7 ± 7,4	80	111
Tempo de conhecimento da HAS (meses)	13 (6-60)	0,25	360
Uso de anti-hipertensivo n (%) [‡]	35 (76,09)		
Diurético n (%)	14 (30,43)		
IECA n (%)	10 (21,74)		
BRA n (%)	16 (34,78)		
Betabloqueador n (%)	6 (13,04)		
Bloqueador do canal de cálcio n (%)	3 (6,52)		

* Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil); variáveis nominais expressas em número (%); [‡] 30,43% dos pacientes usavam 2 ou mais anti-hipertensivos de diferentes classes. PAT: tonometria arterial periférica; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueador do sistema renina-angiotensina; PA: pressão arterial sistêmica; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Tabela 2 - Características laboratoriais do grupo total de pacientes

Variáveis	n = 46*	Valor mínimo	Valor máximo
Glicemia (mg/dL)	93,1 ± 6,2	82	107
Colesterol total (mg/dL)	210 (180 - 237)	139	250
Colesterol total/HDL	4,5 (3,9 - 5,3)	2,49	9,03
LDL-c (mg/dL)	127,6 ± 29,2	76	192
HDL-c (mg/dL)	46,3 ± 11,3	26	84,2
Triglicérides (mg/dL)	125 (88 - 187)	56	398
Hematócrito (%)	42,1 ± 3,6	35,5	48,6
Hemoglobina (g/dL)	13,9 ± 1,2	11,3	16,3
Leucócitos	6.505 ± 1.584	3.600	10.100
Neutrófilo/leucócito	0,57 ± 0,08	0,39	0,7
Plaquetas	272.902 ± 75.741	166.000	507.000
Creatinina (mg/dL)	0,7 ± 0,2	0,4	1,2
Ácido úrico (mg/dL)	4,7 ± 1,1	2,8	7,8

* Variáveis expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade-colesterol; HDL-c: lipoproteína de alta densidade-colesterol.

4.2 Massa ventricular esquerda

Na população total, a mediana da MVE foi de 138,9 g e o intervalo interquartil de 109,2 - 173,5g. O valor médio do IMVE (g/m^2) era de $84,9 \pm 21 \text{ g}/\text{m}^2$ e o IMVE médio ($\text{g}/\text{m}^{2,7}$) de $41,3 \pm 10,2 \text{ g}/\text{m}^{2,7}$. As características ecocardiográficas da população estão dispostas na tabela 3.

Tabela 3 - Parâmetros ecocardiográficos no grupo total de pacientes

Variável	n = 46*	Valor mínimo	Valor máximo
Diâmetro diastólico do VE (mm)	49,68 ± 5,3	40,3	63,3
Diâmetro sistólico do VE (mm)	30,69 ± 4,48	21,9	41,6
Septo ventricular (mm)	8,3 (7,9 -9)	7	11,06
PP (mm)	8,2 ± 1,1	6	11
Fração de ejeção (%)	68 ± 5,4	54,4	80
Espessura relativa de parede	0,33 ± 0,04	0,25	0,43
Massa ventricular esquerda (g)	139,9 (109,2-173,5)	88,2	282,2
Índice de massa do VE (g/m ²)	84,9 ± 21	50,11	136,27
Índice de massa do VE (g/m ^{2,7})	41,3 ± 10,2	23,57	68,53

* Variáveis expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). VE: ventrículo esquerdo; PP: espessura da parede posterior do VE no final da diástole.

Indexando a MVE pela ASC, 36 pacientes (78,3%) apresentavam geometria ventricular esquerda normal, 9 pacientes (19,6%) hipertrofia excêntrica e 1 paciente (2,1%) apresentava remodelamento concêntrico. No entanto, utilizando os critérios de referência de MVE indexada pela altura elevada à potência de 2,7, 18 pacientes (39,1%) estudados apresentavam HVE.

4.3 Função vascular

As medianas e os intervalos interquartis do BPA e do PAT-AIx eram, respectivamente, 500 (197 - 826) e 29,1 (10,1 - 38,2). O RHI médio da população total era 2,52 ± 0,63. A PAT *ratio* médio da amostra era 0,77 ± 0,3 (Tabela 4).

Tabela 4 - Características da função vascular do grupo total de pacientes

Variáveis	Média ou Mediana	Valor mínimo	Valor máximo
BPA	500 (197 – 826)	81,8	1567
PAT-Alx (%)	29,1 (10,1 – 38,2)	-1,31	104,9
RHI	2,52 ± 0,63	1,41	3,98
PAT <i>ratio</i>	0,77 ± 0,3	-0,03	1,4

Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). * BPA n = 43; PAT-Alx n = 46; RHI, PAT *ratio* n = 39. BPA: amplitude média do pulso basal; PAT-Alx: índice de aumento derivado da onda de pulso obtido pela tonometria arterial periférica; RHI: índice de hiperemia reativa; PAT: tonometria arterial periférica.

Considerando disfunção endotelial como RHI \leq 1,67, 10,3% (4/39) dos pacientes tinham disfunção endotelial.

A mediana do BPA do grupo com PA sistólica \geq 160 mmHg foi 233, e do grupo com PA sistólica < 524, diferença que foi significativa (p = 0,027). A mediana do BPA do grupo com PA diastólica \geq 100 mmHg foi 300, enquanto no grupo com PA diastólica menor foi 513, entretanto essa diferença que não foi significativa (p = 0,304) (Tabela 5).

Tabela 5 - Índices de função vascular de acordo com níveis pressóricos no dia da tonometria arterial periférica na população total do estudo

Função vascular*	PA sistólica		p [‡]
	< 160 mmHg	≥ 160 mmHg	
BPA	524 (295-826)	233 (107-501)	0,027
PAT-Aix	28,1 (11-38)	32,9 (10-46)	0,670
RHI	2,5 ± 0,7	2,57 ± 0,6	0,766
PAT <i>ratio</i>	0,72 ± 0,32	0,94 ± 0,16	0,058
Função vascular*	PA diastólica		p [‡]
	< 100 mmHg	≥ 100 mmHg	
BPA	513 (211-826)	300 (131-762)	0,304
PAT- Aix	28,2 (12-38)	32,9 (11-49)	0,662
RHI	2,47 ± 0,6	2,67 ± 0,8	0,416
PAT <i>ratio</i>	0,74 ± 0,3	0,86 ± 0,34	0,343

Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). * BPA n = 43; PAT-Aix n = 46; RHI, PAT *ratio* n = 39; ‡ teste *t* ou teste de Mann-Whitney. BPA: amplitude média do pulso basal; PAT-Aix: índice de aumento derivado da onda de pulso obtido pela tonometria arterial periférica; RHI: índice de hiperemia reativa; PAT: tonometria arterial periférica.

A mediana do PAT-Aix do grupo com PA sistólica ≥160 mmHg foi 32,9, e do grupo com PA menor foi 28,1, porém essa diferença não foi significativa (p = 0,670). A mediana do PAT-Aix do grupo com PA diastólica ≥ 160 mmHg foi 32,9, enquanto no grupo com PA diastólica menor foi 28,2, diferença que não foi significativa (p = 0,662).

A média dos valores do RHI no grupo de pacientes com PA sistólica ≥ 160 mmHg foi 2,57 ± 0,6 e, no grupo com PA sistólica menor, foi 2,5 ± 0,7, diferença que não foi significativa (p = 0,766). As médias dos valores do RHI nos grupos de pacientes com PA diastólica ≥ 100 mmHg e PA diastólica menor

foram, respectivamente, $2,67 \pm 0,8$ e $2,47 \pm 0,6$, diferença que também não foi significativa ($p = 0,416$).

A média dos valores da PAT *ratio* no grupo de pacientes com PA sistólica ≥ 160 mmHg foi $0,94 \pm 0,16$, enquanto em pacientes com PA sistólica menor foi de $0,72 \pm 0,32$, mas essa diferença não foi significativa ($p = 0,058$). O grupo de pacientes com PA diastólica ≥ 100 mmHg apresentou média de valores da PAT *ratio* de $0,86 \pm 0,34$, e o grupo com PA diastólica menor, $0,74 \pm 0,3$ – diferença que não foi significativa ($p = 0,343$).

Avaliando os níveis pressóricos no dia da PAT e a presença de disfunção endotelial, 13% (4/30) dos pacientes com PA sistólica < 160 mmHg apresentavam disfunção endotelial, enquanto nenhum paciente com PA sistólica ≥ 160 mmHg apresentava disfunção endotelial, porém essa diferença não foi significativa ($p = 0,556$). De maneira semelhante, 13% (4/30) dos pacientes com PA diastólica < 100 mmHg também, apresentaram disfunção endotelial, enquanto nenhum paciente com PA diastólica ≥ 100 mmHg apresentava disfunção endotelial – diferença que não foi significativa ($p = 0,556$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Níveis pressóricos e valores da função endotelial na população total do estudo

Pressão arterial no dia da PAT	Total	Função endotelial		p [*]
		RHI ≤ 1,67 n (%)	RHI > 1,67 n (%)	
PA sistólica (mmHg)				
< 160	30	4 (13)	26 (87)	0,556
≥ 160	09	0 (0)	9 (100)	
PA diastólica (mmHg)				
< 100	30	4 (13)	26 (87)	0,556
≥ 100	09	0 (0)	9 (100)	

*Teste exato de Fisher. PAT: tonometria arterial periférica; PA: pressão arterial; RHI: índice de hiperemia reativa

4.4 Massa ventricular esquerda e função vascular

A relação entre a função vascular e a MVE, calculada por diferentes fórmulas, não apresentou correlação significativa, como MVE com BPA ($r = 0,09$; $p = 0,556$), PAT-Alx ($r = 0,13$; $p = 0,386$), RHI ($r = 0,224$; $p = 0,171$), PAT *ratio* ($r = 0,204$; $p = 0,212$) e os índices: IMVE (g/m^2) sem correlação significativa com BPA ($r = -0,042$; $p = 0,789$), PAT-Alx ($r = 0,106$; $p = 0,490$), RHI ($r = 0,226$; $p = 0,166$), PAT *ratio* ($r = 0,221$; $p = 0,176$) e o IMVE ($\text{g}/\text{m}^{2,7}$), também, sem correlação significativa com BPA ($r = -0,799$; $p = 0,61$) (Figura 4); porém, neste caso, observou-se correlação significativa com PAT-Alx ($r = 0,304$; $p = 0,043$) (Figura 5), RHI ($r = 0,321$; $p = 0,046$) (Figura 6) e PAT *ratio* ($r = 0,347$; $p = 0,03$) (Figura 7).

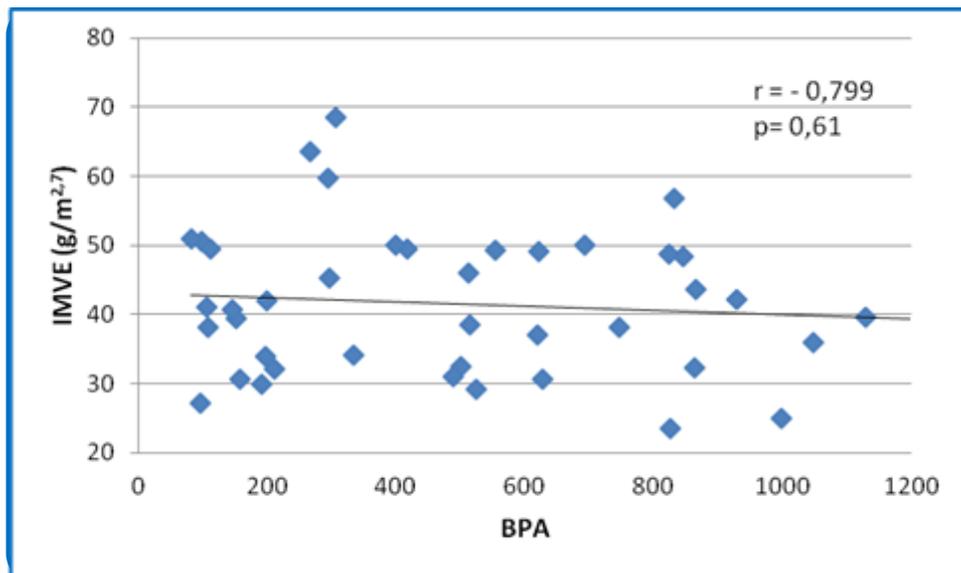


Figura 4 - Correlação entre amplitude de pulso basal (BPA) e índice de massa ventricular esquerda (IMVE, g/m^{2,7}).

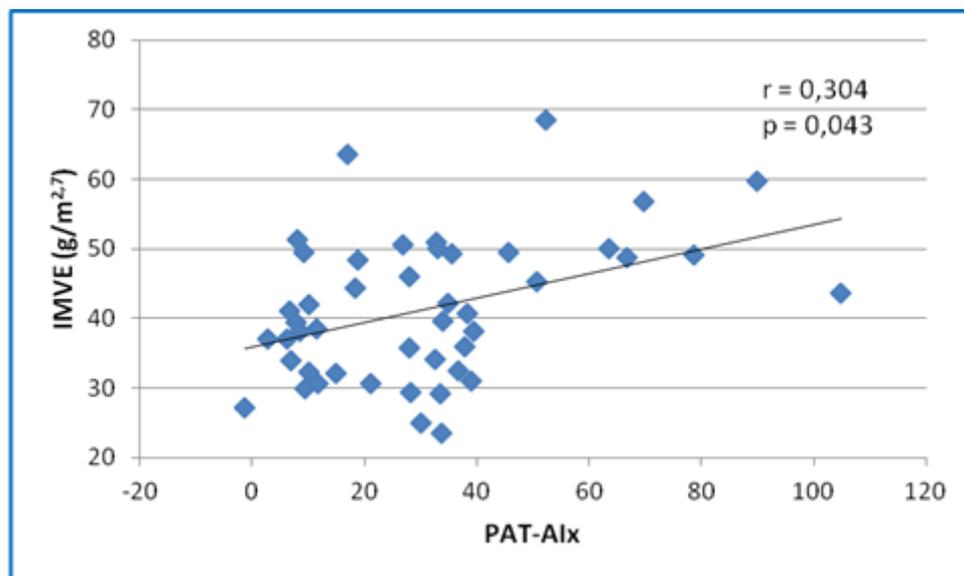


Figura 5 - Correlação entre índice de aumento derivado da onda de pulso obtido pela tonometria arterial periférica (PAT-AIx) e índice de massa ventricular esquerda (IMVE, g/m^{2,7}).

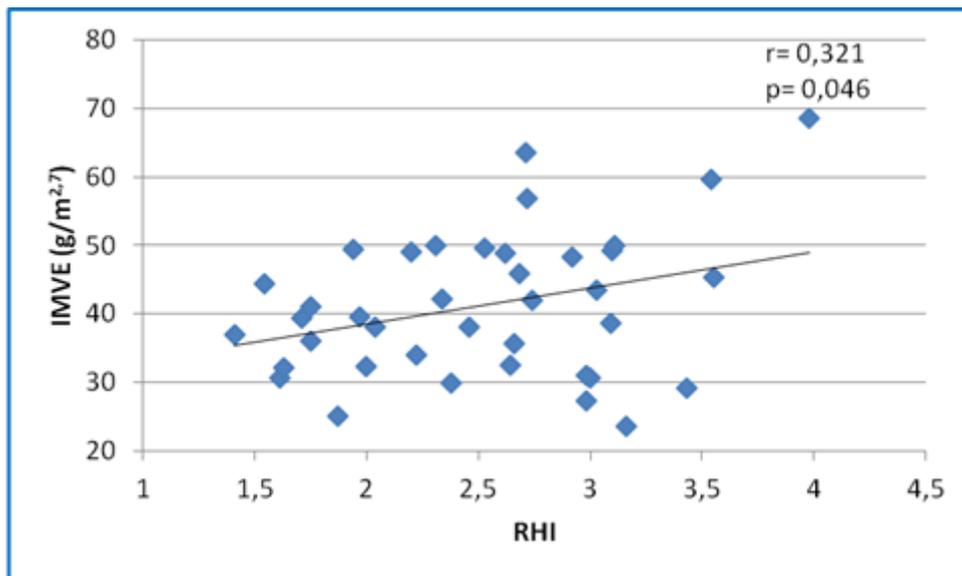


Figura 6 - Correlação entre o índice de hiperemia reativa (RHI) pela tonometria arterial periférica e índice de massa ventricular esquerda (IMVE, $\text{g}/\text{m}^{2,7}$).

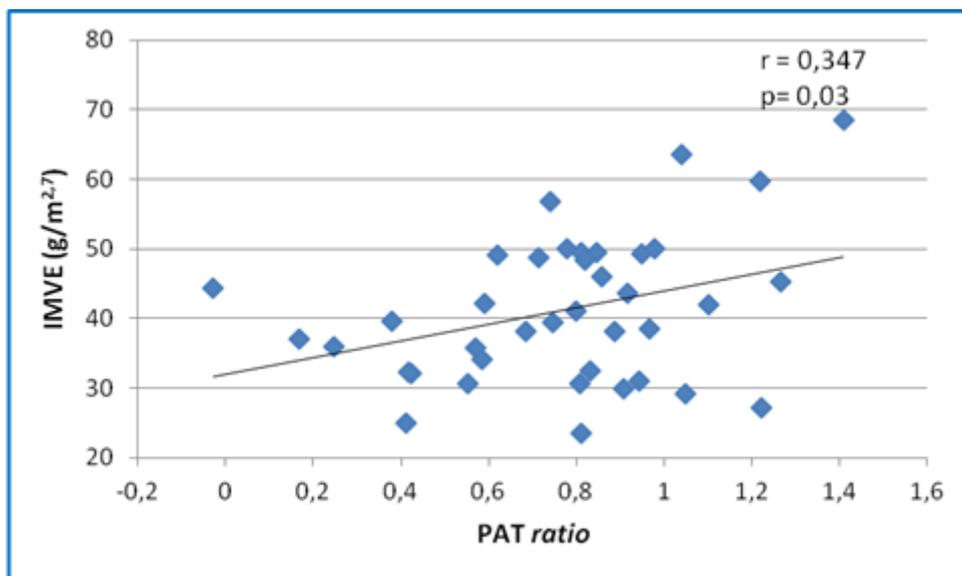


Figura 7 - Correlação entre a PAT *ratio* e índice de massa ventricular esquerda (IMVE, $\text{g}/\text{m}^{2,7}$).

A tabela 7 mostra o resultado da análise de regressão linear das medidas de MVE pelas médias de função vascular.

Tabela 7 - Regressão linear das medidas de massa ventricular esquerda pelas medidas de função vascular no grupo total de hipertensos

Massa ventricular	Função vascular [#]			
	BPA	PAT-Alx	RHI	PAT <i>ratio</i>
Massa VE (g)				
Coeficiente de regressão	0,023	0,029	0,140	0,29
Erro padrão	(0,05)	(0,05)	(0,06)	(0,13)
Valor de p	0,649	0,568	0,031*	0,034*
Índice de massa do VE (g/m ²)				
Coeficiente de regressão	-1,063	2,655	7,522	15,3
Erro padrão	(3,93)	(3,82)	(5,33)	(11,08)
Valor de p	0,788	0,491	0,166	0,176
Índice de massa do VE (g/m ^{2,7})				
Coeficiente de regressão	-0,99	3,677	5,313	11,93
Erro padrão	(1,93)	(1,76)	(2,57)	(5,3)
Valor de p	0,611	0,043	0,046	0,03

[#] BPA n = 43; PAT-Alx n = 46; RHI, PAT *ratio* n = 39; * ajustado para gênero. BPA: amplitude média do pulso basal; PAT-Alx: índice de aumento derivado da onda de pulso obtido pela tonometria arterial periférica; RHI: índice de hiperemia reativa; PAT: tonometria arterial periférica; VE: ventrículo esquerdo.

Amplitude média do pulso basal (BPA)

Na análise de regressão linear, a MVE não foi associada significativamente ao BPA (coef = 0,023 [0,05]; p = 0,649), ajustada e não ajustada para potenciais confundidores. O IMVE (g/m²) não foi associado significativamente ao BPA (coef = -1,063 [3,93]; p = 0,788) ajustado e não ajustado para possíveis confundidores. O IMVE (g/m^{2,7}) não foi associado

significativamente ao BPA (coef = -0,99 [1,93]; $p = 0,611$), ajustado e não ajustado para possíveis confundidores (Tabela 7).

Índice de aumento derivado da onda de pulso obtido pela tonometria arterial periférica (PAT-AIx)

Na análise de regressão linear, a MVE não foi associada ao PAT-AIx (coef = 0,029 [0,05]; $p = 0,568$), ajustado e não ajustado para potenciais confundidores, bem como o IMVE (g/m^2) ao PAT-AIx (coef = 2,655 [3,82]; $p = 0,491$), ajustado e não ajustado para possíveis confundidores. No entanto, o IMVE ($\text{g}/\text{m}^{2,7}$) foi associado significativamente ao PAT-AIx na análise de regressão linear (coef = 3,677 [1,76]; $p = 0,043$), ajustado e não ajustado para confundidores potenciais (Tabela 7).

Índice de hiperemia reativa (RHI) e PAT *ratio*

A MVE foi associada significativamente ao RHI após ajuste para gênero (coef = 0,140 [0,06]; $p = 0,031$), hemoglobina (coef = 0,164 [0,06]; $p = 0,018$) e razão neutrófilo/leucócito (coef = 0,149 [0,07]; $p = 0,045$) (Tabela 8).

Tabela 8 - Valores dos coeficientes de regressão da massa ventricular esquerda pelo índice de hiperemia reativa (RHI), ajustados para potenciais variáveis confundidoras

Variável (n= 39)	Coefficiente (erro padrão)	IC95%	p
RHI ¹	0,123 (0,069)	-0,017 – 0,264	0,084
RHI ajustado para gênero ²	0,140 (0,062)	0,135 – 0,267	0,031
RHI ajustado para hemoglobina ²	0,164 (0,066)	0,03 – 0,3	0,018
RHI ajustado para neutrófilo/leucócito ²	0,149 (0,071)	0,004 – 0,295	0,045

Variável dependente: massa ventricular esquerda. ¹ Não ajustada; ² coeficiente de regressão sofreu alteração de $\pm 20\%$. IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Na análise de regressão linear, a MVE foi associada significativamente à PAT *ratio* após ajuste para gênero (coef = 0,291 [0,132]; p = 0,034), hematócrito (coef = 0,301 [0,143]; p = 0,044) e frequência cardíaca (coef = 0,302 [0,134]; p = 0,03) (Tabela 9).

Tabela 9 - Valores dos coeficientes de regressão da massa ventricular esquerda pela PAT *ratio*, ajustados para potenciais variáveis confundidoras

Variável (n= 39)	Coefficiente (Erro padrão)	IC95%	p
PAT <i>ratio</i> ¹	0,217 (0,146)	-0,079 – 0,512	0,146
PAT <i>ratio</i> ajustado para gênero ²	0,291 (0,132)	0,024 – 0,557	0,034
PAT <i>ratio</i> ajustado para HT ²	0,301 (0,143)	0,008 – 0,593	0,044
PAT <i>ratio</i> ajustado para FC ²	0,302 (0,134)	0,031 – 0,573	0,030

Variável dependente: massa ventricular esquerda. ¹ Não ajustada; ² coeficiente de regressão sofreu alteração de $\pm 20\%$. IC95%: intervalo de confiança de 95%; HT: hematócrito, FC: frequência cardíaca, PAT: tonometria arterial periférica

O IMVE (g/m^2) não foi associado significativamente ao RHI (coef = 7,52[5,326]; $p = 0,166$), nem à PAT *ratio* (coef = 15,3 [11,08]; $p = 0,176$), ajustando ou não para possíveis confundidores, na análise de regressão linear.

Na análise de regressão linear, o IMVE ($\text{g}/\text{m}^{2,7}$) foi associado significativamente ao RHI (coef = 5,31 [2,57]; $p = 0,046$) não ajustado e ajustado para confundidores como hematócrito (coef = 6,44[2,61]; $p = 0,01$), hemoglobina (coef = 6,4 [2,62]; $p = 0,02$), relação neutrófilo/leucócito (coef = 6,44 [2,55]; $p = 0,01$) (Tabela 10).

Tabela 10- Valores dos coeficientes de regressão do índice de massa ventricular esquerda (IMVE, em $\text{g}/\text{m}^{2,7}$) pelo índice de hiperemia reativa (RHI), ajustados para potenciais variáveis confundidoras

Variável (n= 39)	Coefficiente (erro padrão)	IC95%	p
RHI ¹	5,31 (2,57)	0,096 - 10,53	0,046
RHI ajustado para hematócrito ²	6,44 (2,61)	1,11 - 11,76	0,01
RHI ajustado para hemoglobina ²	6,40 (2,62)	1,07 - 11,73	0,02
RHI ajustado para neutrófilo/leucócito ²	6,44 (2,55)	1,23 - 11,65	0,01

*Variável dependente: IMVE. ¹ Não ajustada; ² coeficiente de regressão sofreu alteração de $\pm 20\%$. IC95%: intervalo de confiança de 95%.

O índice de massa ventricular ($\text{g}/\text{m}^{2,7}$) foi associado significativamente à PAT *ratio* (coef = 11,93 [5,3]; $p = 0,03$) não ajustado e ajustado para razão neutrófilo/leucócito (coef = 15,36, [5,24]; $p = 0,006$) (Tabela 11).

Tabela 11- Valores dos coeficientes de regressão do índice de massa ventricular esquerda (IMVE, em $\text{g/m}^{2,7}$) pela PAT *ratio*, ajustados para potenciais variáveis confundidoras

Variável (n = 39)	Coeficiente (erro padrão)	IC95%	p
PAT <i>ratio</i> ¹	11,93 (5,3)	1,19 – 22,67	0,03
PAT <i>ratio</i> ajustado para neutrófilo/leucócito ²	15,36 (5,24)	4,65 - 26,06	0,006

*Variável dependente: IMVE. ¹ Não ajustada; ² coeficiente de regressão sofreu alteração de \pm 20%. IC95%: intervalo de confiança de 95%. PAT: tonometria arterial periférica.

4.4.1 Massa ventricular esquerda e função vascular – análise considerando o uso de anti-hipertensivos

A mediana da MVE no grupo de pacientes que usava anti-hipertensivos foi de 141 e, no grupo que não usava anti-hipertensivos, foi de 119 (Tabela 12); não houve diferença significativa entre elas ($p = 0,562$).

Tabela 12 - Comportamento das medidas de massa e de função vascular, de acordo com o uso de anti-hipertensivo no grupo total de hipertensos

Variável	Uso de anti-hipertensivo		p*
	Sim	Não	
Massa ventricular			
Massa ventricular esquerda (g)	141 (112 -174)	119 (107 – 174)	0,562
Índice de massa do VE (g/m ²)	84,9 ± 21	84,8 ± 22,2	0,987
Índice de massa do VE (g/m ^{2,7})	41,1 ± 10,3	42 ± 10,2	0,8
Função vascular [#]			
BPA	507 (198 – 824)	333 (157 – 929)	1,00
PAT-Alx (%)	26,8 (9,5 – 38,2)	33,1 (30 – 50,8)	0,146
RHI	2,57 ± 0,6	2,39 ± 0,75	0,457
PAT <i>ratio</i>	0,79 ± 0,3	0,72 ± 0,33	0,564

Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil).

[#] BPA n = 43; PAT-Alx n = 46; RHI, PAT *ratio* n = 39. * Teste t ou Mann-Whitney. VE: ventrículo esquerdo; BPA: amplitude média do puls basal; PAT-Alx: índice de aumento derivado da onda de pulso obtido pela tonometria arterial periférica; RHI: índice de hiperemia reativa; PAT: tonometria arterial periférica.

As médias dos valores de IMVE (g/m²) e IMVE (g/m^{2,7}) no grupo de pacientes que usavam anti-hipertensivos foram respectivamente 84.9 ± 21 e 41.1 ± 10.3; nos pacientes que não usavam anti-hipertensivos, foram 84.8 ± 22.2 e 42 ± 10.2, respectivamente. Não houve diferença significativa entre as médias citadas (p = 0,987 e p = 0,8, respectivamente) (Tabela 12).

A mediana do BPA no grupo de pacientes que usava anti-hipertensivos foi 507 e no grupo que não usava, 333, mas a diferença não foi significativa (p = 1,00) (Tabela 12).

A mediana do PAT-AIx no grupo de pacientes que usava anti-hipertensivos foi 26,8 e no grupo que não usava foi 33,1, mas a diferença não foi significativa ($p = 0,146$) (Tabela 12).

As médias dos valores de RHI nos grupos de pacientes que usavam e não usavam anti-hipertensivos foram respectivamente $2,57 \pm 0,6$ e $2,39 \pm 0,75$, diferença que não foi significativa ($p = 0,457$) (Tabela 12).

As médias dos valores de PAT *ratio* nos grupos de pacientes que usavam e não usavam anti-hipertensivos foram, respectivamente, $0,79 \pm 0,3$ e $0,72 \pm 0,33$, porém a diferença não foi significativa ($p = 0,564$) (Tabela 12).

Na análise de regressão linear das medidas de MVE pelos índices de função vascular (Tabela 13) em pacientes que não estavam fazendo uso de medicação anti-hipertensiva, a MVE (g) não foi associada significativamente a nenhum dos índices avaliados; o IMVE (g/m^2) foi associado de maneira significativa ao RHI (coef = 17,503 [7,05]; $p = 0,038$); o IMVE ($\text{g}/\text{m}^{2,7}$) foi associado significativamente ao RHI (coef = 10,636 [3,11]; $p = 0,009$) e à PAT *ratio* (coef = 22,853 [7,29]; $p = 0,014$).

Tabela 13- Regressão linear das medidas de massa ventricular esquerda (MVE) pelas medidas de função vascular em hipertensos sem medicação anti-hipertensiva

Massa ventricular	Função vascular*			
	BPA	PAT-Alx	RHI	PAT <i>ratio</i>
Massa VE (g)				
Coeficiente de regressão	0,004	0,119	0,19	0,297
Erro padrão	(0,1)	(0,10)	(0,10)	(0,24)
Valor de p	0,969	0,113	0,078	0,249
Índice de massa do VE (g/m ²)				
Coeficiente de regressão	-6,315	15,697	17,503	34,686
Erro padrão	(8,28)	(8,87)	(7,05)	(16,96)
Valor de p	0,465	0,111	0,038	0,075
Índice de massa do VE (g/m ^{2,7})				
Coeficiente de regressão	-2,622	8,055	10,636	22,853
Erro padrão	(3,82)	(3,89)	(3,11)	(7,29)
Valor de p	0,510	0,068	0,009	0,014

* BPA n = 11; PAT-Alx n = 11; RHI, PAT *ratio* n = 10. BPA: amplitude média do pulso basal; PAT-Alx: índice de aumento derivado da onda de pulso obtido pela tonometria arterial periférica; RHI: índice de hiperemia reativa; PAT: tonometria arterial periférica; VE: ventrículo esquerdo.

4.4.2 Presença de hipertrofia ventricular esquerda e função vascular

Quando divididos em grupos de hipertensos hipertróficos e hipertensos não hipertróficos, considerando o IMVE em g/m^{2,7}, as características clínicas e laboratoriais dos pacientes eram semelhantes (p = ns) (Tabelas 14 e 15).

Tabela 14 - Características clínicas dos pacientes com e sem hipertrofia ventricular esquerda, definida pelo índice de massa ventricular esquerda em g/m^{2,7}

Variável	Total (n = 46)	Hipertrofia		p
		Sem (n = 28)	Com (n = 18)	
Idade (anos)	49,5 ± 5,4	50,3 ± 5,4	48,3 ± 5,4	0,235 [¥]
Gênero masculino	14 (30,43)	8 (28,57)	6 (33,33)	0,732 [€]
IMC (kg/m ²)	27,5 ± 3,7	27,1 ± 3,2	28,3 ± 4,3	0,258 [¥]
PA sistólica (mmHg)	149 ± 14	147,6 ± 13,3	151,2 ± 15,8	0,414 [¥]
PA diastólica (mmHg)	93,5 ± 7,4	92,9 ± 5,3	94,6 ± 9,9	0,439 [¥]
PA sistólica no dia da PAT (mmHg)	147 (142-155)	147 (143-153)	148 (140-161)	0,527 [¥]
PA diastólica no dia da PAT (mmHg)	94,7 ± 7,4	94,5 ± 6,6	95 ± 8,7	0,815 [¥]
Uso de anti-hipertensivo n(%) [#]	35 (76,09)	22 (78,57)	13 (72,22)	0,728 [€]
Diurético n(%)	14 (30,43)	9 (32,14)	5 (27,78)	1,0 [€]
IECA n(%)	10 (21,74)	6 (21,43)	4 (22,22)	1,0 [€]
BRA n(%)	16 (34,78)	7 (25)	9 (50)	0,082 [€]
Betabloqueador n(%)	6 (13,04)	6 (21,43)	0	0,068 [€]
Blq. canal cálcio n(%)	3 (6,52)	1 (3,57)	2 (11,11)	0,552 [€]
Tempo de HAS (meses)	13 (4-60)	24 (6 - 60)	12 (1 - 60)	0,112 [¥]

Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). Variáveis nominais expressas em número (%).[¥] teste *t* de Student ou Mann-Whitney; [€] teste qui-quadrado ou exato de Fisher. [#] 30,43% dos pacientes usavam 2 ou mais anti-hipertensivos de diferentes classes. IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; PAT: tonometria arterial periférica; IECA: inibidor da enzima conversora; BRA: bloqueador do sistema renina-angiotensina; Blq.: bloqueador; HAS: Hipertensão arterial sistêmica

Tabela 15- Características laboratoriais dos pacientes com e sem hipertrofia ventricular esquerda, definida por índice de massa ventricular esquerda em $\text{g/m}^{2,7}$

Variável	Hipertrofia		p*
	Sem (n = 28)	Com (n = 18)	
Glicemia (mg/dL)	92,15 ± 6,2	94,4 ± 6,1	0,231
Colesterol total (mg/dL)	212 (190 - 232)	200 (163 - 245)	0,105
LDL-c (mg/dL)	127,9 ± 25,8	127,3 ± 33,9	0,950
HDL-c (mg/dL)	46 ± 11,4	46,7 ± 11,5	0,849
Triglicérides (mg/dL)	138 (101 - 187)	100 (78 - 182)	0,078
Hematócrito(%)	42,2 ± 3,6	42 ± 3,6	0,882
Hemoglobina (g/dL)	13,9 ± 1,25	14 ± 1,28	0,872
Leucócitos	6275 ± 1645	6800 ± 1496	0,298
Neutrófilo/leucócitos	0,56 ± 0,08	0,59 ± 0,08	0,165
Plaquetas	272.030 ± 84.753	274.016 ± 64.808	0,934
Creatinina (mg/dL)	0,7±0,2	0,7 ± 0,1	0,756
Ácido úrico (mg/dL)	4,8 ± 1,2	4,7 ± 1,0	0,812

Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). * Teste *t* de Student ou Mann-Whitney. LDL-c: lipoproteína de baixa densidade-colesterol; HDL-c: lipoproteína de alta densidade-colesterol.

Os parâmetros ecocardiográficos dos grupos com e sem HVE, considerando IMVE ($\text{g/m}^{2,7}$), estão dispostos na tabela 16.

Tabela 16 - Parâmetros ecocardiográficos dos pacientes com e sem hipertrofia ventricular esquerda, definida pelo índice de massa ventricular esquerda em $g/m^{2,7}$

Variável	Hipertrofia		p*
	Sem (n = 28)	Com (n = 18)	
Diâmetro diastólico do VE (mm)	47,5 ± 4,3	53 ± 4,9	< 0,001
Diâmetro sistólico do VE (mm)	28,8 ± 3,7	33,6 ± 4	< 0,001
Septo ventricular (mm)	8 (7,6 – 8,6)	9 (8 – 10)	0,002
PP (mm)	7,7 ± 0,8	8,96 ± 1	< 0,001
Espessura relativa de parede	0,33 ± 0,04	0,34 ± 0,04	0,294
Massa ventricular esquerda (g)	118 (104 – 139)	176 (154-190)	< 0,001
Índice de massa do VE (g/m^2)	72,59 ± 12,86	104,09 ± 16,38	< 0,001
Índice de massa do VE ($g/m^{2,7}$)	34,64 ± 5,34	51,72 ± 6,37	< 0,001
Fração de ejeção (%)	69 ± 5	66 ± 5,6	0,738

Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). * Teste *t* Student ou Mann-Whitney; VE: ventrículo esquerdo; PP: espessura da parede posterior do VE no final da diástole.

Comparando-se média ou mediana das variáveis BPA, RHI, PAT *ratio* e PAT-AIx do grupo com HVE com média ou mediana do grupo sem HVE ($g/m^{2,7}$), observou-se que apenas a variável PAT-AIx apresentou medianas significativamente diferentes ($p = 0,025$) (Tabela 17), sendo os maiores valores encontrados no grupo de pacientes com HVE.

Tabela 17- Medidas de função vascular dos pacientes com e sem hipertrofia ventricular esquerda, definida por índice de massa ventricular esquerda em $\text{g/m}^{2,7}$

Variável [#]	Hipertrofia		p [¥]
	Sem	Com	
BPA	508 (191-863)	417 (294-693)	0,765
PAT-Alx (%)	25 (9-34)	34 (19-64)	0,025
RHI	2,37 ± 0,59	2,76 ± 0,64	0,057
PAT <i>ratio</i>	0,71 ± 0,28	0,87 ± 0,33	0,115

Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil).
[#] BPA n = 43; PAT-Alx n = 46; RHI, PAT *ratio* n = 39. [¥] Teste t Student ou Mann-Whitney. BPA: amplitude média do pulso basal; PAT-Alx: índice de aumento derivado da onda de pulso obtido pela tonometria arterial periférica; RHI: índice de hiperemia reativa; PAT: tonometria arterial periférica.

Dos pacientes com disfunção endotelial ($\text{RHI} \leq 1,67$), 25% (1/4) eram portadores de HVE ($\text{IMVE} \text{ g/m}^{2,7}$), enquanto 40% (14/35) daqueles sem disfunção endotelial tinham HVE, mas essa diferença não foi significativa ($p = 1,0$) (Tabela 18).

Tabela 18- Distribuição dos pacientes pela presença de disfunção endotelial e uso de anti-hipertensivo, em função da presença de hipertrofia ventricular esquerda, definida por índice de massa do ventrículo esquerdo em $\text{g/m}^{2,7}$

Variável	Total n	Hipertrofia de VE ($\text{g/m}^{2,7}$)		p*
		Com n (%)	Sem n (%)	
Função endotelial				
RHI \leq 1,67	4	1 (25)	3 (75)	
RHI $>$ 1,67	35	14 (40)	21 (60)	1
Uso de anti-hipertensivo				
Não	11	5 (45)	6 (55)	
Sim	35	13 (37)	22 (63)	0,728

* Teste exato de Fisher. VE: ventrículo esquerdo; RHI: índice de hiperemia reativa.

Entre os indivíduos que não usavam anti-hipertensivo, 45% (5/11) eram portadores de HVE ($\text{IMVE g/m}^{2,7}$); já entre os indivíduos em uso de anti-hipertensivo a proporção foi 37% (13/35), e a diferença não foi significativa ($p = 0,728$).

A presença de HVE ($\text{g/m}^{2,7}$) foi associada significativamente ao PAT-AIx (*odds ratio* - OR = 2,804 [1,29]; $p = 0,025$), não ajustando e ajustando para potenciais confundidores, na análise de regressão linear. Não se observou associação significativa da presença de HVE ($\text{g/m}^{2,7}$) com os demais índices: BPA, RHI e PAT *ratio* (Tabela 19), independente de confundidores.

Tabela 19- Regressão linear da presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), definida pelo índice de massa do ventrículo esquerdo em $\text{g}/\text{m}^{2,7}$, pelas medidas de função vascular*

Presença de HVE (IMVE, $\text{g}/\text{m}^{2,7}$)	Função vascular*			
	BPA	PAT-AIx	RHI	PAT <i>ratio</i>
OR	0,983	2,804	2,957	6,958
Erro padrão	(0,38)	(1,29)	(1,74)	(8,73)
Valor de p	0,965	0,025	0,066	0,122

Valores não ajustados para confundidores. * BPA n = 43; PAT-AIx n = 46; RHI, PAT *ratio* n = 39. IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; BPA: amplitude média do pulso basal; PAT-AIx: índice de aumento derivado da onda de pulso obtido pela tonometria arterial periférica; RHI: índice de hiperemia reativa; PAT: tonometria arterial periférica; OR: *odds ratio*.

4.4.3 Geometria ventricular alterada e função vascular

Quando divididos em grupos de hipertensos com geometria ventricular esquerda normal ou não, as características clínicas e laboratoriais dos pacientes eram semelhantes ($p = \text{ns}$) (Tabelas 20 e 21).

Tabela 20 - Características clínicas dos pacientes de acordo com a geometria ventricular esquerda

Variável	Geometria VE			P
	Total (n = 46)	Normal (n =36)	Alterada (n=10)	
Idade (anos)	49,5 ± 5,4	49,9 ± 5,5	48 ± 5,2	0,319 [¥]
Gênero masculino	14 (30,43)	11 (30,56)	3 (30)	1,0 [€]
Peso (kg)	69,8 ± 12	70,1 ± 10,9	68,8 ± 16,1	0,778 [¥]
Altura (cm)	159 ± 9,2	158 ± 8,8	159 ± 10,7	0,865 [¥]
IMC (kg/m ²)	27,5 ± 3,7	27,8 ± 3,6	26,8 ± 3,9	0,456 [¥]
Frequência cardíaca (bpm)	65,9 ± 9,3	66,8 ± 9,7	62,4 ± 7,0	0,184 [¥]
PA sistólica (mmHg)	149 ± 14	148 ± 13,2	154 ± 17	0,186 [¥]
PA diastólica (mmHg)	93,5 ± 7,4	93,2 ± 6,5	94,8 ± 10,3	0,55 [¥]
PA sistólica no dia da PAT (mmHg)	147 (142 - 155)	147 (143 - 155)	148 (140 - 162)	0,678 [¥]
PA diastólica no dia da PAT (mmHg)	94,7 ± 7,4	95 ± 6,8	95 ± 9,9	0,767 [€]
Uso de anti-hipertensivo n(%) [#]	35 (76,09)	28 (77,8)	7 (70)	0,682 [€]
Diurético n (%)	14 (30,43)	12 (33,3)	2 (20)	0,699 [€]
IECA n (%)	10 (21,74)	7 (19,44)	3(30)	0,667 [€]
BRA n (%)	16 (34,78)	12 (33,3)	4 (40)	0,720 [€]
Betabloqueador n (%)	6 (13,04)	6 (16,7)	0	0,315 [€]
Blq. canal de cálcio n (%)	3 (6,52)	1 (2,8)	2 (20)	0,115 [€]
Tempo de HAS (meses)	13 (4 - 60)	20 (6 - 60)	4 (1 - 24)	0,112 [¥]

Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). Variáveis nominais expressas em número (%);[¥] teste *t* Student ou Mann Whitney; [€] teste do qui quadrado ou exato de Fisher. # 30,43% dos pacientes usavam 2 ou mais anti-hipertensivos de diferentes classes; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial sistêmica; PAT: tonometria arterial periférica; IECA: inibidor da enzima conversora; BRA: bloqueador do sistema renina-angiotensina; Blq.: bloqueador; HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Tabela 21 - Características laboratoriais dos pacientes conforme a geometria ventricular esquerda (VE)

Variável	Geometria VE		p [¥]
	Normal (n = 36)	Alterada (n = 10)	
Glicemia (mg/dL)	92,4 ± 6,3	95,6 ± 5,1	0,146
Colesterol total (mg/dL)	212 (182 - 234)	200 (163 - 245)	0,726
LDL-c (mg/dL)	127 ± 27,2	129 ± 36,4	0,848
HDL-c (mg/dL)	45,2 ± 11,1	49,8 ± 11,9	0,266
Triglicérides (mg/dL)	133 (96 - 187)	93,5 (65 - 125)	0,066
Hematócrito (%)	42 ± 3,4	42,4 ± 4,3	0,752
Hemoglobina (g/dL)	13,9 ± 1,15	14,1 ± 1,57	0,750
Leucócitos	6427 ± 1602	6749 ± 1584	0,582
Neutrófilo/leucócitos	0,56 ± 0,07	0,61 ± 0,09	0,133
Plaquetas	264.874 ± 82.655	297.790 ± 42.587	0,237
Creatinina (mg/dL)	0,72 ± 0,16	0,67 ± 0,15	0,366
Ácido úrico (mg/dL)	4,79 ± 1,18	4,51 ± 0,89	0,516

Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil).
 ¥ Teste t Student ou Mann-Whitney. LDL-c: lipoproteína de baixa densidade-colesterol; HDL-c: lipoproteína de alta densidade-colesterol.

Os parâmetros ecocardiográficos dos grupos de pacientes com geometria ventricular esquerda normal ou alterada, considerando IMVE (g/m^2), estão dispostos na tabela 22.

Tabela 22 - Parâmetros ecocardiográficos dos pacientes segundo a geometria ventricular esquerda (VE)

Variável	Geometria VE		p [¥]
	Normal (n = 36)	Alterada (n = 10)	
Diâmetro diastólico do VE (mm)	48,5 ± 4,5	53,9 ± 6	0,003
Diâmetro sistólico do VE (mm)	28,9 ± 4,2	33,6 ± 4,6	0,02
Septo (mm)	8 (7,7 - 9)	9 (9 - 9,2)	0,002
PP (mm)	7,91 ± 1	9,29 ± 0,84	< 0,001
Espessura relativa de parede	0,33 ± 0,04	0,35 ± 0,04	0,194
Massa ventricular esquerda (g)	125 (106 - 152)	181 (163 - 218)	< 0,001
Índice de massa do VE (g/m ²)	37,9 ± 7,96	53,6 ± 7,64	< 0,001
Índice de massa do VE (g/m ^{2,7})	77,7 ± 15,7	110,9 ± 16,9	< 0,001
Fração de ejeção (%)	68,2 ± 5,38	67,5 ± 5,8	0,738

Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil).
 ¥ Teste *t* de Student ou Mann-Whitney. VE: ventrículo esquerdo; PP: parede posterior.

Comparando-se média ou mediana das variáveis BPA, RHI, PAT *ratio* e PAT-AIx do grupo de pacientes com geometria do VE alterada com média ou mediana do grupo com geometria do VE normal, observou-se que não foram significativamente diferentes ($p = ns$) (Tabela 23).

Tabela 23 - Medidas de função vascular dos pacientes conforme a geometria ventricular esquerda (VE)

Variável [#]	Geometria VE		p [¥]
	Normal	Alterada	
BPA	514 (197-832)	306 (267-553)	0,387
PAT-Alx (%)	28 (9,74-35,8)	40,65 (18,3-63,6)	0,059
RHI	2,48 ± 0,58	2,67 ± 0,83	0,477
PAT <i>ratio</i>	0,75 ± 0,27	0,85 ± 0,43	0,390

Variáveis numéricas expressas em média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil).

BPA n = 43; PAT-Alx n = 46; RHI, PAT *ratio* n = 39. ¥ Teste *t* de Student ou Mann-Whitney.

BPA: amplitude média do pulso basal; PAT-Alx: índice de aumento derivado da onda de pulso obtido pela tonometria arterial periférica; RHI: índice de hiperemia reativa; PAT: tonometria arterial periférica.

Na análise de regressão linear, a presença de geometria de VE alterada não foi associada significativamente a nenhum dos índices de função vascular estudados, na avaliação não ajustada e ajustada para confundidores (Tabela 24).

Tabela 24 - Regressão linear da presença de geometria ventricular esquerda (VE) alterada pelas medidas de função vascular

Presença de geometria do VE alterada	Função vascular*			
	BPA	PAT-Alx	RHI	PAT <i>ratio</i>
OR	0,722	2,502	1,594	3,466
Erro padrão	(0,33)	(1,35)	(1,02)	(4,92)
Valor de p	0,474	0,088	0,467	0,381

*BPA n = 43; PAT-Alx n = 46; RHI, PAT *ratio* n = 39. Valores não ajustados para confundidores. IMVE: índice de massa ventricular esquerda; BPA: amplitude média do pulso basal; PAT-Alx: índice de aumento derivado da onda de pulso obtido pela tonometria arterial periférica; RHI: índice de hiperemia reativa; PAT: tonometria arterial periférica; OR: *odds ratio*.

Dos pacientes com disfunção endotelial ($RHI \leq 1,67$), 25% (1/4) apresentavam geometria do VE alterada, enquanto 20% (7/35) daqueles sem disfunção endotelial apresentavam geometria normal, mas esta diferença não foi significativa ($p = 1,0$) (Tabela 25).

Tabela 25- Distribuição dos pacientes pela presença de disfunção endotelial e uso de anti-hipertensivo em função da geometria ventricular esquerda (VE)

Variável	Total n	Geometria VE		p*
		Alterada n (%)	Normal n (%)	
Função endotelial				
RHI $\leq 1,67$	4	1 (25)	3 (75)	
RHI $> 1,67$	35	7 (20)	28 (80)	1
Uso de anti-hipertensivo				
Não	11	3 (27,3)	8 (72,7)	
Sim	35	7 (20)	28 (80)	0,682

* Teste exato de Fisher. RHI: índice de hiperemia reativa.

Entre os indivíduos que não usavam anti-hipertensivo, 27,3% (3/11) apresentavam geometria ventricular esquerda alterada; já entre os indivíduos em uso de anti-hipertensivo a proporção foi 20% (7/35), e a diferença não foi significativa ($p = 0,682$).

4.5 Variabilidade das medidas efetuadas para cálculo da massa ventricular esquerda

Foram alocados aleatoriamente 25 casos para repetição das medidas dos registros prévios efetuados dos parâmetros ecocardiográficos envolvidos no cálculo da MVE (Tabela 26). Os valores do coeficiente de correlação intraclasse foram 0,94, 0,59 e 0,75 para diâmetro diastólico do VE, espessura do septo ventricular e espessura da parede posterior do VE, respectivamente (Tabela 26).

Tabela 26- Medidas ecocardiográficas aferidas por um mesmo observador e respectivos coeficientes de correlação intraclasse

Variáveis	Média	DP	Mínimo	Máximo	CCI (IC95%)
DDVE (mm)					
Avaliação 1	49,7	5,25	40,3	63,3	0,94
Avaliação 2	49,9	5,36	40,8	59,3	(0,871 - 0,972)
Septo (mm)					
Avaliação 1	8,58	1,12	7	11,1	0,59
Avaliação 2	8,7	1,11	7	11,2	(0,337 - 0,813)
PP (mm)					
Avaliação 1	8,21	1,09	6	11	0,75
Avaliação 2	7,91	0,88	6,53	10	(0,556-0,889)

DP: desvio padrão; CCI: coeficiente de correlação intraclasse; IC95%: intervalo de confiança de 95%; DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo no final da diástole; PP: espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo no final da diástole.

5. Discussão

Este estudo demonstrou que o IMVE ($\text{g/m}^{2.7}$) em hipertensos teve correlação positiva com a função endotelial digital (RHI e PAT *ratio*) e com o PAT-AIx. Essa associação foi demonstrada independentemente de possíveis confundidores, como tempo de hipertensão, níveis pressóricos e uso de anti-hipertensivos.

5.1 Considerações sobre a população estudada

Embora a população do estudo seja de hipertensos, com o objetivo de reduzir o efeito de conhecidos confundidores, como idade, FRCV tradicionais e níveis pressóricos muito aumentados, os pacientes do grupo estudado não eram diabéticos ou dislipidêmicos, apresentavam idade que variava de 40 a 60 anos, PA sistêmica $< 180/110$ mmHg e $\text{IMC} \leq 35$ kg/m^2 .

5.2 Correlação entre massa ventricular esquerda e índices de função vascular no grupo total de hipertensos

Estudos prévios utilizando diversas metodologias para avaliar a associação entre massa ventricular esquerda e função endotelial mostraram resultados contraditórios. Enquanto alguns revelaram ausência de correlação, outros demonstraram correlação negativa. Essa divergência também ocorreu entre estudos que utilizaram a mesma metodologia para estudo da massa e do endotélio.^{35, 88}

Contudo, não há relato na literatura de estudo mostrando correlação positiva entre a massa e a função endotelial como aqui descrito. E, até o momento, para analisar a relação entre HVE e disfunção endotelial em hipertensos, nenhum estudo empregou a PAT.

No presente estudo, a correlação positiva entre o IMVE e o RHI demonstrou que, quanto maior a MVE, maior a resposta hiperêmica digital, e melhor a função endotelial em hipertensos com as características descritas.

Dentre as técnicas de análise não invasiva da função endotelial utilizadas nos estudos anteriores para investigar a relação entre massa ventricular e a função endotelial, a FMD foi a mais empregada.

Apesar de dois estudos ($n < 90$) terem evidenciado associação entre RHI e FMD, recentemente, em grande estudo epidemiológico ($n = 1.843$), esta relação não foi significativa.^{22, 62, 93} Isso sugere que os dois métodos fornecem informações distintas sobre a função endotelial, macro ou microvascular, dependendo do tipo de vaso em que ela é analisada.

Importantes características da metodologia da PAT merecem ser comentadas.

O leito vascular estudado pela PAT é a circulação digital (periférica), que é “dupla”, ou seja, composta de capilares e anastomoses arteriovenosas, podendo responder fisiologicamente à isquemia de maneira diferente da circulação coronariana e das grandes artérias do braço.^{94, 95}

Sabe-se também que a vasodilatação é maior em artérias com menor diâmetro, portanto, o diâmetro basal do vaso no qual a resposta hiperêmica é

estudada pode interferir na resposta obtida.²⁰ Nem todos os estudos realizados previamente com outras metodologias de abordagem da função endotelial avaliaram o diâmetro basal do vaso como um confundidor da relação massa ventricular/disfunção endotelial. Do mesmo modo, a interferência do diâmetro vascular basal digital também não foi avaliada neste estudo.

No entanto, a PAT utiliza o dedo contralateral como controle, minimizando influências hemodinâmicas sistêmicas. Esse controle talvez ajude também a reduzir a influência do diâmetro vascular digital no resultado do RHI ou da PAT *ratio*, já que para o cálculo destes índices, a razão da amplitude de pulso pós/pré-oclusão no dedo submetido à isquemia é dividida pela mesma razão no dedo não submetido.

A PA elevada causa remodelamento vascular, que perpetua ainda mais a HAS. O remodelamento hipertensivo de pequenas artérias é eutrófico, no qual há uma redução do diâmetro luminal, diferente do que ocorre nas grandes artérias, nas quais se observa um aumento da camada média sem modificar o diâmetro do vaso.⁹⁶ É provável que essas diferenças secundárias à HAS também colaborem para justificar o resultado observado na população do presente estudo.

A idade não exerceu efeito confundidor na relação entre MVE e a função vascular nos pacientes com faixa etária de 40 a 60 anos, incluídos neste estudo.

Em grande estudo de base populacional, a prevalência de PAT *ratio* anormal era estável nas décadas da vida adulta.⁹³ Os autores sugeriram a

probabilidade de que ocorram mudanças fisiológicas nos microvasos das mãos com o aumento da idade tendendo a preservar a resposta hiperêmica medida pela PAT, como também a possibilidade de que a PAT perca sensibilidade em detectar efeitos da idade, devido à presença de anastomoses arteriovenosas no dedo humano.

A indexação pela altura minimiza diferenças no índice de massa em razão do gênero.⁵⁰ No presente estudo, a associação entre MVE e índices de função endotelial (RHI e PAT *ratio*) foi significativa quando ajustada para gênero.

O IMVE indexado pela ASC não foi associado aos índices de função vascular na população deste estudo, em que 30,43% dos incluídos eram obesos.

Estudos prévios mostraram que a reflexão da onda de pulso arterial poderia dissipar uma parte da energia pulsátil, que trafega para frente no leito vascular, limitando a transmissão dessa para a microcirculação, na qual poderia causar dano vascular.⁹⁸ Em alguns estudos, o PAT-Alx vem sendo usado como substituto do Alx central⁸⁶, porém essa medida depende da distância trafegada pela onda pulsátil refletida (altura), da duração da ejeção ventricular (frequência cardíaca) e da amplitude da onda refletida (resultante da geometria, número e tônus vascular das pequenas artérias e arteríolas).^{97, 98} É nesse último fator que a função endotelial, agindo sobre a vasorreatividade, pode regular a amplitude da onda refletida e interagir com o Alx.⁹⁷

Nos pacientes deste estudo, a PAT-Alx mostrou associação positiva com o IMVE ($\text{g/m}^{2,7}$), independente de todos os confundidores analisados, incluindo altura e frequência cardíaca. Não podemos concluir se esta amostra representa um estágio inicial de dano vascular, no qual a onda de pulso refletida protege o leito microvascular, levando a uma resposta hiperêmica ainda normal (demonstrada pelo aumento do RHI e do PAT *ratio*) em hipertensos com PAT-Alx aumentado.

É importante salientar que Brant *et al.* estudaram a relação do PAT-Alx com a velocidade da onda de pulso carótida-femoral (VOP-CF), medida de rigidez arterial central, na maior amostra publicada já na literatura e demonstraram fraca correlação entre os dois índices, concluindo que o PAT-Alx, medida obtida na microvasculatura digital, fornece informação diferente da rigidez arterial central.²⁵

5.2.1 Efeito da medicação anti-hipertensiva

Dois importantes determinantes do IMVE são a hipertensão e o uso de anti-hipertensivos.⁹⁰ No grupo avaliado neste estudo, não houve diferença entre os índices de massa do VE, nem entre os índices de função vascular, quando comparados pacientes que usavam ou não anti-hipertensivos. O uso de anti-hipertensivo também não exerceu efeito confundidor na relação entre MVE e função vascular. Com o objetivo de evitar a influência de anti-hipertensivos¹³, como já demonstrado com outros índices de função endotelial, os pacientes

deste estudo foram orientados a suspender a medicação 48 horas antes do teste.

Quando foram analisados apenas os pacientes que não usavam anti-hipertensivos ($n = 11$), foi observada também uma correlação positiva entre o IMVE ($\text{g/m}^{2.7}$) e a função endotelial (RHI e PAT *ratio*); porém, nem o PAT-AIx nem o BPA mostraram correlação com os índices de massa. Como os dois últimos índices avaliam aspectos vasculares analisados em repouso, podem ser necessários estudos com número maior de pacientes para definir a influência da medicação anti-hipertensiva na relação entre MVE e índices de função vascular como o PAT-AIx e BPA.

5.2.2 Influência dos níveis pressóricos

Neste estudo, a associação entre MVE e função vascular foi independente da PA. A inclusão de hipertensos com PA $< 180/100$ mmHg teve como objetivo reduzir a possibilidade de que a associação entre MVE e função endotelial seja resultado do efeito da PA, tanto na massa como na função endotelial.

Nenhum paciente com PA mais alta ($> 160/100$ mmHg) apresentava disfunção endotelial, porém não foi possível observar diferença significativa na associação entre os níveis pressóricos e os índices de função endotelial (RHI e PAT *ratio*), nem com a presença de disfunção endotelial na amostra estudada.

Tanto no estudo de Framingham⁹³(n = 4.352) como no estudo de Gutenberg (n = 5.000)⁶⁴, maiores níveis pressóricos (PA sistólica no primeiro, e PA sistólica e diastólica no segundo) foram associados com uma menor prevalência de PAT *ratio* anormal, sendo maiores níveis pressóricos associados a maiores valores de PAT *ratio*. Nestes estudos, a prevalência de HAS foi 16 e 51,3%, respectivamente.

Essa correlação positiva da PAT *ratio* com a PA contrasta com a correlação negativa do FMD com a PA, também observada no estudo de Framingham.⁹³ Os autores especularam que a PA elevada poderia levar ao aumento da complacência microvascular devido a mudanças no tônus ou na estrutura, produzindo uma maior amplitude de pulso digital com a hiperemia. Por outro lado, a presença de remodelamento microvascular, produzido pela PA aumentada, pode não ser detectada pela PAT, porque a amplitude de pulso medida pela PAT depende da pressão de pulso.

O estudo de Gutenberg ainda avaliou a BPA e mostrou que essa medida se correlacionou com a PA, porém na direção oposta àquela da PAT *ratio*.⁶⁴ Vale ressaltar que valores de BPA mais elevados são compatíveis com função vascular mais prejudicada. Do mesmo modo, no presente estudo, a BPA foi significativamente maior no grupo com PA sistólica mais baixa.

A BPA tem sido associada com a presença de FRCV e essas relações associações se mostraram mais fortes que aquelas descritas com a PAT *ratio*.^{27, 64}. Lee *et al.* demonstraram significante correlação positiva da BPA com a velocidade de fluxo sanguíneo na artéria braquial em repouso, independente do

diâmetro arterial, levando-o a sugerir que a BPA é um fenótipo vascular, possivelmente preditor de DAC e eventos cardiovasculares adversos.⁹⁹

5.3 Correlação entre presença de hipertrofia ventricular esquerda e índices de função vascular

Indexando a massa pela altura elevada à potência 2,7, os grupos de hipertensos com e sem HVE tinham características clínicas e laboratoriais semelhantes. A comparação entre média ou mediana dos índices de função vascular do grupo com e sem HVE mostrou que o PAT-Alx era maior no grupo com HVE; os demais índices não diferiram entre os grupos.

Os critérios utilizados para definir a presença de HVE são determinados pelas sociedades responsáveis pelas diretrizes de ECO, com base em estudos populacionais de predição de eventos cardiovasculares. Porém, independente da presença de HVE, a MVE mostra correlação com prognóstico.

Possivelmente, uma amostra maior poderia ser mais elucidativa já que, neste estudo, está demonstrada a relação entre o IMVE ($\text{g/m}^{2,7}$), como variável contínua, e os índices de função endotelial, RHI e PAT *ratio*.

5.4 Correlação entre presença de geometria ventricular esquerda alterada e índices de função vascular

A presença de geometria de VE alterada não foi associada a nenhum dos índices de função vascular avaliados neste estudo, independente de confundidores.

Neste estudo, 21,7% dos hipertensos apresentavam alteração na geometria do VE. Vale ressaltar que a categorização da geometria do VE é feita baseada na espessura relativa de parede e no IMVE indexado pela ASC.

Em 1999, Perticone *et al.* estudaram a correlação entre função endotelial e massa ventricular quantificada pelo ECO utilizando três diferentes critérios para HVE.³³ A resposta obtida foi significativa, independente do critério escolhido. No referido estudo, os valores que serviram como pontos de corte para definir HVE, quer indexados para ASC, quer indexados para a altura elevada à potencia 2,7, eram maiores que os atuais recomendados pelas sociedades internacionais de ECO e aqui utilizados.

As diretrizes internacionais modificaram estes valores com base em estudos com tamanho amostral maior que os anteriores e sempre visando detectar precocemente alterações relacionadas ao risco cardiovascular.

Importante destacar que mudanças dinâmicas nos padrões geométricos do VE ocorrem, como demonstrado em estudo conduzido por Lieb *et al.*⁵⁴

5.5 Limitações

A principal contribuição deste estudo foi correlacionar a massa ventricular esquerda de pacientes hipertensos com a função vascular, utilizando, pela primeira vez, a PAT, uma metodologia reprodutível e independente do avaliador, que analisa índices de função vascular basal, além da resposta endotelial à hiperemia.

No entanto, nosso estudo teve algumas limitações.

Apesar de termos excluídos pacientes com FRCV tradicionais, sabidamente confundidores da associação entre massa ventricular e função endotelial, podem existir outras covariáveis não identificadas, como fatores genéticos^{100, 101} e marcadores inflamatórios. Estudos prévios mostraram que elevados níveis séricos de proteína C-reativa são associados com a presença de HVE em hipertensos.¹⁰²

A RNM é o método mais acurado para medida da MVE, mas não estava disponível no nosso serviço. Contudo, o ECO tem boa concordância com a ressonância quanto à análise da MVE.⁴⁸ Em nosso estudo, a quantificação da massa pelo ECO foi feita em dois momentos distintos, por um único examinador habilitado, e os coeficientes de correlação intraclasse das medidas obtidas foram semelhantes aos encontrados em estudos prévios.¹⁰³ Adicionalmente, a MVE foi analisada indexando pela ASC e pela altura elevada à potência 2,7 – esta última com o objetivo de não subestimar a presença de hipertrofia, já que foram incluídos pacientes com $IMC \leq 35 \text{ kg/m}^2$.

Os pacientes incluídos neste estudo apresentavam PA $\geq 140/90$ mmHg e $< 180/110$ mmHg; portanto, os resultados aqui obtidos não podem ser aplicados a pacientes com outros níveis pressóricos.

Por não se tratar de estudo longitudinal, a determinação do tempo de conhecimento da hipertensão pode ter sido imprecisa, explicando, em parte, a grande variação no tempo de conhecimento da hipertensão. É incerto o efeito que a duração da HAS poderia ter na associação da massa ventricular com a função endotelial, porém, neste estudo, a duração não diferiu entre os grupos com e sem HVE.

O uso de anti-hipertensivos foi informado pelos pacientes e pode ser sujeito a incertezas, porém não foi confundidor em nenhuma análise feita. Vale ressaltar que todos os pacientes suspenderam a medicação no mínimo 48 horas antes do estudo da função endotelial, e que a análise feita no subgrupo de pacientes que não usavam anti-hipertensivos mostrou associação positiva entre função endotelial (RHI e PAT *ratio*) e IMVE ($\text{g/m}^{2,7}$).

Por fim, uma amostra com maior número de casos poderia ser mais elucidativa para o estudo da função vascular em pacientes hipertensos com e sem HVE. Porém, neste estudo, a exclusão de um grande número de confundidores e o rigor na realização da PAT tornaram possível avaliar uma amostra homogênea de hipertensos.

5.6 Considerações finais

A população deste estudo pode representar um estágio inicial da disfunção vascular, no qual a resposta da microvasculatura digital à hiperemia ainda é normal, mas já se observa alteração do PAT-Alx. Intervenções terapêuticas nesta fase talvez possam reduzir a ocorrência de disfunção endotelial e suas associações.

A análise de uma amostra maior se faz necessária para a compreensão da relação entre BPA e MVE.

Adicionalmente, pesquisas serão mandatórias para avaliar a associação entre massa ventricular e função endotelial pela PAT em hipertensos com níveis pressóricos mais elevados, já que os índices de hiperemia reativa digital têm relação com níveis pressóricos e estes, com a massa ventricular.

Estudos futuros podem averiguar a evolução do comportamento da função endotelial em relação a modificações evolutivas na geometria ventricular em hipertensos.

6. Conclusão

Em pacientes com hipertensão sistêmica leve a moderada, o índice de massa ventricular esquerda ($\text{g/m}^{2.7}$) foi diretamente relacionado à função endotelial digital (índice de hiperemia reativa e PAT *ratio*) e ao índice de aumento derivado da onda de pulso obtido pela tonometria arterial periférica, independentemente de possíveis confundidores como tempo de hipertensão, níveis pressóricos e uso de anti-hipertensivos.

7. Anexos

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO
DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O senhor (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa "Estudo da função endotelial em hipertensos com e sem hipertrofia ventricular esquerda". O endotélio é uma camada que cobre a parte interna de todas as artérias e veias do nosso organismo. Já se sabe que quando o funcionamento desta camada está alterado as pessoas podem ter mais complicações cardiovasculares. O engrossamento do músculo do coração (hipertrofia ventricular esquerda) devido à pressão alta também é relacionado com complicações cardiovasculares. Porém a relação entre o funcionamento do endotélio e a hipertrofia do coração precisa ser melhor entendida para ajudar no tratamento. O objetivo deste estudo é avaliar se a alteração no funcionamento do endotélio através de um exame que não invade o corpo humano pode fornecer informações que irá nos ajudar no manuseio dos pacientes que têm pressão alta independente de terem também hipertrofia do músculo do coração.

Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros: Um ecocardiograma será feito pela colocação de um aparelho (em forma de um pequeno bastão, semelhante a realização de uma ultrassonografia) externamente sobre o seu peito. Será feito também o estudo da função endotelial através de um exame que é um realizado em vários países. É um exame seguro, geralmente bem tolerado pelos pacientes. Sua pressão arterial será medida e um aparelho em forma de um dedal será colocado no dedo indicador de cada uma de suas mãos. Em seguida, um aparelho de pressão arterial apertará um de seus braços por um determinado tempo. Antes, durante e depois desta compressão, os dedais irão captar as ondas de pulso que serão enviadas a um computador para estudo. Durante todo o tempo o Sr (a) poderá nos informar sobre qualquer desconforto que sentir durante o exame.

Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados: Além dos exames acima, os exames de sangue que devem ser colhidos em pacientes com pressão alta serão realizados por punção de uma veia no seu antebraço. Neste mesmo sangue colhido, poderão ser acrescentados outros exames para avaliar o funcionamento do seu endotélio.

Desconfortos e riscos esperados: Não existem relatos de complicações graves durante estes exames. No momento da punção de sua veia, o senhor poderá sentir discreta dor e, posteriormente, poderá apresentar mancha roxa decorrente da punção (hematoma ou equimose). Durante todos os exames, o Sr (a) estará conversando com o médico e explicando o que está sentindo, sendo que o exame poderá ser interrompido a qualquer

momento caso o senhor não tolere.

Benefícios que poderão ser obtidos: Com a realização destes exames poderemos dizer ao seu médico como está a função do endotélio de seus vasos sanguíneos que será importante para ele avaliar o tratamento mais adequado para o seu caso e a necessidade de um acompanhamento mais freqüente. Embora talvez o Sr (a) não seja beneficiado diretamente por este tipo de exame, este servirá para avaliar os pacientes que vão evoluir com maiores problemas devido à pressão alta. Assim, uma vez que muitas pessoas podem ter problemas de pressão alta e engrossamento do músculo do coração, este estudo trará benefícios para outros pacientes, podendo indicar a melhor forma de tratamento dependendo de como está a função do endotélio e definir se o funcionamento do endotélio tem relação direta com a presença ou não de hipertrofia do coração. O Sr (a) poderá saber, a qualquer momento, sobre todos os riscos e benefícios relacionados a este estudo, assim como terá a liberdade de sair do estudo a qualquer momento, sem que isto prejudique o seu tratamento.

Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo: Estes exames já estão sendo feitos para aumentar as informações sobre as consequências que o funcionamento alterado do endotélio possa estar trazendo ao seu coração. Assim, estaremos apenas acrescentando informações ao seu médico. Nenhum exame ou tratamento deixará de ser feito ao Sr (a) devido a este estudo.

O senhor (a) tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem prejuízo para seu tratamento na instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente.

O senhor (a) terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Nós nos comprometemos a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, o senhor (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Ana Gardenia Liberato Ponte Farias, que pode ser encontrada na Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8111 e no celular: 99946745.

Se o senhor (a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

do HUWC – Rua Capitão Francisco Pedro 1290, Rodolfo Teófilo; fone: 3366-8589 – E - mail: cephuwc@huwc.ufc.br”

Caso o senhor se sinta suficientemente informado a respeito das informações que leu ou que foram lidas para o senhor (a) sobre os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes e que sua participação é voluntária, que não há remuneração para participar do estudo e se o senhor (a) concordar em participar solicitamos que assine no espaço abaixo.

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /

Para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M Ž F Ž
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº
COMPLEMENTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M Ž F Ž
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº
COMPLEMENTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD
 (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo da função endotelial em pacientes hipertensos com e sem hipertrofia ventricular esquerda

2. PESQUISADORES :

Prof. Dr. JOSÉ ANTÔNIO FRANCHINI RAMIRES (INCOR- FMUSP)

Prof. Dr. RICARDO PEREIRA SILVA (Chefe do Setor de Ecocardiografia do Hospital Universitário Walter Cantídio da UFC)

Dra. ANA GARDENIA LIBERATO PONTE FARIAS (Cardiologista e Ecocardiografista do Hospital Universitário Walter Cantídio da UFC).

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO BAIXO Ž Ž

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : três anos e meio

8. Referências Bibliográficas

1. VI Brazilian Guidelines on Hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94 (1Suppl):1-51
2. Williams B. The year in hypertension. *JAMA.* 2009;55(1):65-73.
3. Rosário TMd, Scala LCN, França GVAd, Pereira MRG, Jardim PCBV. Prevalência, controle e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em Nobres - MT. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93:672-8.
4. 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):963-75.
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-13.
6. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, *et al.* Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet.* 2011;377(9781):1949-61.
7. 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.
8. Brown DW, Giles WH, Croft JB. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *Am Heart J.* 2000;140(6):848-56.
9. Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering TG, *et al.* Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med.* 1986;105(2):173-8.
10. Rizzoni D, Muiesan ML, Porteri E, Salvetti M, Castellano M, Bettoni G, *et al.* Relations between cardiac and vascular structure in patients with primary and secondary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(4):985-92.
11. Muiesan ML, Salvetti M, Zulli R, Pasini GF, Bettoni G, Monteduro C, *et al.* Structural association between the carotid artery and the left ventricle

- in a general population in Northern Italy: the Vobarno study. *J Hypertension*. 1998;16(12 Pt 1):1805-12.
12. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet*. 1989;2(8670):997-1000.
 13. Lyons D, Webster J, Benjamin N. The effect of antihypertensive therapy on responsiveness to local intra-arterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with essential hypertension. *J Hypertension*. 1994;12(9):1047-52.
 14. Sanada S, Node K, Minamino T, Takashima S, Ogai A, Asanuma H, *et al*. Long-acting Ca²⁺ blockers prevent myocardial remodeling induced by chronic NO inhibition in rats. *Hypertension*. 2003;41(4):963-7.
 15. Scherrer-Crosbie M, Ullrich R, Bloch KD, Nakajima H, Nasser B, Aretz HT, *et al*. Endothelial nitric oxide synthase limits left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation*. 2001;104(11):1286-91.
 16. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr., Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*. 1990;323(1):22-7.
 17. Linder L, Kiowski W, Buhler FR, Luscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. *Circulation*. 1990;81(6):1762-7.
 18. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension*. 1993;21(6 Pt 2):929-33.
 19. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, Bettoni G, Muiesan ML, Tiberio G, *et al*. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. *Hypertension*. 1998;31(1 Pt 2):335-41.
 20. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, *et al*. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a

- report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(2):257-65.
21. Deanfield J, Donald A, Ferri C, Giannattasio C, Halcox J, Halligan S, *et al.* Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertension.* 2005;23(1):7-17.
 22. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, *et al.* Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J.* 2003;146(1):168-74.
 23. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr., Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(11):2137-41.
 24. Haller MJ, Silverstein JH, Shuster JJ. Correlation between radial artery tonometry- and fingertip tonometry-derived augmentation index in children with type 1 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2007;4(1):66.
 25. Brant LCC, Hamburg NM, Barreto SM, Benjamin EJ, Ribeiro ALP. Relations of Digital Vascular Function, Cardiovascular Risk Factors, and Arterial Stiffness: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil) Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001279 doi:10.1161/JAHA.114.001279.
 26. Brant LC, Barreto SM, Passos VM, Ribeiro AL. Reproducibility of peripheral arterial tonometry for the assessment of endothelial function in adults. *J Hypertension.* 2013;31(10):1984-90.
 27. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasan RS, Schnabel R, Pryde MM, *et al.* Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(19):2467-74.
 28. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, Lennon RJ, Lavi S, Nelson RE, *et al.* Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J.* 2010;31(9):1142-8.

29. Coll B, Aragonés G, Parra S, Alonso-Villaverde C, Masana L. Ezetimibe effectively decreases LDL-cholesterol in HIV-infected patients. *AIDS*. 2006;20(12):1675-7.
30. Treasure CB, Klein JL, Vita JA, Manoukian SV, Renwick GH, Selwyn AP, *et al*. Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation*. 1993;87(1):86-93.
31. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A, Sudano I, Di Legge V, Meola M, *et al*. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1998;32(1):25-32.
32. Sung J, Ouyang P, Bacher AC, Turner KL, DeRegis JR, Hees PS, *et al*. Peripheral endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation is associated with left ventricular mass in older persons with hypertension. *Am Heart J*. 2002;144(1):39-44.
33. Perticone F, Maio R, Ceravolo R, Cosco C, Cloro C, Mattioli PL. Relationship between left ventricular mass and endothelium-dependent vasodilation in never-treated hypertensive patients. *Circulation*. 1999;99(15):1991-6.
34. Yeboah J, Crouse JR, Bluemke DA, Lima JAC, Polak JF, Burke GL, *et al*. Endothelial dysfunction is associated with left ventricular mass (assessed using MRI) in an adult population (MESA). *J Hum Hypertens*. 2011 Jan;25(1):25-31
35. Hasegawa T, Boden-Albala B, Eguchi K, Jin Z, Sacco RL, Homma S, *et al*. Impaired flow-mediated vasodilatation is associated with increased left ventricular mass in a multiethnic population. *Am J Hypertens*. 2010;23(4):413-9.
36. Olsen MH, Wachtell K, Hermann KL, Bella JN, Dige-Petersen H, Rokkedal J, *et al*. Left ventricular hypertrophy is associated with reduced vasodilatory capacity in the brachial artery in patients with longstanding hypertension. A LIFE substudy. *Blood Press*. 2002;11(5):285-92.
37. Kempf T, Wollert KC. Nitric oxide and the enigma of cardiac hypertrophy. *Bioessays*. 2004;26(6):608-15.

38. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*. 2000;102(4):470-9.
39. Frohlich ED. Fibrosis and ischemia: the real risks in hypertensive heart disease. *Am J Hypertens*. 2001;14(6 Pt 2):194s-9s.
40. Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, O'Grady MJ, Paranicas M, Yeh JL, *et al*. Relations of left ventricular mass to demographic and hemodynamic variables in American Indians: the Strong Heart Study. *Circulation*. 1997;96(5):1416-23.
41. Garcia JA, Incerpi EK. Factors and mechanisms involved in left ventricular hypertrophy and the anti-hypertrophic role of nitric oxide. *Arg Bras Cardiol*. 2008;90(6):409-16.
42. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1988;108(1):7-13.
43. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J*. 1992;13 Suppl D:82-8.
44. Pewsner D, Jüni P, 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(7622):711.
45. 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 Pressure*. 2008;17(2):110-5.
46. Schillaci G, Battista F, Pucci G. A review of the role of electrocardiography in the diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Electrocardiology*. 2012;45(6):617-23.
47. 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(6):450-8.
48. Puntmann VO, Gebker R, Duckett S, Mirelis J, Schnackenburg B, Graefe M, *et al*. Left ventricular chamber dimensions and wall thickness by

- cardiovascular magnetic resonance: comparison with transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(3):240-6.
49. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. 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(12):1440-63.
50. de Simone G1, Kizer JR, Chinali M, Roman MJ, Bella JN, Best LG, Lee ET, Devereux RB; Strong Heart Study Investigators. Normalization for body size and population-attributable risk of left ventricular hypertrophy: the Strong Heart Study. *Am J Hypertens*. 2005;18(2 Pt 1):191-6.
51. Ilercil A, O'Grady MJ, Roman MJ, Paranicas M, Lee ET, Welty TK, *et al*. Reference values for echocardiographic measurements in urban and rural populations of differing ethnicity: the Strong Heart Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001;14(6):601-11.
52. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, *et al*. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA*. 2004;292(19):2350-6.
53. 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(4):871-8.
54. Lieb W, Gona P, Larson MG, Aragam J, Zile MR, Cheng S, *et al*. The natural history of left ventricular geometry in the community: clinical correlates and prognostic significance of change in LV geometric pattern. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(9):870-8.

55. 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(8):837-48.
56. Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, *et al.* Regression of Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy by Losartan Compared With Atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Trial. *Circulation*. 2004;110(11):1456-62.
57. 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(2):580-6.
58. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.
59. Halcox JP, Narayanan S, Cramer-Joyce L, Mincemoyer R, Quyyumi AA. Characterization of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the human forearm microcirculation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(6):H2470-7.
60. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-95.
61. Shimbo D, Muntner P, Mann D, Viera AJ, Homma S, Polak JF, *et al.* Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2010;55(5):1210-6.
62. Dhindsa M, Sommerlad SM, DeVan AE, Barnes JN, Sugawara J, Ley O, *et al.* Interrelationships among noninvasive measures of postischemic macro- and microvascular reactivity. *J Appl Physiol* (1985). 2008;105(2):427-32.
63. Rizzoni D, Porteri E, De Ciuceis C, Boari GE, Zani F, Miclini M, *et al.* Lack of prognostic role of endothelial dysfunction in subcutaneous small resistance arteries of hypertensive patients. *J Hypertension*. 2006;24(5):867-73.

64. Schnabel RB, Schulz A, Wild PS, Sinning CR, Wilde S, Eleftheriadis M, *et al.* Noninvasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(4):371-80.
65. Heffernan KS, Karas RH, Mooney PJ, Patel AR, Kuvin JT. Pulse wave amplitude is associated with brachial artery diameter: implications for gender differences in microvascular function. *Vasc Med.* 2010;15(1):39-45.
66. Xu S, Touyz RM. Reactive oxygen species and vascular remodelling in hypertension: still alive. *Can J Cardiol.* 2006;22(11):947-51.
67. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, *et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-5.
68. Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Laloux B, Pannier B, Safar M. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiol.* 1990;258(4 Pt 2):H1004-11.
69. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, *et al.* Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation.* 1995;91(5):1314-9.
70. Dakak N, Husain S, Mulcahy D, Andrews NP, Panza JA, Waclawiw M, *et al.* Contribution of nitric oxide to reactive hyperemia: impact of endothelial dysfunction. *Hypertension.* 1998;32(1):9-15.
71. Philpott AC, Lonn E, Title LM, Verma S, Buithieu J, Charbonneau F, *et al.* Comparison of new measures of vascular function to flow mediated dilatation as a measure of cardiovascular risk factors. *Am J Cardiol.* 2009;103(11):1610-5.
72. Iiyama K, Nagano M, Yo Y, Nagano N, Kamide K, Higaki J, *et al.* Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography. *Am Heart J.* 1996;132(4):779-82.
73. Muesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Rizzoni D, Zulli R, Corbellini C, *et al.* Effect of treatment on flow-dependent vasodilation of the brachial artery in essential hypertension. *Hypertension.* 1999;33(1 Pt 2):575-80.

74. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(2):325-33.
75. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S, Mitra D, Ganz P. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101(2):545-8.
76. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, Schnell TI, Pumper GM, Kuvin JT, *et al.* Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(10):1761-8.
77. Schnall RP, Shlitner A, Sheffy J, Kedar R, Lavie P. Periodic, profound peripheral vasoconstriction--a new marker of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1999;22(7):939-46.
78. Rozanski A, Qureshi E, Bauman M, Reed G, Pillar G, Diamond GA. Peripheral arterial responses to treadmill exercise among healthy subjects and atherosclerotic patients. *Circulation.* 2001;103(16):2084-9.
79. Chouraqui P, Schnall RP, Dvir I, Rozanski A, Qureshi E, Arditti A, *et al.* Assessment of peripheral artery tonometry in the detection of treadmill exercise-induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(12):2195-200.
80. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, Konishi M, *et al.* Digital Assessment of Endothelial Function and Ischemic Heart Disease in Women. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(16):1688-96.
81. Hamburg NM, Benjamin EJ. Assessment of endothelial function using digital pulse amplitude tonometry. *Trends Cardiovasc Med.* 2009;19(1):6-11.
82. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, Konishi M, Suzuki H, Nozaki T, *et al.* Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(18):1778-86.
83. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sumida H, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K, *et al.* Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(6):e000426.

84. Fisher ND, Hughes M, Gerhard-Herman M, Hollenberg NK. Flavanol-rich cocoa induces nitric-oxide-dependent vasodilation in healthy humans. *J Hypertens*. 2003;21(12):2281-6.
85. Morris AA, Patel RS, Binongo JN, Poole J, Al Mheid I, Ahmed Y, *et al*. Racial differences in arterial stiffness and microcirculatory function between Black and White Americans. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e002154.
86. Laurent S1, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.
87. Houghton JL, Smith VE, Strogatz DS, Henches NL, Breisblatt WM, Carr AA. Effect of African-American race and hypertensive left ventricular hypertrophy on coronary vascular reactivity and endothelial function. *Hypertension*. 1997;29(3):706-14.
88. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Corbellini C, Guelfi D, Rizzoni D, *et al*. Flow-mediated dilatation of the brachial artery and left ventricular geometry in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2001;19(3 Pt 2):641-7.
89. Palmieri V, Storto G, Arezzi E, Pellegrino T, Mancini M, Di Minno G, *et al*. Relations of left ventricular mass and systolic function to endothelial function and coronary flow reserve in healthy, new discovered hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*. 2005;19(12):941-50.
90. Lind L. Left ventricular mass is related to endothelium-dependent vasodilation in the forearm, but not in the brachial artery, in elderly subjects: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors study. *J Hum Hypertens*. 2008;22(11):767-73.
91. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, *et al*. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.

92. Bruyndonckx L, Radtke T, Eser P, Vrints CJ, Ramet J, Wilhelm M, *et al.* Methodological considerations and practical recommendations for the application of peripheral arterial tonometry in children and adolescents. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3183-90.
93. Hamburg NM, Palmisano J, Larson MG, Sullivan LM, Lehman BT, Vasan RS, *et al.* Relation of Brachial and Digital Measures of Vascular Function in the Community: The Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2011;57(3):390-6.
94. Coffman JD. Effects of endothelium-derived nitric oxide on skin and digital blood flow in humans. *Am J Physiol.* 1994;267(6 Pt 2):H2087-90.
95. Noon JP, Haynes WG, Webb DJ, Shore AC. Local inhibition of nitric oxide generation in man reduces blood flow in finger pulp but not in hand dorsum skin. *J Physiol.* 1996;490(Pt 2):501-8.
96. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens.* 2006;24(6):983-91.
97. Weber T, Maas R, Auer J, Lamm G, Lassnig E, Rammer M, *et al.* Arterial Wave Reflections and Determinants of Endothelial Function: A Hypothesis Based on Peripheral Mode of Action. *Am J Hypertens.* 2007;20(3):256-62.
98. Mitchell GF, Guo CY, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, *et al.* Cross-sectional correlates of increased aortic stiffness in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007;115(20):2628-36.
99. Lee CR, Bass A, Ellis K, Tran B, Steele S, Caughey M, *et al.* Relation between digital peripheral arterial tonometry and brachial artery ultrasound measures of vascular function in patients with coronary artery disease and in healthy volunteers. *Am J Cardiol.* 2012;109(5):651-7.
100. Zhao J, Cheema FA, Reddy U, Bremner JD, Su S, Goldberg J, *et al.* Heritability of flow-mediated dilation: a twin study. *J Thromb Haemost.* 2007;5(12):2386-92.
101. Sharma P, Middelberg RP, Andrew T, Johnson MR, Christley H, Brown MJ. Heritability of left ventricular mass in a large cohort of twins. *J Hypertens.* 2006;24(2):321-4.

102. Conen D, Zeller A, Pfisterer M, Martina B. Usefulness of B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in predicting the presence or absence of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2006;97(2):249-52.
103. Tognon AP, Foppa M, Luft VC, Chambless LE, Lotufo P, El Aouar LMM, *et al.* Reproducibility of left ventricular mass by echocardiogram in the ELSA-Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2014;104(2):104-11.