



JOSÉ ALEXANDRE ADDÊO CIPOLLI

**DETERMINANTES GÊNERO-ESPECÍFICOS
HEMODINÂMICOS E NÃO HEMODINÂMICOS DO DIÂMETRO
DA RAIZ DA AORTA EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS COM
HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA**

***“SEX-SPECIFIC HEMODYNAMIC AND NON-HEMODYNAMIC DETERMINANTS
OF AORTIC ROOT SIZE IN HYPERTENSIVE SUBJECTS WITH
LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY”***

CAMPINAS

2013



Universidade Estadual de Campinas

Faculdade de Ciências Médicas

JOSÉ ALEXANDRE ADDÊO CIPOLLI

**DETERMINANTES GÊNERO-ESPECÍFICOS
HEMODINÂMICOS E NÃO HEMODINÂMICOS DO DIÂMETRO
DA RAIZ DA AORTA EM INDIVÍDUOS HIPERTENSOS COM
HIPERTROFIA VENTRICULAR ESQUERDA**

***“SEX-SPECIFIC HEMODYNAMIC AND NON-HEMODYNAMIC DETERMINANTS
OF AORTIC ROOT SIZE IN HYPERTENSIVE SUBJECTS WITH
LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY”***

Orientador(a): Prof. Dr Wilson Nadruz Júnior

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção de título de Doutor em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica

Doctoral Thesis presented to the Internal Medicine Posgraduate Program of the Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas, for obtainment of the Ph.D. degree in Internal Medicine, specialization in Internal Medicine

Este exemplar corresponde à versão final da tese defendida pelo aluno **José Alexandre Addêo Cipolli** e orientado pelo **Prof. Dr. Wilson Nadruz Junior**

Assinatura do Orientador

CAMPINAS

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

C495d Cipolli, José Alexandre Addêo, 1976-
Determinantes gênero-específicos hemodinâmicos e
não hemodinâmicos do diâmetro da raiz da aorta em
indivíduos hipertensos com hipertrofia ventricular
esquerda / José Alexandre Addêo Cipolli. -- Campinas,
SP : [s.n.], 2013.

Orientador : Wilson Nadruz Júnior.
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Aorta. 2. Hipertensão. 3. Ecocardiografia. 4.
Identidade de gênero. I. Nadruz Junior, Wilson, 1973-. II.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Sex-specific hemodynamic and non-hemodynamic determinants of aortic root size in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy.

Palavras-chave em inglês:

Aortic root

Hypertension

Echocardiography

Gender

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutor em Clínica Médica

Banca examinadora:

Wilson Nadruz Júnior [Orientador]

Marcos Ferreira Minicucci

Leonardo Antônio Mamede Zornoff

Otávio Rizzi Coelho

Daniela Miti Tsukumo

Data da defesa: 26-02-2013

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

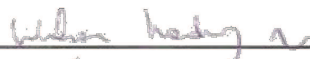
BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

JOSÉ ALEXANDRE ADDÊO CIPOLLI

Orientador PROF. DR. WILSON NADRUZ JUNIOR

MEMBROS:

1. PROF. DR. WILSON NADRUZ JUNIOR



2. PROF. DR. OTÁVIO RIZZI COELHO



3. PROFA. DRA. DANIELA MITI TSUKUMO



4. PROF. DR. MARCOS FERREIRA MINICUCCI



5. PROF. DR. LEONARDO ANTONIO MAMEDE ZORNOFF



Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas

Data: 26 de fevereiro de 2013

Dedico este trabalho...

A todos aqueles que
de alguma forma contribuíram para a minha formação.
Em especial a meu pai, minha mãe, esposa e filha pelo exemplo,
dedicação e incentivo incondicional.

AGRADECIMENTOS

Em todo meu caminho de estudo e aprendizado, o destino ou Deus, me proporcionaram conviver com pessoas que a sua forma ou jeito me incentivaram e me ajudaram a alcançar meus sonhos e objetivos.

Por isso agradeço a todos os professores, de todos os níveis de ensino, pelo empenho em semear e cultivar a minha vontade de querer aprender, representados pela Profa. Dra Elenice Moraes Ferrari, minha querida orientadora de iniciação científica, pela ajuda nos primeiros passos em pesquisa e pelo Prof. Dr. Otavio Rizzi Coelho pelos constantes incentivos durante a residência de cardiologia.

Agradeço aos meus colegas e amigos de infância, faculdade e residência, por sempre me ajudarem a enxergar as várias faces do Mundo e das coisas, fato tão importante quando se pesquisa.

Agradeço aos colegas do Ambulatório de Hipertensão e do Laboratório de Biologia Cardiovascular pelo apoio constante durante a tese, em especial a colega Maria Carolina Salmora Ferreira Sae, pela ajuda e ensinamentos.

Agradeço ao meu orientador Prof. Wilson Nadruz Júnior, pela forma amigável e elegante de ensinar, cobrar e incentivar.

Agradeço aos meus familiares pela torcida e incentivo, especialmente ao Tio Ivan e Tia Regina pelo apoio logístico e palavras de incentivo nos momentos de dúvida e dificuldade.

Agradeço aos meus irmãos por sempre ter acreditado na minha capacidade.

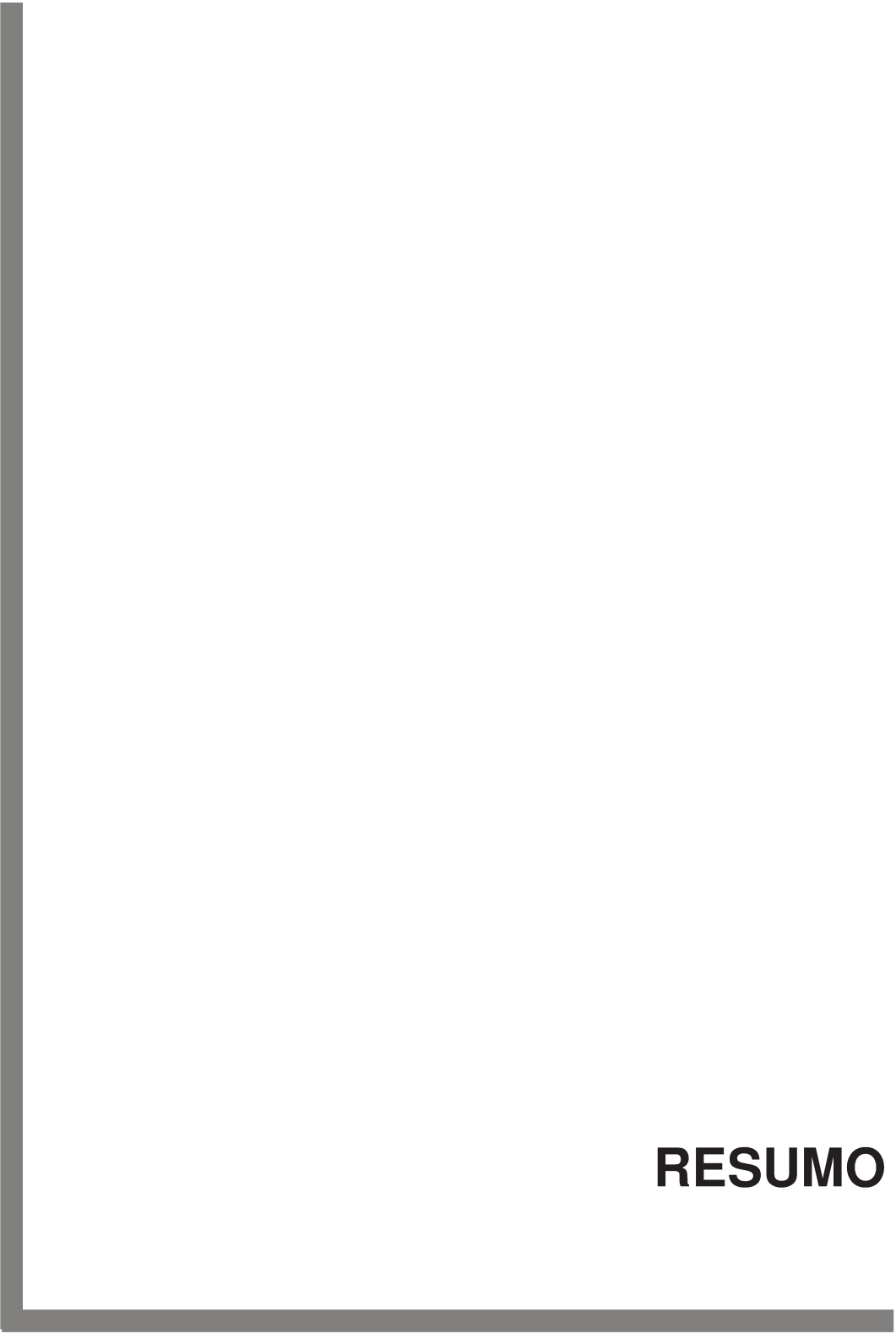
Agradeço aos meus pais, Isa e Gango, pelo carinho, amor e incentivo incondicional aos meus sonhos e anseios e, pelo exemplo de que fazer o melhor no trabalho e ao próximo é o que realmente importa.

E por fim, agradeço à minha esposa Erika, pelo amor, generosidade e ajuda diária e à minha filha Manuela, por me mostrar a verdadeira alegria de viver através de um simples sorriso.

A todos, minha eterna gratidão e meu muito obrigado!

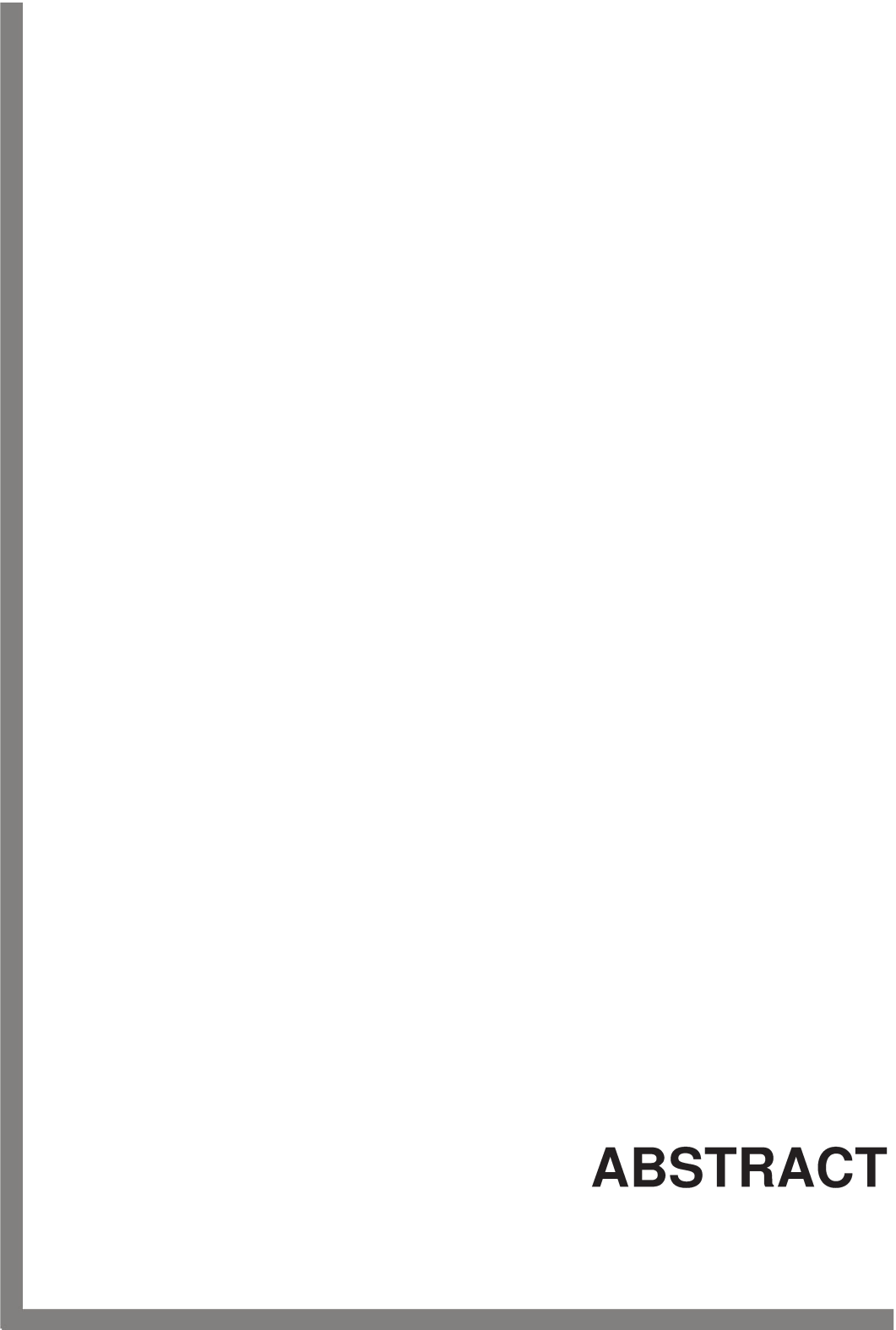
“A felicidade é sempre um resultado da atividade criativa”

Dalai-Lama



RESUMO

A dilatação da raiz da aorta é observada mais frequentemente em indivíduos hipertensos e está associada de modo independente à hipertrofia do ventrículo esquerdo. Embora a estrutura do ventrículo esquerdo tenha determinantes gênero-específicos, ainda se desconhece a existência de diferenças ligadas ao sexo nos preditores do diâmetro da raiz da aorta em indivíduos portadores de hipertensão arterial. Nós avaliamos 438 pacientes hipertensos com hipertrofia do ventrículo esquerdo (266 mulheres e 172 homens) através de exame clínico, antropometria, parâmetros laboratoriais, hemodinâmicos e inflamatórios, exame de fundo de olho e ecocardiograma. Mulheres com dilatação da raiz da aorta tiveram maior débito cardíaco ($p=0,0004$), menor resistência vascular periférica ($p=0,009$), maior prevalência de regurgitação aórtica leve ($p=0,02$) e maior circunferência abdominal ($p=0,04$), enquanto homens com dilatação da raiz da aorta apresentaram maior prevalência de hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo ($p=0,0008$), de regurgitação aórtica leve ($p=0,005$) e maiores níveis de Proteína C-reativa ($p=0,02$), quando comparados com sujeitos do mesmo sexo e sem dilatação da raiz da aorta. Entre as mulheres, a dilatação da raiz da aorta associou-se ao débito cardíaco, circunferência abdominal e regurgitação aórtica moderada, em um modelo de análise multivariada que incluía como variáveis independentes: idade, superfície corpórea, altura, índice de massa ventricular, *HOMA (homeostasis model assessment)*, pressão arterial diastólica, menopausa e uso de anti-hipertensivos. Por outro lado, a dilatação da raiz da aorta associou-se a espessura relativa da parede do ventrículo esquerdo, Proteína C-reativa e regurgitação aórtica leve, sem contribuição de pressão arterial diastólica, altura, superfície corpórea, índice de massa ventricular, resistência vascular periférica e uso de anti-hipertensivos em homens. Em conjunto, esses resultados sugerem que a sobrecarga de volume e a obesidade central podem desempenhar um papel significativo na fisiopatogênese da dilatação da raiz da aorta nas mulheres hipertensas com hipertrofia de ventrículo esquerdo, enquanto o aumento da raiz da aorta nos homens hipertensos com hipertrofia de ventrículo esquerdo está mais associado a parâmetros inflamatórios e ao crescimento das células miocárdicas.



ABSTRACT

Aortic root (AoR) dilatation is more frequently observed in hypertensive individuals and is independently associated with left ventricular (LV) hypertrophy. Although the LV structure has sex-specific predictors, it remains unknown whether there are gender-related differences in the determinants of AoR size. We carried out a cross-sectional analysis of clinical, laboratory, anthropometric, funduscopic and echocardiographic features of 438 hypertensive patients with LV hypertrophy (266 women and 172 men). Women with enlarged AoR had higher cardiac output ($P=0.0004$), decreased peripheral vascular resistance ($P=0.009$), higher prevalence of mild aortic regurgitation ($P=0.02$) and increased waist circumference ($P=0.04$), whereas AoR-dilated men presented with a higher prevalence of concentric LV hypertrophy ($P=0.0008$) and mild aortic regurgitation ($P=0.005$) and increased log C-reactive protein levels ($P=0.02$), compared with sex-matched normal AoR subjects. In women, AoR dilatation associated with cardiac output, mild aortic regurgitation and waist circumference in a multivariate model including age, body surface area, height, homeostasis model assessment index, LV mass index, diastolic blood pressure, menopause status and use of antihypertensive medications as independent variables. Conversely, AoR dilatation associated with LV relative wall thickness, log C-reactive protein and mild aortic regurgitation without contributions from diastolic blood pressure, height, body surface area, LV mass index, peripheral vascular resistance and antihypertensive medications in men. Taken together, these results suggest that both volume overload and abdominal obesity are related to AoR dilatation in hypertensive women, whereas AoR enlargement is associated more with inflammatory and myocardial growth-related parameters in hypertensive men with LV hypertrophy.

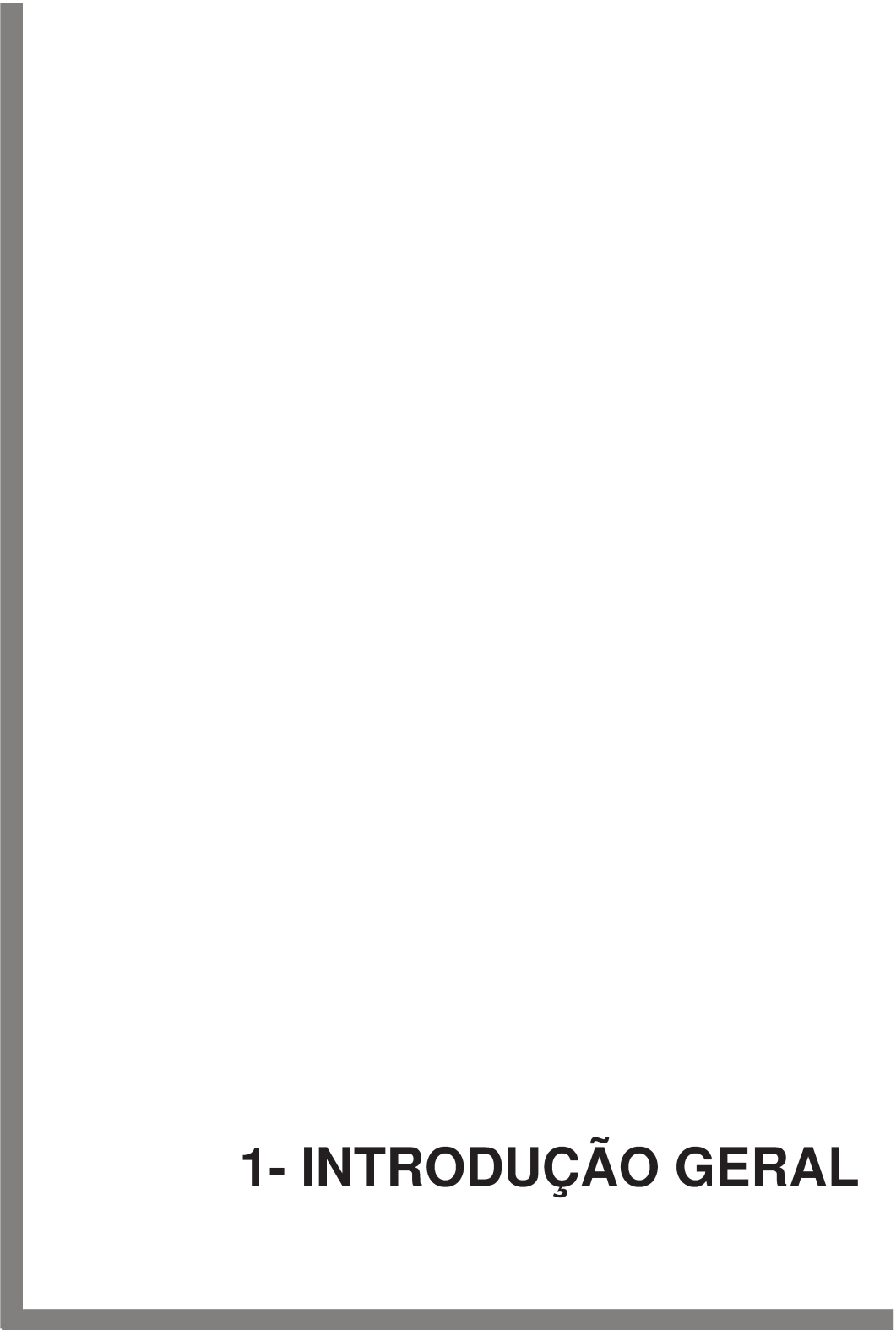
LISTA DE ABREVIATURAS

HAS- Hipertensão arterial sistêmica

LOAS- Lesões de órgão-alvo

	Pág.
Tabela 1- Estratificação do risco cardiovascular global: risco adicional atribuído à classificação de hipertensão arterial de acordo com fatores de risco, lesões de órgãos alvo e condições clínicas associadas.....	19

	Pág.
RESUMO	x
ABSTRACT	xii
1- INTRODUÇÃO GERAL.....	17
1.1- Hipertensão arterial e risco cardiovascular.....	18
1.2- Lesões de órgão alvo associadas à hipertensão arterial	19
1.3- Dilatação da raiz da aorta	22
1.4- Impacto do sexo no na estratificação do risco cardiovascular e dilatação da aorta.....	24
2- OBJETIVOS	25
3- MÉTODOS E RESULTADOS GERAIS.....	27
4- DISCUSSÃO GERAL	35
5- CONCLUSÃO GERAL	42
6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
7- ANEXO.....	52



1- INTRODUÇÃO GERAL

1.1- Hipertensão arterial e risco cardiovascular

Conceitua-se a hipertensão arterial sistêmica (HAS) como uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (1). O valor arbitrado para o diagnóstico de HAS é de 140mmHg para pressão sistólica e de 90mmHg para pressão diastólica (2). Embora estes valores sejam utilizados para o diagnóstico de HAS, é de conhecimento que a elevação do risco cardiovascular inicia-se a partir de níveis muito inferiores. Estudos de meta-análises demonstraram elevação do risco cardiovascular a partir de 115mmHg para pressão arterial sistólica e de 90mmHg para pressão arterial diastólica, duplicando o risco de mortalidade por acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio a cada 20mmHg de incremento da pressão arterial sistólica ou 10mmHg da pressão arterial diastólica. Em contrapartida, para cada 5-6mmHg de redução da pressão diastólica há reduções de 25% na ocorrência de infarto do miocárdio e de 40% na ocorrência de acidente vascular cerebral, reforçando o papel da HAS como um dos principais fatores de risco modificáveis para doenças do aparelho circulatório (3).

No Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram que as doenças do aparelho circulatório representaram a principal causa de morte em 2010, respondendo por 30% de todos os óbitos, sendo destes, 31% por doenças isquêmicas do coração e 31% por doenças cerebrovasculares (4). Apesar de cerca de 23% da população brasileira estar exposta à HAS (4) e, conseqüentemente a este cenário de risco, as taxas de controle de HAS (manutenção em valores abaixo de 140/90mmHg) apresentam-se em torno de 20%, valor muito aquém do ideal (5). Deste modo, fica evidente que o diagnóstico precoce da HAS e a redução adequada da pressão arterial têm papéis preponderantes na redução dos riscos de ocorrência e de mortalidade por doenças do aparelho circulatório.

1.2 Lesões de órgão alvo associadas à hipertensão arterial

A HAS pode provocar alterações em diversos órgãos, tais como coração, rins, grandes e pequenos vasos, retina e encéfalo, as quais são conhecidas como lesões de órgão-alvo (LOA). O estudo de Framingham demonstrou que a presença de LOA é um forte preditor de eventos cardiovasculares em indivíduos hipertensos (6). Neste contexto, considera-se que o risco cardiovascular associado à HAS varia em relação aos níveis pressóricos, ao número de fatores de risco coexistentes e à presença de lesão de órgão alvo. Isto fica evidente na estratificação de risco apresentada nas Diretrizes Brasileiras de HAS (1), na qual um indivíduo com LOA confirmada é estratificado em alto risco independentemente do seu nível pressórico (Figura 1).

Tabela 1- Estratificação do risco cardiovascular global: risco adicional atribuído à classificação de hipertensão arterial de acordo com fatores de risco, lesões de órgãos-alvo e condições clínicas associadas

	Normotensão			Hipertensão		
Outros fatores de risco ou doenças	Ótimo PAS < 120 ou PAD < 80	Normal PAS 120–129 ou PAD 80–84	Limitrofe PAS 130–139 ou PAD 85–89	Estágio 1 PAS 140–159 PAD 90–99	Estágio 2 PAS 160–179 PAD 100–109	Estágio 3 PAS ≥ 180 PAD ≥ 110
Nenhum fator de risco	Risco basal	Risco basal	Risco basal	Baixo risco adicional	Moderado risco adicional	Alto risco adicional
1–2 fatores de risco	Baixo risco adicional	Baixo risco adicional	Baixo risco adicional	Moderado risco adicional	Moderado risco adicional	Risco adicional muito alto
≥ 3 fatores de risco, LOA ou SM – DM	Moderado risco adicional	Moderado risco adicional	Alto risco adicional	Alto risco adicional	Alto risco adicional	Risco adicional muito alto
Condições clínicas associadas	Risco adicional muito alto	Risco adicional muito alto	Risco adicional muito alto	Risco adicional muito alto	Risco adicional muito alto	Risco adicional muito alto

LOA - lesão de órgãos-alvos; SM - síndrome metabólica; DM - diabetes melito.

A hipertrofia ventricular esquerda induzida pela HAS é inicialmente um processo adaptativo em resposta à sobrecarga pressórica, contudo também representa um fator de risco para a doença cardiovascular, independente da

elevação das pressões sistólica e diastólica (7). Estudos demonstram que a prevalência de hipertrofia ventricular esquerda em indivíduos hipertensos varia entre 20 a 50% (8), e que a mortalidade eleva-se em 1,7 vezes para cada aumento de 50g/m² de massa ventricular em indivíduos com hipertrofia ventricular esquerda, independentemente da pressão arterial (9). Além disto, a diminuição de 25g/m² de massa ventricular reduz em 22% o risco de evento composto (morte cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio), como demonstrado pelo estudo LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension*) (10). O aumento do risco cardiovascular nos pacientes com hipertrofia ventricular esquerda está associado à maior predisposição para infartos do miocárdio extensos, ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca e ao aparecimento de arritmias ventriculares, que em conjunto contribuem para o incremento da mortalidade (11).

Os valores absolutos de massa ventricular esquerda apresentam pouco valor diagnóstico, pois há correlação independente desta variável com medidas antropométricas, como o peso e a massa corporal. Por isso, o índice de massa ventricular esquerda (relação entre a massa ventricular esquerda em gramas pela superfície corpórea em m²) tem sido tradicionalmente utilizado como medida da massa do ventrículo esquerdo (1). Entretanto, em pacientes obesos, o ajuste da massa ventricular por superfície corpórea tende a subestimar a incidência de hipertrofia cardíaca (12). Desta forma, alguns estudos têm demonstrado que o melhor ajuste da massa ventricular esquerda é pela altura^{2,7}, a qual reflete mais adequadamente a relação com o peso magro. Neste contexto, são considerados portadores de hipertrofia cardíaca os indivíduos de ambos os sexos cuja massa ajustada pela altura^{2,7} é maior 51g/m^{2,7} (13).

Além de provocar hipertrofia ventricular esquerda, a HAS também pode modular a geometria desta câmara. Neste contexto, além da massa ventricular, também pode ser avaliada a espessura relativa do ventrículo esquerdo, a qual é calculada pela seguinte fórmula: 2 X espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo/diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo. Existem controvérsias

sobre os valores utilizados para definir a presença de aumento ou não da espessura relativa do ventrículo esquerdo, mas um valor frequentemente utilizado como ponto de corte em indivíduos hipertensos tem sido 0,45 (14). O remodelamento cardíaco associado à HAS pode ser dividido em três padrões geométricos: remodelamento concêntrico [aumento da espessura relativa da parede ventricular, porém com massa cardíaca normal]; hipertrofia concêntrica [aumento da espessura relativa da parede ventricular e da massa cardíaca]; e hipertrofia excêntrica [aumento da massa cardíaca com espessura relativa da parede ventricular normal] (15). O padrão geométrico do ventrículo esquerdo pode também influenciar o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e o risco cardiovascular. Estudos demonstraram que o padrão concêntrico se apresenta como o padrão geométrico ventricular associado à maior morbi-mortalidade cardiovascular (16). Neste contexto, mesmo em pacientes com massa ventricular esquerda normal, o padrão geométrico concêntrico é um importante marcador de risco cardiovascular (17).

Da mesma forma, a associação entre HAS e a nefropatia é elevada, sendo nefropatia hipertensiva uma das principais causas de insuficiência renal crônica terminal dialítica ou com necessidade de transplante (18). Por sua vez, a redução nas taxas de filtração glomerular, principalmente em níveis abaixo de 60ml/min por 1,73m² (nefropatia renal crônica), é considerada um fator de risco independente de doença cardiovascular em pacientes de alto risco ou hipertensos, elevando o risco de eventos cardiovasculares em 1,4 vezes para taxa de filtração glomerular entre 45-59ml/min por 1,73m² e de 3,4 vezes para taxas de filtração glomerular abaixo de 15ml/min por 1,73m². (19). A microalbuminúria, por sua vez, tem sido utilizada também como marcador de lesão de órgão alvo, pois está associada à progressão para estágios mais graves de HAS, e à elevação em até 50% no risco de doença cardiovascular (20,21).

As alterações vasculares habitualmente consideradas marcadoras de LOA têm sido: o aumento da espessura médio-intimal de grandes artérias (especialmente carótidas), o aumento da rigidez arterial e a retinopatia (22,23).

Todas estas variáveis são consideradas preditores independentes de risco para eventos cardiovasculares, fato que pode ser exemplificado pelo incremento de 15% no risco de evento cardiovascular para cada 0,1mm de aumento na espessura íntima média. (24)

A importância da busca ativa pela presença de LOA fica ainda mais evidente, quando estudos demonstram em indivíduos hipertensos estratificados como moderado risco através de escores de risco tradicionais uma prevalência de 63% de pelo menos uma LOA (microalbuminúria, aumento da espessura íntima-média carotídea ou hipertrofia ventricular esquerda) (25). Fica claro, portanto, que a busca por LOA é uma importante etapa na avaliação do paciente hipertenso para que possam ser identificados indivíduos que necessitariam de uma estratégia terapêutica mais rígida e personalizada.

1.3- Dilatação da raiz da aorta

A dilatação da raiz da aorta é frequentemente associada com maior risco de eventos cardiovasculares e mortalidade (26,27). Sob esta perspectiva, o estudo dos determinantes biológicos do diâmetro da raiz da aorta tem recebido crescente atenção na literatura. Estudos populacionais mostram que a idade, o peso, a altura, a superfície corpórea e o sexo masculino são os principais determinantes do diâmetro da raiz da aorta, enquanto que os níveis de pressão arterial exercem pouca ou nenhuma influência sobre esta estrutura vascular (28-30).

Existem vários critérios para definir o ponto de corte a partir do qual a raiz da aorta é considerada dilatada. Contudo, a estratégia mais utilizada para definir este ponto de corte tem sido determinar a medida do diâmetro da raiz da aorta correspondente ao 98º percentil (>2 desvios padrões) de uma amostra populacional composta por indivíduos saudáveis e normotensos (31). Como o diâmetro da aorta é consistentemente maior em homens, existem pontos de corte diferenciados para homens e mulheres. Neste contexto, valores acima ou

iguais a 37cm para mulheres e 40cm para homens têm sido habitualmente utilizados para definir a presença de dilatação da raiz da aorta em populações brasileiras ou de outros locais do mundo (31,32).

A dilatação da raiz da aorta é mais frequentemente observada em indivíduos hipertensos do que em não hipertensos (33,34). Por outro lado, sua prevalência é caracteristicamente maior em hipertensos mais complicados.

Em hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda, a prevalência foi de 10% (35), em hipertensos com prevalência moderada de LOA, a dilatação aórtica foi encontrada em 6,1% dos indivíduos (36), enquanto que em hipertensos não tratados com baixa prevalência de LOA, apenas 3,7% dos indivíduos exibiram dilatação da raiz da aorta (31). Além disto, a dilatação da raiz aórtica relaciona-se a uma prevalência maior de hipertrofia ventricular esquerda, placas carotídeas, espessamento médio-intimal carotídeo, microalbuminúria e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (31,35-37), indicando fortemente que a dilatação da raiz da aorta é uma LOA em indivíduos hipertensos.

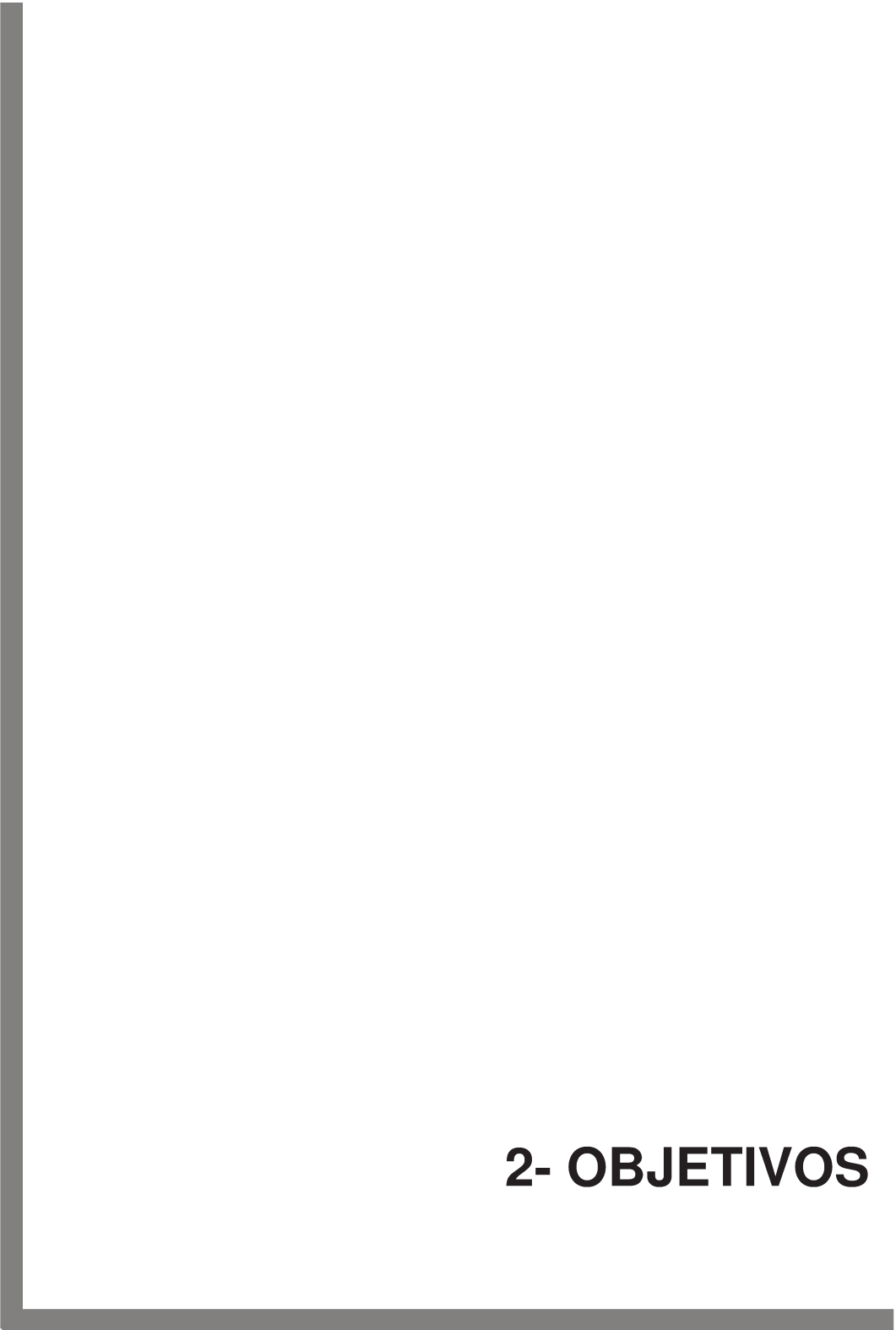
A hipertrofia ventricular esquerda é considerada o maior preditor de risco para dilatação da raiz da aorta em hipertensos, independente de sexo, idade ou superfície corpórea (31,36). Esta observação, corroborada pela associação de dilatação da raiz da aorta com disfunção diastólica e alterações hemodinâmicas centrais (37,38), argumenta contra a tese que as mudanças de diâmetro aórtico devem-se apenas às variações de superfície corpórea e idade e favorece a defesa de que a dilatação da raiz da aorta e remodelamento ventricular compartilham processos fisiopatológicos comuns. Além disto, é possível dizer que os hipertensos portadores de hipertrofia ventricular esquerda são uma atraente população para se estudar os determinantes do diâmetro aórtico, visto que apresentam uma maior chance de exibirem dilatação da raiz da aorta.

1.4- Impacto do sexo na na estratificação do risco cardiovascular e dilatação da aorta

O impacto do sexo na avaliação de risco cardiovascular já fica evidente quando são avaliados os níveis e comportamento pressórico em relação à idade. Em geral, os homens apresentam níveis mais elevados da pressão arterial do que as mulheres, porém após a menopausa as mulheres apresentam incremento nos níveis pressóricos mais acentuados, culminando com níveis pressóricos iguais aos homens após a sétima década de vida (39,40). Do mesmo modo, a primeira apresentação de doença coronariana ocorre de 8 a 10 anos antes em homens, porém após o evento as mulheres apresentam maior risco de morbimortalidade (40,56,57).

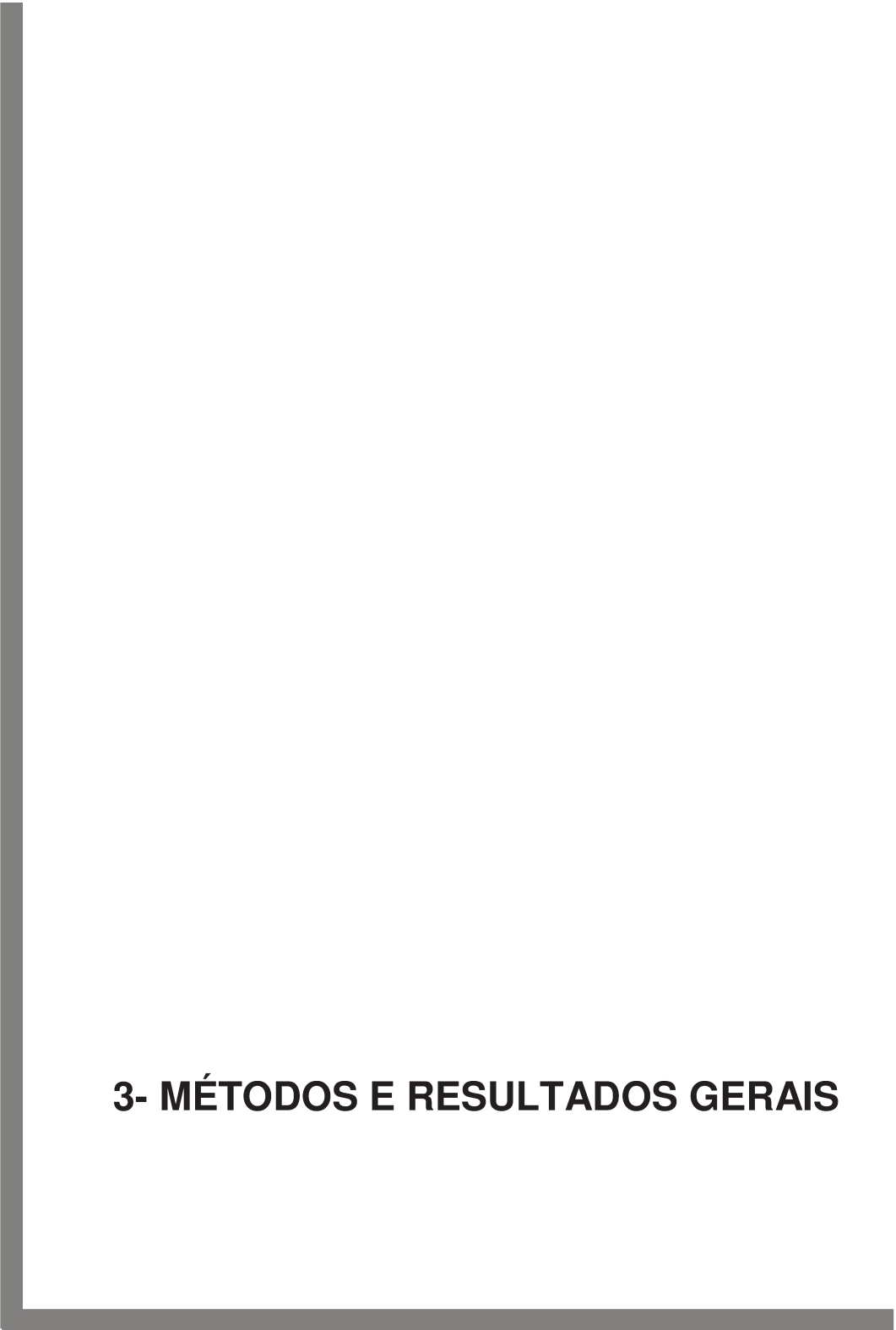
Inúmeras evidências demonstram que preditores ou marcadores de hipertrofia ventricular diferem em relação ao sexo. A este respeito, estudos demonstraram que a influência de fatores metabólicos e hemodinâmicos sobre a geometria e a massa ventricular difere em relação ao sexo (41). Da mesma forma, o efeito das estratégias terapêuticas sobre as LOAs também é influenciado pelos gêneros, visto que a regressão da hipertrofia ventricular em resposta ao tratamento parece ser mais intensa em homens (42).

Por outro lado, é importante ressaltar que o sexo masculino apresenta um maior diâmetro aórtico e maior prevalência de dilatação aórtica do que as mulheres, apontando para uma possível influência do gênero na regulação do diâmetro da raiz da aorta (28,29). Contudo, permanece desconhecido se há influência dos gêneros sobre os determinantes do diâmetro aórtico e de dilatação aórtica em indivíduos hipertensos.



2- OBJETIVOS

Investigar a influência dos gêneros sobre os determinantes do diâmetro da raiz da aorta em uma amostra de pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda.



3- MÉTODOS E RESULTADOS GERAIS

Os métodos e resultados da presente tese estão apresentados no seguinte artigo:

“Sex-specific hemodynamic and non-hemodynamic determinants of aortic root size in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy”, publicado na revista *Hypertension Research*.

ORIGINAL ARTICLE

Sex-specific hemodynamic and non-hemodynamic determinants of aortic root size in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy

José AA Cipolli^{1,3}, Felipe AS Souza^{1,3}, Maria CS Ferreira-Sae¹, José A Pio-Magalhães¹, Eugênio S Figueiredo², Vanessa G Vidotti², José R Matos-Souza¹, Kleber G Franchini¹ and Wilson Nadruz Jr¹

Aortic root (AoR) dilatation is more frequently observed in hypertensive individuals and is independently associated with left ventricular (LV) hypertrophy. Although the LV structure has sex-specific predictors, it remains unknown whether there are gender-related differences in the determinants of AoR size. We carried out a cross-sectional analysis of clinical, laboratory, anthropometric, fundoscopic and echocardiographic features of 438 hypertensive patients with LV hypertrophy (266 women and 172 men). Women with enlarged AoR had higher cardiac output ($P=0.0004$), decreased peripheral vascular resistance ($P=0.009$), higher prevalence of mild aortic regurgitation ($P=0.02$) and increased waist circumference ($P=0.04$), whereas AoR-dilated men presented with a higher prevalence of concentric LV hypertrophy ($P=0.0008$) and mild aortic regurgitation ($P=0.005$) and increased log C-reactive protein levels ($P=0.02$), compared with sex-matched normal AoR subjects. In women, AoR dilatation associated with cardiac output, mild aortic regurgitation and waist circumference in a multivariate model including age, body surface area, height, homeostasis model assessment index, LV mass index, diastolic blood pressure, menopause status and use of antihypertensive medications as independent variables. Conversely, AoR dilatation associated with LV relative wall thickness, log C-reactive protein and mild aortic regurgitation without contributions from diastolic blood pressure, height, body surface area, LV mass index, peripheral vascular resistance and antihypertensive medications in men. Taken together, these results suggest that both volume overload and abdominal obesity are related to AoR dilatation in hypertensive women, whereas AoR enlargement is associated more with inflammatory and myocardial growth-related parameters in hypertensive men with LV hypertrophy.

Hypertension Research (2009) **32**, 956–961; doi:10.1038/hr.2009.134; published online 28 August 2009

Keywords: aortic root; gender; left ventricular hypertrophy; volume overload

INTRODUCTION

Dilatation of the aortic root (AoR) is frequently associated with higher cardiovascular mortality.^{1,2} Therefore, increased importance has been devoted to the study of the biological determinants of AoR size. AoR dilatation is observed more frequently in hypertensive than in normotensive individuals^{3,4} and its prevalence is higher in patients with complicated hypertension,^{5–7} supporting the idea that it is a target organ damage marker. However, this assumption has been challenged by several lines of evidence showing no difference in AoR diameter between hypertensive and normotensive individuals after adjusting for age and body size.^{3,4,8}

Left ventricular (LV) hypertrophy is a major predictor of AoR dilatation in hypertensive subjects, independent of age, body size and gender.^{6,7} This observation argues against the notion that changes in AoR diameter are solely explained by variations in body size and age,

and points toward AoR and LV remodeling as processes with common pathophysiological mechanisms. In addition, it suggests that hypertensive patients with LV hypertrophy comprise a population with attractive features for the study of potential determinants of AoR size.

Mounting evidence showed that there are gender related differences in the predictors of LV structure in hypertensive subjects. In this regard, LV mass and geometry show sex specific relationships with body mass composition, metabolic factors and other markers of target organ damage.^{9–12} On the other hand, AoR size and the prevalence of AoR dilatation are clearly higher in men,^{4–6} indicating that gender has a major role in the regulation of the AoR phenotype. Nevertheless, it remains unknown whether there are sex related differences in the determinants of AoR diameter in hypertensive subjects. Therefore, the aim of this study was to evaluate the impact

¹Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Campinas, Campinas, Brazil and ²Department of Ophthalmology, School of Medicine, University of Campinas, Campinas, Brazil

³These authors contributed equally to this work.

Correspondence: Dr W Nadruz Junior, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, University of Campinas, Universidade Estadual de Campinas, Cidade Universitária Zéferino Vaz, Campinas, SP 13081-970, Brazil.

E-mail: wiln@fcm.unicamp.br

Received 7 June 2009; revised 7 July 2009; accepted 9 July 2009; published online 28 August 2009

of gender on the determinants of AoR size in a sample of patients with hypertension and LV hypertrophy.

METHODS

A total of 438 consecutive patients (325 Whites and 113 Blacks), followed up at the Hypertension Unit of the University of Campinas, were included in the study. Inclusion criteria were as follows: (1) hypertension, defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg, or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg or current antihypertensive medication use; (2) echocardiographic diagnosis of LV hypertrophy; and (3) age over 18 years and no evidence of moderate or severe cardiac valve disease, hypertrophic cardiomyopathy, previous myocardial infarction, neoplastic disease and suspected secondary hypertension. The studied patients underwent a cross-sectional analysis of the following diagnostic procedures: (1) clinical blood pressure measurements; (2) anthropometric measurements; (3) routine investigations (blood chemistry, creatinine clearance and urinary albumin-creatinine ratio analyses); (4) funduscopic examination and (5) an echocardiogram. The study was approved by the ethics committee of the University of Campinas, and written consent was obtained from all participants.

Blood pressure was measured using a validated digital oscillometric device (Omron HEM-705CE, Omron Healthcare, Kyoto, Japan) with appropriate cuff sizes.¹⁰ Body mass index was calculated as body weight divided by height squared (expressed in kg m^{-2}). Waist circumference was measured at the midpoint between the lowest rib and iliac crest and hip circumference at the level of the greater trochanters.

Blood samples were obtained in the morning after 12 h of fasting for analysis of total cholesterol, cholesterol fractions, glucose, insulin and C-reactive protein levels. The homeostasis model assessment index was calculated as follows: $\text{glucose (mg per 100 ml)} \times \text{insulin (}\mu\text{U ml}^{-1}\text{)} / 405$.¹⁰ Funduscopic diagnosis of hypertensive retinopathy was evaluated bilaterally by a skilled ophthalmologist, who had no knowledge of the patient's clinical characteristics. The funduscopic findings were graded using the Keith-Wagener classification. Albuminuria was evaluated in patients by measuring the albumin-creatinine ratio in morning urine samples. In addition, creatinine clearance was also measured. Diabetes mellitus was diagnosed if fasting blood glucose was ≥ 126 mg per 100 ml or when participants were taking hypoglycemic medications, whereas metabolic syndrome was defined in accordance with the National Cholesterol Education Program Panel III criteria.¹³ Women with reported amenorrhea for more than 12 months, except for pregnancy, were identified as postmenopausal.

Echocardiography studies were conducted on each subject at rest in the left lateral decubitus position using a Vivid 3 Pro (General Electric, Milwaukee, WI, USA) apparatus equipped with a 2.5-MHz transducer as described previously.¹⁴ AoR diameter, LV end-diastolic and end-systolic diameters, interventricular septum thickness, posterior wall thickness and LV mass were measured in accordance with the American Society of Echocardiography guidelines.¹⁵ AoR diameter was measured at the level of Valsalva's sinuses by M-mode tracings, under two-dimensional control, as the maximal distance between the two leading edges of the anterior and posterior AoR walls at the end diastole. Relative wall thickness was computed as twice the posterior wall thickness divided by the LV end-diastolic diameter. Mild aortic regurgitation was identified on the basis of the extent of diastolic turbulent flow in the LV, indicated by a variance signal, by a jet occupying $< 20\%$ of the aortic annular diameter at its origin and extending less than halfway to the tip of the anterior mitral leaflet.¹⁶ All the recordings were made by the same physician, who was unaware of other data relating to the subjects. The reproducibility of both acquiring and measuring LV mass and AoR size was determined in recordings obtained from 10 subjects. Intraobserver LV mass and AoR size variabilities were < 8 and $< 3\%$, respectively, whereas interobserver variabilities of these parameters were < 11 and $< 5\%$, respectively.

Systolic volume was generated from Doppler interrogation of transaortic flow at the aortic annular level and aortic valve cross-sectional area.¹⁷ Cardiac output was calculated as systolic volume $\times$ cardiac frequency, whereas peripheral vascular resistance was obtained using the formula: mean blood pressure / cardiac output.

Aortic root was considered dilated when its diameter was ≥ 37 mm in women and 40 mm in men. These cutoff points were the 98th percentile (> 2

s.d.) values⁷ in a group of 356 normotensive, non-obese (body mass index between 20 and 25 kg m^{-2}) and apparently normal adults (196 women and 160 men; mean age: 56.0 ± 0.6 years) evaluated in an outpatient unit for a cardiovascular checkup in the previous 3 years. LV hypertrophy was defined with the use of cutoff point $\text{LV mass/height}^{2.7} > 51$ for both genders,¹⁸ whereas concentric geometry was considered if the relative wall thickness was ≥ 0.45 .¹⁹

Descriptive statistical results are expressed as mean $\pm$ s.e. Chi-squared test was used to compare categorical variables, whereas the unpaired *t*-test and Mann-Whitney test compared the parametric and nonparametric continuous variables, respectively. Pearson's or Spearman's method was used to assess univariate correlations between clinical features and AoR size. Stepwise and logistic regression analyses evaluated the independent determinants of AoR diameter. A *P*-value < 0.05 was considered significant.

RESULTS

Gender-specific features of hypertrophic patients according to AoR dilatation

Aortic root dilatation, defined by the sex specific criteria of 40 mm in men and 37 mm in women, was found in 46 of 438 patients, with an overall prevalence rate of 10.5%. A dilated AoR was present in 15.1% of men and in 7.5% of women. The clinical features of the studied subjects are presented in Table 1. Women and men with AoR enlargement were older than those with normal AoR size, whereas larger waist circumference and higher prevalence of postmenopause were found in females with dilated AoR compared with normal AoR women. Conversely, men with AoR dilatation showed higher log C reactive protein levels compared with those with normal AoR size. Body surface area, body mass index, hip circumference, homeostasis model assessment index and use of antihypertensive medications were similar in both genders according to AoR size. In addition, subjects with AoR dilatation showed no differences in lipid fractions and in the prevalence of smoking and diabetes mellitus (Supplementary data).

Table 2 shows the echocardiographic features of men and women, as well as their statistical comparisons according to the presence or absence of AoR dilatation. Men with AoR dilatation showed increased LV wall thickness, relative wall thickness, LV mass index and a higher prevalence of LV concentric hypertrophy, whereas women with enlarged AoR displayed increased LV end diastolic diameter compared with sex matched subjects with normal AoR size. Moreover, subjects with AoR dilatation of both genders showed increased prevalence of mild aortic regurgitation. In contrast to LV structural parameters, no variations in retinal vascular changes, as well as in urinary albumin creatinine ratio and creatinine clearance, were found in both genders according to the presence or absence of AoR enlargement (Supplementary data).

The hemodynamic features of studied subjects are shown in Table 3. Women with enlarged AoR showed higher stroke volume and cardiac output in addition to lower peripheral vascular resistance than did those with normal AoR size. On the other hand, no differences in hemodynamic parameters were found in men according to AoR size.

Univariate correlations between AoR size and studied variables

To determine the sex specific correlates of AoR size, univariate analyses were carried out (Table 4). In hypertensive women, AoR size showed a positive and major correlation with LV end diastolic diameter, waist circumference, LV mass index, stroke volume and cardiac output and displayed a weaker direct relationship with age, body surface area, hip circumference, body mass index, LV wall thickness, postmenopause, mild aortic regurgitation and height.

Table 1 Clinical characteristics of subjects with aortic root dilatation

Variables	Women		Men	
	Normal (n=246)	Dilated (n=20)	Normal (n=146)	Dilated (n=26)
Age, years	56.8±0.9	62.0±1.7*	56.9±1.1	61.9±1.3*
Whites, n (%)	182 (74)	16 (80)	110 (75)	17 (65)
Body mass index, kg m ⁻²	31.4±0.3	32.4±0.9	31.1±0.4	31.3±0.8
Body surface area, m ²	1.68±0.02	1.76±0.03	1.95±0.02	1.97±0.04
Height, m	1.55±0.01	1.55±0.02	1.69±0.02	1.66±0.02
Waist circumference, cm	100.0±0.8	106.1±2.3*	104.9±1.0	104.8±2.3
Hip circumference, cm	106.6±1.0	111.2±2.3	105.9±0.8	105.6±1.6
Metabolic syndrome, n (%)	155 (63)	15 (75)	95 (65)	17 (65)
Postmenopause	177 (72)	19 (95)*		
HOMA	4.1±0.3	3.3±0.5	3.9±0.3	3.8±0.9
Log CRP, mg per 100 ml	-0.43±0.03	-0.27±0.14	-0.55±0.04	-0.30±0.11**
Diuretics, n (%)	190 (77)	15 (75)	117 (80)	21 (81)
β-Blockers, n (%)	116 (47)	8 (40)	73 (50)	11 (42)
CCB, n (%)	113 (46)	12 (60)	63 (43)	14 (54)
ACEI or ARB, n (%)	202 (82)	17 (85)	126 (86)	23 (88)

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; AoR, aortic root; ARB, angiotensin receptor blocker; CCB, calcium channel blocker; CRP, C-reactive protein; HOMA, homeostasis model assessment index.

*P<0.04 and **P<0.02 compared with sex-matched subjects with normal AoR size.

Table 2 Echocardiographic features of subjects with aortic root dilatation

Variables	Women			Men		
	Normal (n=246)	Dilated (n=20)	P-value	Normal (n=146)	Dilated (n=26)	P-value
Aorta, mm	31.2±0.2	38.7±0.5	<0.0001	34.2±0.2	42.0±0.4	<0.0001
LV end-diastolic diameter, mm	48.8±0.3	52.3±1.3	0.002	53.0±0.5	53.1±1.0	NS
Posterior wall thickness, mm	11.0±0.1	10.9±0.3	NS	11.5±0.1	12.6±0.2	0.0002
Interventricular septum, mm	11.1±0.1	11.2±0.4	NS	11.6±0.1	12.9±0.2	<0.0001
Relative wall thickness	0.45±0.01	0.42±0.02	NS	0.44±0.01	0.47±0.01	0.009
LV concentric hypertrophy, n (%)	108 (44)	5 (25)	NS	55 (38)	19 (73)	0.0008
LV mass index, g/h ^{2.7}	79.8±1.5	86.8±4.5	NS	78.6±1.7	88.4±2.8	0.02
Ejection fraction, %	66.2±0.4	65.3±2.1	NS	62.6±0.8	62.4±1.5	NS
Mild aortic regurgitation, n (%)	45 (18)	8 (40)	0.02	30 (21)	12 (46)	0.005

Abbreviations: LV, left ventricular; NS, nonsignificant.

Table 3 Hemodynamic features of subjects with aortic root dilatation

Variables	Women			Men		
	Normal (n=246)	Dilated (n=20)	P-value	Normal (n=146)	Dilated (n=26)	P-value
Systolic blood pressure, mm Hg	152.1±1.9	143.6±4.5	NS	149.7±2.1	152.5±5.0	NS
Diastolic blood pressure, mm Hg	89.1±1.1	84.1±3.3	NS	88.4±1.2	88.7±2.5	NS
Heart rate, b.p.m.	65.1±0.4	67.3±1.4	NS	64.5±0.6	63.3±1.6	NS
Stroke volume, ml	82.3±1.2	95.5±6.0	0.003	92.9±1.8	93.6±3.7	NS
Cardiac output, l per min	5.34±0.08	6.33±0.32	0.0004	5.97±0.12	5.92±0.26	NS
Peripheral vascular resistance, dynes/cm ⁵	1716±38	1381±77	0.009	1549±40	1594±121	NS

Abbreviations: b.p.m., beats per minute; NS, nonsignificant.

Conversely, AoR size correlated inversely with the peripheral vascular resistance and ejection fraction in this gender. In men, AoR diameter correlated directly with the LV wall thickness, LV mass index, mild aortic regurgitation, relative wall thickness, age, log C reactive protein and peripheral vascular resistance. Finally, no significant relationship was observed between AoR size and creatinine clearance, log urinary albumin creatinine, retinal vascular changes, lipid fractions, smoking,

diabetes mellitus or antihypertensive medications in both genders (data not shown).

Multivariate determinants of AoR size and dilatation

Stepwise and logistic regression analyses were carried out to evaluate the independent contributions of different factors to AoR size and AoR dilatation, respectively. In women, AoR size associated with

Table 4 Univariate correlation analysis of aortic root size

Variables	Women (n=266)	Men (n=172)
Age	0.16*	0.22*
Body surface area	0.22**	-0.02
Body mass index	0.17*	0.01
Height	0.14***	-0.02
Waist circumference	0.29**	0.06
Hip circumference	0.22**	0.03
Systolic blood pressure	-0.06	0.02
Diastolic blood pressure	-0.06	0.08
Metabolic syndrome	0.07	0.08
Postmenopause	0.14***	
Homeostasis model assessment index	-0.03	-0.02
Log C-reactive protein	0.04	0.16***
Left ventricular end-diastolic diameter	0.35**	0.02
Posterior wall thickness	0.15***	0.35**
Interventricular septum	0.15***	0.38**
Relative wall thickness	-0.07	0.26**
Left ventricular mass index	0.27**	0.29**
Ejection fraction	-0.16*	-0.08
Mild aortic regurgitation	0.14***	0.29**
Stroke volume	0.26**	-0.13
Cardiac output	0.24**	-0.13
Peripheral vascular resistance	-0.20**	0.16***

* $P < 0.01$; ** $P < 0.001$; *** $P < 0.05$.

Table 5 Regression analyses of the association between selected independent variables and AoR size/dilatation in hypertensive women

Step	Variables	R^2 change	P-value
Dependent: AoR size (model 1)			
1	Cardiac output	0.040	0.0008
2	Waist circumference	0.035	0.001
3	Mild aortic regurgitation	0.025	0.007
4	Age	0.017	0.02
5	Left ventricular mass index	0.015	0.03
6	Height	0.013	0.04
Dependent: AoR dilatation (model 2)			
		Hazard ratio	
1	Cardiac output > 5.5 l per min	5.80	0.004
2	Mild aortic regurgitation	3.87	0.02
3	Waist circumference > 105 cm	3.46	0.03

Abbreviation: AoR, aortic root.

Independent variables in model 1 also included body surface area, diastolic blood pressure, menopause status, homeostasis model assessment index and use of antihypertensive medications. In model 2, age > 60 years, height > 1.55 m, body surface area > 1.70 m², diastolic blood pressure > 90 mmHg, left ventricular mass index > 80 g/h^{2.7}, menopause status, homeostasis model assessment index > 3.5 and use of antihypertensive medications were also included as independent variables. Only variables with significant association are presented.

cardiac output, waist circumference, mild aortic regurgitation, age, LV mass index and height, whereas cardiac output, mild aortic regurgitation and waist circumference were independently related to AoR dilatation in this gender (Table 5). In men, both AoR size and AoR dilatation associated with mild aortic regurgitation, relative wall thickness and log C reactive protein (Table 6).

DISCUSSION

In this report, we evaluated a sample of hypertensive patients with LV hypertrophy and found that (1) AoR size and dilatation were paralleled

Table 6 Regression analyses of the association between selected independent variables and AoR size/dilatation in hypertensive men

Step	Variable	R^2 change	P-value
Dependent: AoR size (model 1)			
1	Mild aortic regurgitation	0.111	0.00002
2	Relative wall thickness	0.071	0.0003
3	Log C-reactive protein	0.037	0.007
Dependent: AoR dilatation (model 2)			
		Hazard ratio	
1	Relative wall thickness ≥ 0.45	11.65	0.0002
2	Log C-reactive protein ≥ -0.41 mg per 100 ml	6.77	0.002
3	Mild aortic regurgitation	5.84	0.007

Abbreviation: AoR, aortic root.

Independent variables in model 1 also included age, height, body surface area, diastolic blood pressure, left ventricular mass index, peripheral vascular resistance and use of antihypertensive medications. In model 2, age > 60 years, height > 1.66 m, body surface area > 1.95 m², diastolic blood pressure > 90 mmHg, left ventricular mass index > 80 g/h^{2.7}, peripheral vascular resistance > 1550 dynes/cm⁵ and use of antihypertensive medications were also included as independent variables. Only variables with significant association are presented.

by higher cardiac output and increased waist circumference in women; (2) LV concentric hypertrophy and C reactive protein were independently associated with AoR size and dilatation in hypertensive men; and (3) although LV mass associated with AoR diameter in both genders, LV end diastolic diameter and LV wall thickness were actually the foremost correlates of AoR size in women and men, respectively. Overall, these findings suggest that gender specific mechanisms might be implicated in the regulation of AoR size in hypertensive subjects with LV hypertrophy.

In our study, hypertensive women with AoR dilatation showed increased stroke volume and cardiac output as well as reduced peripheral vascular resistance compared with those with normal AoR. Accordingly, cardiac output emerged as an independent determinant of female AoR size after multivariate analysis. These results point toward a role of volume load in the regulation of AoR diameter in this gender. In agreement with this assumption, larger AoR diameters have been described in individuals with volume overload, such as marathon runners and patients with anemia and aortic valve regurgitation.²⁰⁻²² Moreover, results of the LIFE study showed that stroke volume, a putative marker of volume load, was an independent predictor of AoR diameter, strengthening the notion that proximal aortic structure is sensitive to changes in volume status in hypertensive subjects.⁵ One potential cause of volume overload in hypertensive patients is obesity.²³ In fact, in our study, AoR size was shown to correlate with body mass index and body surface area in women. Nonetheless, the present findings indicated that abdominal rather than global obesity was more related to AoR size in this gender. In this context, waist circumference came up as the anthropometric measurement showing the strongest correlation with AoR size and was independently associated with AoR diameter. Noticeably, the relationship between waist circumference and AoR size was independent of the homeostasis model assessment index, suggesting that insulin resistance had no major role in this regard. These results are in agreement with a recent report from our group showing that waist circumference was associated with the LV end diastolic diameter independently of insulin resistance and body mass index in hypertensive women with a high prevalence of LV hypertrophy.¹⁰ Altogether, these data seem to suggest that circulating volume derived from central adiposity might be involved in AoR and LV chamber enlargement in hypertensive women. Conversely, although the relationship between AoR size and cardiac output and central

obesity was not influenced by menopause status, we cannot rule out the role of estrogens in this regard.

In contrast to the results obtained from females, LV concentric hypertrophy showed a major relationship with AoR size in males. Similarly, the positive association between LV mass and AoR size was mainly dependent on LV wall thickness in men, whereas it was mostly reliant on LV chamber diameter in women. These findings might provide some clues regarding the regulatory mechanisms of male AoR size. First, they indicate that growth factors influencing the myocardium may be also involved in AoR remodeling. Second, they suggest that pressure overload might be a potential hemodynamic stimulus for AoR dilatation, given that hypertension is strongly related to LV concentricity.²⁴ Traditionally, chronic exposure to high intra arterial pressures in hypertension is believed to accelerate elastin breakdown, and is therefore believed to further promote proximal aortic dilatation.²⁵ However, this assumption is challenged by the absence of a significant relationship between blood pressure and AoR size in our studied sample. Although the use of antihypertensive medications and evaluation of clinic blood pressure levels might be major limitations to this assumption, our data agree with other studies showing no independent impact of clinic blood pressure measurements on AoR size either in treated or untreated hypertensives.⁴⁻⁶ Conversely, a recent report showed a direct significant association between night time blood pressure evaluated by ambulatory blood pressure monitoring and AoR diameter in hypertensive patients,⁷ supporting the notion that pressure overload might indeed influence the AoR phenotype.

Although AoR dilatation may take place as a result of cardiac and hemodynamic factors, reverse causality may also occur. For instance, mild aortic regurgitation secondary to AoR dilatation could also influence cardiac output and cardiac remodeling.²² In this context, our data from multivariate analysis showed that mild aortic regurgitation was indeed associated with AoR size/dilatation in both genders. Nevertheless, this variable did not explain the relationship between AoR dilatation and cardiac output in women and exerted no influence on the association between AoR dilatation and relative wall thickness in men, indicating that the cardiac and hemodynamic factors were related to AoR enlargement independently of aortic regurgitation. However, it must be acknowledged that the cross sectional nature of our study does not exclude the possibility that the systemic hemodynamic parameters and LV remodeling were influenced by hemodynamic abnormalities secondary to the increased AoR size.

A notable result of our study was that men showed no variation in body size according to AoR diameter. This finding argues against data obtained from population based and untreated hypertensives showing a direct impact of body surface area on AoR size.⁴⁻⁷ Nonetheless, they seem to agree with the results obtained from patients with electrocardiographic LV hypertrophy, which showed no difference in the body surface areas of patients with either enlarged or normal AoR diameter.⁵ It is noteworthy that most of the subjects with dilated AoR described in this aforementioned study were of male gender, thereby supporting the notion that body size may not be a major determinant of AoR dilatation in hypertensive hypertrophic men.

Left ventricular hypertrophy and carotid intima media thickness have been independently related to microalbuminuria and retinal vascular changes in hypertensive subjects.²⁶⁻²⁸ These observations raise the assumption that hypertension induced cardiac and macrovascular damages share common pathophysiological mechanisms with microvascular disease. In this context, in this study, we evaluated whether there was a relationship between AoR size and markers of microvascular injury. Noticeably, we reproduced data from other

sources showing no association between AoR size and microalbuminuria.^{6,7} Furthermore, we found that AoR size did not correlate with creatinine clearance and retinal vascular changes in both genders, thus suggesting that, in contrast to LV hypertrophy and carotid intima media growth, AoR dilatation might not show an expressive relationship with hypertensive microvascular damage.

A potential limitation of this study is that the majority of hypertensive patients were on medications. Some findings might therefore be attributable to the differential effect of various therapy regimens. However, this hypothesis seems less probable as the univariate correlations showed no significant relationship between antihypertensive medications and AoR size in both genders. Moreover, we diminished this potential bias by considering the presence of antihypertensive treatment in multivariate models.

In conclusion, the present findings indicate that there are sex-specific determinants of AoR size in hypertensive patients with LV hypertrophy. In this regard, our results suggest that volume overload and central obesity are related to AoR dilatation in women, whereas AoR enlargement is associated more with LV myocardial growth and inflammatory status in men. Nevertheless, further longitudinal studies are required to confirm these assumptions.

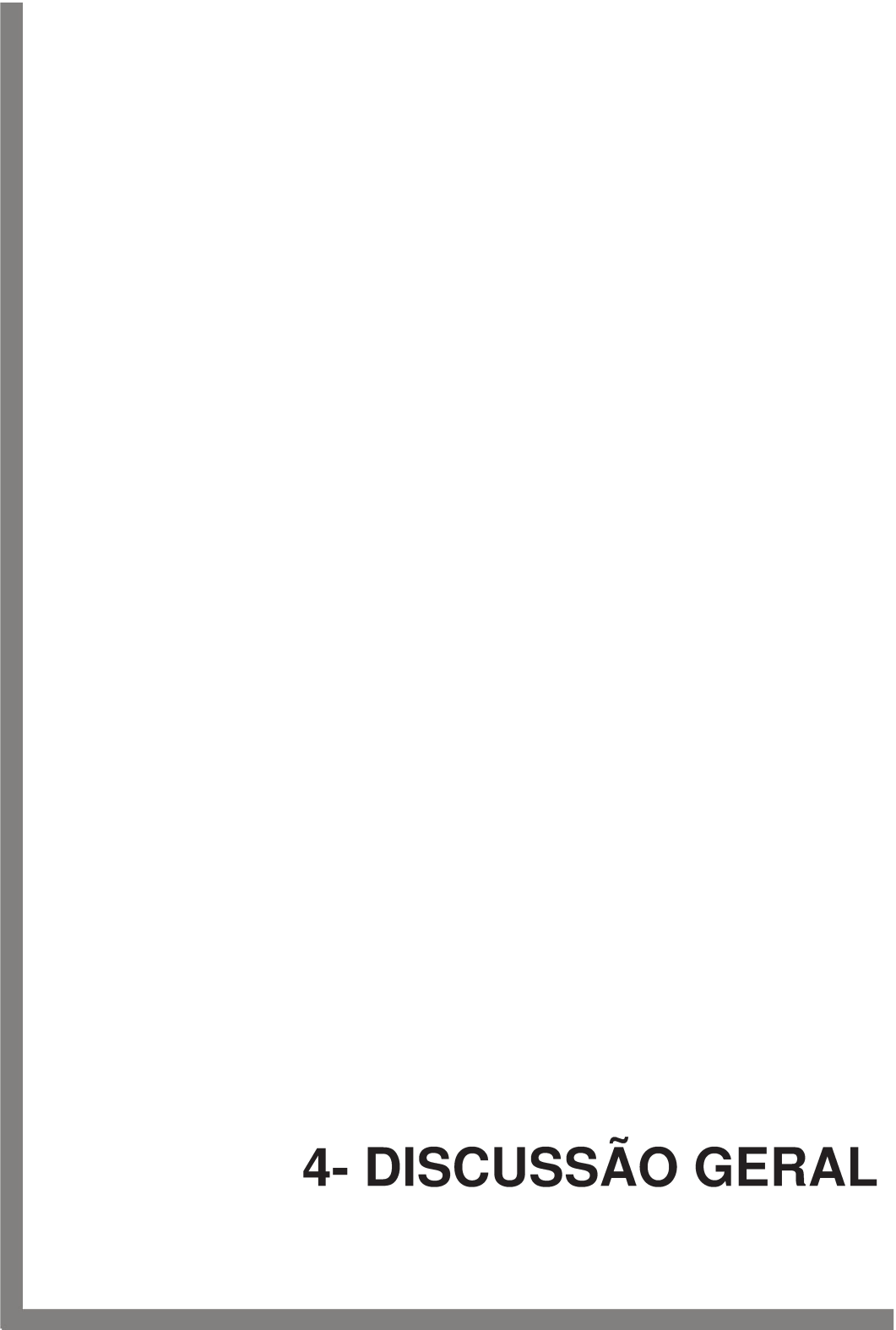
ACKNOWLEDGEMENTS

This study was sponsored by grants from Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Proc. 05/56986-5) and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (Proc. 304329/06-1 and 474206/07-6).

- 1 Seder JD, Burke JF, Paukette FJ. Prevalence of aortic regurgitation by color flow Doppler in relation to aortic root size. *J Am Soc Echocardiogr* 1990; 3: 316-319.
- 2 Gardin JM, Arnold AM, Polak J, Jackson S, Smith V, Gottdiener J. Usefulness of aortic root dimension in persons > or 65 years of age in predicting heart failure, stroke, cardiovascular mortality, all-cause mortality and acute myocardial infarction (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2006; 97: 270-275.
- 3 Kim M, Roman MJ, Cavallini MC, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Effect of hypertension on aortic root size: prevalence of aortic regurgitation. *Hypertension* 1996; 28: 47-52.
- 4 Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Roman MJ, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Parankas M, Rao DC, Devereux RB. Aortic root dilatation at sinuses of valsalva: aortic regurgitation in hypertensive normotensive subjects. The hypertension genetic epidemiology network study. *Hypertension* 2001; 37: 1229-1235.
- 5 Bella JN, Wachtell K, Roman K, Palmieri V, Papademetriou V, Gardes E, Aalto T, Olsen MH, Olofsson M, Dahlöf B, Roman MJ, Devereux RB. Relation of left ventricular geometry function to aortic root dilatation in patients with systemic hypertension left ventricular hypertrophy (the LIFE Study). *Am J Cardiol* 2002; 89: 337-341.
- 6 Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Sala C, Zanchetti A. Prevalence correlates of aortic root dilatation in patients with essential hypertension: relationship with cardiac extracardiac target organ damage. *J Hypertens* 2006; 24: 573-580.
- 7 Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Esposito A, Sala C, Maisaia M, Zanchetti A, Mancia G. Ambulatory blood pressure target organ damage: aortic root size in never treated essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 531-538.
- 8 Farasat SM, Monell CH, Scuteri A, Ting CT, C P Yin F, Spurgeon HA, Chen CH, G Lakatta E, Najjar SS. Do hypertensive individuals have enlarged aortic root diameters? Insights from studying the various subtypes of hypertension. *Am J Hypertens* 2008; 21: 558-563.
- 9 de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity gender to left ventricular hypertrophy in normotensive hypertensive adults. *Hypertension* 1994; 23: 600-606.
- 10 Pio-Magalhães JA, Cornélio M, Leme Jr CA, Matos-Souza JR, Garlipp GR, Gallani MC, Rodrigues RC, Franchini KG, Nadriz Jr W. Upper arm circumference is an independent predictor of left ventricular concentric hypertrophy in hypertensive women. *Hypertens Res* 2008; 31: 1177-1183.
- 11 Shigematsu Y, Norimatsu S, Ohtsuka T, Okayama H, Higaki J. Sex-related differences in the relations of insulin resistance obesity to left ventricular hypertrophy in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 2006; 29: 499-504.
- 12 Saitoh M, Nishimura H, Tanaka T, Kondoh T. Gender-related differences in target organ damage in untreated patients with essential hypertension. *Intern Med* 2006; 45: 377-383.
- 13 Executive Summary: The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.

- 14 Sales ML, Ferreira MC, Leme Jr CA, Veloso LA, Gallani MC, Colombo RC, Franchini KG, Nadruz Jr W. Non-effect of p22-phox-930A/G polymorphism on end-organ damage in Brazilian hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007; 21: 504-506.
- 15 Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79-108.
- 16 Kontos J, Papademetriou V, Wachtell K, Palmieri V, Liu JE, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Dahlöf B, Devereux RB. Impact of valvular regurgitation on left ventricular geometry function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hum Hypertens* 2004; 16: 431-436.
- 17 Dubin J, Wallerson DC, Cody RJ, Devereux RB. Comparative accuracy of Doppler echocardiographic methods for clinical stroke volume determination. *Am Heart J* 1990; 120: 116-123.
- 18 Lauer MS, Anderson KM, Larson MG, Levy D. A new method for indexing left ventricular mass for differences in body size. *Am J Cardiol* 1994; 74: 487-491.
- 19 Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes III J, Feinleib M, Castelli WP. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation* 1987; 75: 126-133.
- 20 Zonerach S, Rhee JJ, Zonerach O, Jordan D, Appel J. Assessment of cardiac function in marathon runners by graphic noninvasive techniques. *Ann NY Acad Sci* 1977; 301: 900-917.
- 21 Lester LA, Sedt PC, Hutcheson N, Arcilla RA. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. *Chest* 1990; 98: 1169-1174.
- 22 Padial LR, Oliver A, Sagie A, Weyman AE, King ME, Levine RA. Two-dimensional echocardiographic assessment of the progression of aortic root size in 127 patients with chronic aortic regurgitation: role of the supraaortic ridge and relation to the progression of the lesion. *Am Heart J* 1997; 134: 814-821.
- 23 Dreslinski GR, Ventura HO, Oigman W, Frohlich ED, Dunn FG. Dimorphic cardiac adaptation to obesity arterial hypertension. *Ann Intern Med* 1983; 99: 757-761.
- 24 Verdecchia P, Angeli F, Achilli P, Castellani C, Broccatelli A, Gattobigio R, Cavallini C. Echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: marker for future events or mediator of events? *Curr Opin Cardiol* 2007; 22: 329-334.
- 25 O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, wave reflection increase with age isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 652-658.
- 26 Tikellis G, Arnett DK, Skelton TN, Taylor HW, Klein R, Couper DJ, Richey Sharrett A, Yin Wong T. Retinal arteriolar narrowing left ventricular hypertrophy in African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Hypertens* 2008; 21: 352-359.
- 27 Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP, Viazzi F, Nicoletta C, Berruti V, Leoncini G, Del Sette M, Brunelli C, Tomolillo C, Deferrari G. Left ventricular geometry function in patients with essential hypertension microalbuminuria. *J Hypertens* 1999; 17: 993-1000.
- 28 Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y, Tomiyama M, Yoshii M, Matayoshi T, Horio T, Kawano Y. Diagnostic value of carotid intima-media thickness plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 17-23.

Supplementary Information accompanies the paper on Hypertension Research website (<http://www.nature.com/hr>)



4- DISCUSSÃO GERAL

Em nossa amostra de pacientes hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda encontramos que: **1)** o diâmetro aórtico e a dilatação da raiz da aorta apresentaram relação direta com o débito cardíaco e a circunferência abdominal em mulheres; **2)** a hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo e a proteína C-reativa associaram-se independentemente com o diâmetro aórtico e a dilatação da raiz da aorta em homens hipertensos e, **3)** embora a massa ventricular esquerda tenha mostrado correlação com o diâmetro da raiz da aorta em ambos os sexos, o diâmetro diastólico final e a espessura da parede foram as variáveis estruturais do ventrículo esquerdo que melhor se correlacionaram com o diâmetro da raiz da aorta em mulheres e homens, respectivamente. De uma maneira geral, estes achados sugerem que podem existir mecanismos gênero-específicos na regulação do diâmetro aórtico em indivíduos hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda.

No nosso estudo, mulheres hipertensas com dilatação da raiz da aorta apresentaram aumento do volume ejetado e do débito cardíaco e uma diminuição da resistência vascular periférica em comparação àquelas com diâmetro aórtico normal. Após análises multivariadas, o débito cardíaco emergiu como um determinante independente de diâmetro da raiz da aorta neste gênero.

Estes resultados indicam que a carga volumétrica pode exercer um possível papel na regulação do diâmetro da raiz da aorta neste gênero. Esta hipótese é corroborada por outros estudos que demonstraram maiores diâmetros da raiz da aorta em indivíduos submetidos à sobrecarga de volume, como maratonistas, pacientes anêmicos ou com regurgitação valvar aórtica (43-45). Além disso, o estudo LIFE demonstrou que o volume sistólico, um reconhecido marcador de carga volumétrica, foi um independente preditor do diâmetro da raiz da aorta, reforçando a hipótese de que a estrutura da aorta proximal é sensível a mudanças de carga volumétrica em hipertensos.

Uma reconhecida causa de sobrecarga de volume é a obesidade (46). Estima-se que o aumento da massa adiposa se acompanhe de aumento da volemia e do débito cardíaco, fazendo que os obesos possam apresentar uma

sobrecarga volumétrica. Em concordância com esta hipótese, nosso estudo demonstrou uma correlação entre o diâmetro da raiz da aorta e o índice de massa corpórea e superfície corpórea em mulheres. Não obstante, nossos resultados revelaram que a obesidade abdominal foi um preditor mais potente do diâmetro da raiz da aorta do que as medidas de obesidade global em mulheres hipertensas. Neste contexto, a circunferência abdominal foi a medida antropométrica que exibiu a correlação mais forte com o diâmetro da raiz da aorta na análise univariada e que apresentou associação independente com o diâmetro aórtico neste gênero. Curiosamente, a relação do tamanho da aorta com a circunferência abdominal foi independente do HOMA (*homeostasis model assessment index*) e os resultados de análise univariada revelaram a ausência de correlação entre a presença de síndrome metabólica e diâmetro aórtico, sugerindo que a resistência à insulina não desempenha um papel importante nesta associação. Por outro lado, estes achados estão de acordo com outro estudo no qual a circunferência abdominal foi associada com o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo independentemente da resistência à insulina e índice de massa corpórea em mulheres hipertensas com elevada prevalência de hipertrofia ventricular esquerda (47). De modo geral, estes dados sugerem que a sobrecarga de volume circulante derivada da obesidade central possa estar envolvida no aumento da raiz da aorta e do ventrículo esquerdo em mulheres hipertensas com hipertrofia ventricular esquerda.

Nossa amostra de mulheres mostrou alta prevalência de menopausa, a qual foi definida como a presença de amenorreia por mais de 12 meses, na ausência de gravidez comprovada. Neste gênero, a presença de dilatação da aorta foi acompanhada de maior prevalência de menopausa, enquanto que os resultados de análise univariada mostraram uma relação direta entre o diâmetro aórtico e a presença de menopausa. Tais dados pareciam indicar que alterações nos níveis estrogênicos poderiam contribuir para justificar os determinantes de diâmetro aórtico nesta população. Contudo, os resultados das análises multivariadas revelaram que a presença de menopausa não se associou

independentemente com o diâmetro e a dilatação aórtica e também não influenciou a relação entre o débito cardíaco e obesidade central com o tamanho da raiz da aorta.

Em contraste com os resultados obtidos em mulheres, a hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo mostrou uma associação com o tamanho da raiz da aorta em homens. Da mesma forma, a correlação positiva entre a massa ventricular esquerda e o tamanho da raiz da aorta foi dependente principalmente da espessura da parede ventricular em homens, enquanto esta relação foi dependente principalmente do diâmetro do ventrículo esquerdo em mulheres.

Estes achados podem fornecer algumas pistas a respeito dos mecanismos regulatórios do tamanho da raiz da aorta em homens. Primeiramente, indicam que fatores de crescimento que influenciam o miocárdio poderiam também estar envolvidos no remodelamento da raiz da aorta. Além disso, eles sugerem que a sobrecarga de pressão pode ser um potencial estímulo hemodinâmico para a dilatação da aorta, dado que a HAS está fortemente relacionada a um padrão geométrico concêntrico do ventrículo esquerdo (16). Tradicionalmente, acredita-se que a exposição crônica a altas pressões intra-arteriais nos indivíduos hipertensos aceleraria a quebra de elastina, sendo isto mais um fator a promover a dilatação da raiz da aorta (48). Contudo, esta hipótese é desafiada pela ausência de correlação significativa entre a pressão arterial e o tamanho da raiz da aorta em nossa amostra. Contudo deve-se reconhecer que o uso de medicações anti-hipertensivas e a avaliação de medidas casuais de pressão arterial possam ter contribuído para que não houvesse uma correlação significativa entre pressão arterial e tamanho da raiz da aorta. De todo modo, esta ausência de correlação tem sido corroborada por outros estudos, os quais também não demonstraram impacto das medidas casuais da pressão arterial sobre o tamanho da raiz da aorta em hipertensos tratados e não tratados (34-36). Situação inversa foi demonstrada em estudo que mostrou influência da pressão arterial avaliada pela Medida Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) sobre o diâmetro da raiz da aorta em hipertensos não tratados (31), comprovando uma possível influência da

sobrecarga de pressão sobre o fenótipo da raiz da aorta. Além disto, é possível que aferições de pressão arterial nos braços possam não ser as melhores estratégias para predizer o impacto da carga pressórica sobre o diâmetro aórtico, visto que dados recentes mostraram uma relação direta entre a medida casual de pressão arterial nas pernas, e não nos braços, com o diâmetro aórtico tanto em indivíduos saudáveis quanto em sujeitos portadores de fatores de risco cardiovascular (49).

Embora a dilatação da raiz da aorta possa ocorrer como resultado de influência de fatores hemodinâmicos e cardíacos, uma influência reversa da dilatação da aorta sobre os parâmetros cardíacos e hemodinâmicos também pode ocorrer. Por exemplo, a insuficiência aórtica secundária à dilatação aórtica pode levar a uma sobrecarga de volume no ventrículo esquerdo com consequente remodelamento cardíaco (45). Neste contexto, nossos dados de análise multivariada demonstraram associação independente entre insuficiência aórtica leve e dilatação da raiz da aorta em ambos os sexos. Contudo, o refluxo aórtico não explicou a relação entre débito cardíaco e dilatação da aorta em mulheres e não influenciou a associação entre dilatação da raiz da aorta e espessura da parede ventricular em homens, indicando que os fatores cardíacos e hemodinâmicos são relacionados ao aumento do diâmetro da raiz da aorta independentemente da presença do refluxo aórtico. Contudo, deve-se ressaltar que a natureza transversal de nosso estudo não permite que excluamos definitivamente a possibilidade de que os parâmetros hemodinâmicos sistêmicos e o remodelamento ventricular foram influenciados por alterações hemodinâmicas secundárias ao aumento da raiz da aorta.

A proteína C-reativa mostrou uma associação independente com o diâmetro e a dilatação da aorta apenas em homens hipertensos, conforme pôde ser observado nas análises multivariadas. Estes dados estão em concordância com observações prévias de que a proteína C-reativa se associou ao diâmetro da aorta abdominal em homens não-selecionados (50) e ao diâmetro da aorta torácica em pacientes com miocardiopatia dilatada (51), fortalecendo a ideia de

que a inflamação pode exercer um papel significativo na dilatação de grandes artérias. Além disto, nossos achados podem expandir a utilidade clínica da proteína C-reativa, não apenas como um indicador de hipertrofia cardíaca (52), mas também como um marcador de remodelamento da porção proximal da árvore arterial sistêmica em homens hipertensos.

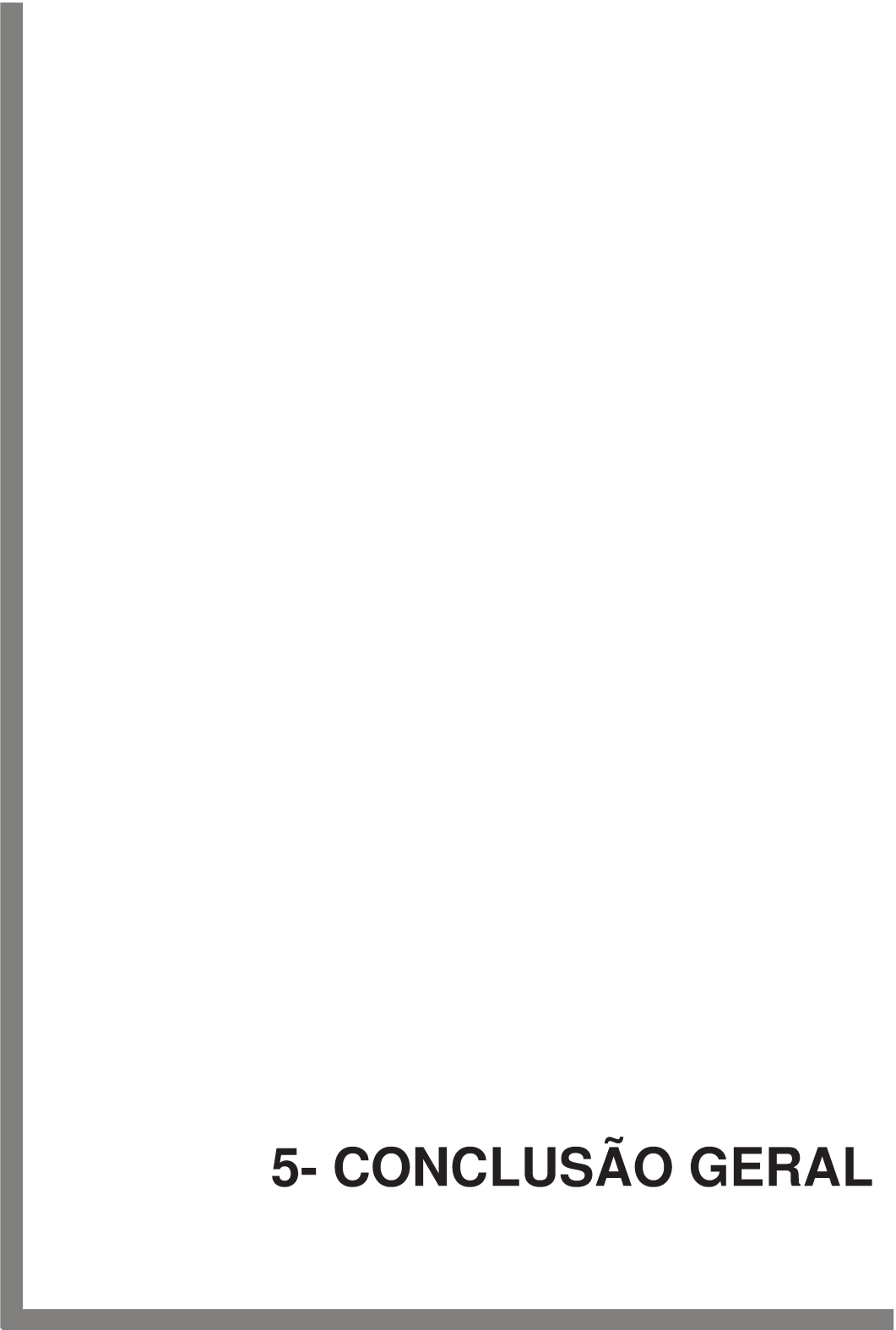
A prevalência de dilatação da raiz da aorta na nossa amostra foi similar àquela encontrada por Bella et al (10%) em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda (35), porém maior que aquelas reportadas por Cuspidi et al (6,1%) em pacientes hipertensos com prevalência moderada de LOA (36) ou em hipertensos não tratados com baixa prevalência de LOA (3,7%) (31). Em geral, estes dados confirmam que a dilatação da raiz da aorta é mais comum em indivíduos com HAS complicada e que pode ser considerada, de fato, uma LOA.

Um resultado surpreendente do nosso estudo foi a ausência de variação da superfície corpórea de acordo com o diâmetro aórtico em homens. Este achado se contrapõe aos dados de outros estudos que demonstraram relação entre superfície corpórea e diâmetro da raiz da aorta em populações gerais ou em hipertensos (31, 34-36). Apesar desta contradição, nosso resultado parece concordar com dados obtidos em pacientes com hipertrofia ventricular esquerda ao eletrocardiograma, no qual não houve correlação entre superfície corpórea e diâmetro aórtico (35). Deve-se ressaltar que neste estudo supracitado a maioria dos sujeitos com dilatação da raiz da aorta era do sexo masculino, dando suporte à hipótese de que o tamanho do corpo pode não ser um determinante maior de dilatação da aorta em homens com hipertrofia ventricular esquerda.

A hipertrofia ventricular esquerda e o espessamento médio-intimal carotídeo apresentam relação independente com microalbuminúria e alterações vasculares retinianas em hipertensos (53-55). Estas observações reforçam a hipótese de que alterações macrovasculares e cardíacas induzidas pela HAS compartilham mecanismos fisiopatológicos com a doença microvascular.

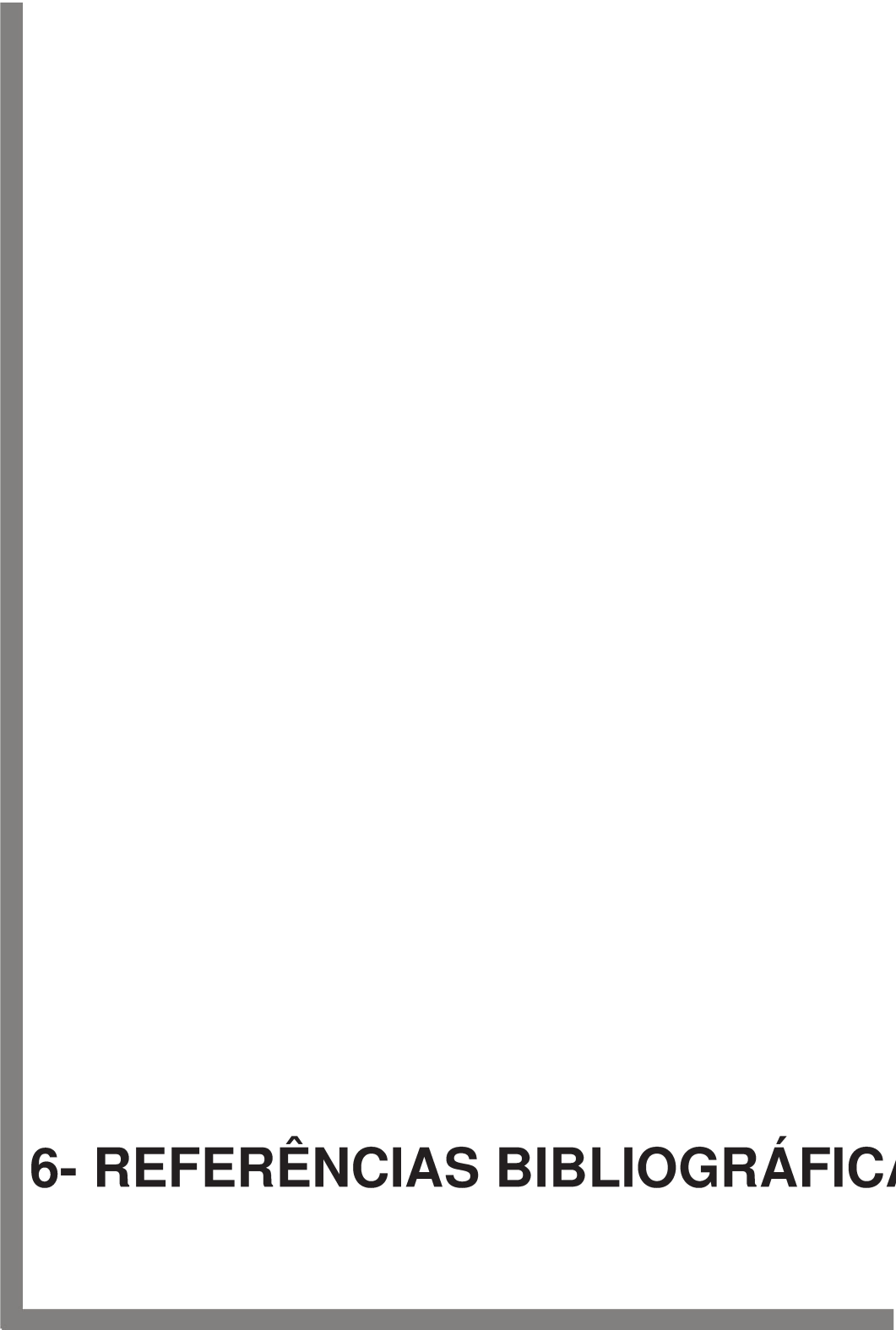
Neste contexto, nós avaliamos se existe relação entre o tamanho da raiz da aorta e marcadores de lesão microvascular, e obtivemos resultados semelhantes a outros estudos, mostrando ausência de associação entre tamanho da raiz da aorta e microalbuminúria (31,36). Além disto, não encontramos correlação entre tamanho da raiz da aorta com clearance de creatinina e alterações vasculares retinianas em ambos os sexos, indicando que, ao contrário da hipertrofia ventricular esquerda e do espessamento médio-intimal, a dilatação da raiz da aorta não demonstra relação expressiva com lesões microvasculares hipertensivas.

Uma potencial limitação do nosso estudo reside no fato de que a maioria dos pacientes incluídos estava em uso de medicações anti-hipertensivas. Sob esta perspectiva, alguns achados podem ser atribuídos a diferentes efeitos dos diversos regimes de tratamento. Contudo, esta hipótese parece pouco provável, visto que a análise univariada não demonstrou correlação entre as classes de anti-hipertensivos e o tamanho da raiz da aorta em ambos os sexos. Além disto, tentamos diminuir ainda mais este possível viés ao incluir o uso das medicações na análise multivariada.



5- CONCLUSÃO GERAL

Existe determinantes gênero-específicos do diâmetro da raiz da aorta em indivíduos hipertensos com hipertrofia ventricular esquerda. Neste contexto, nossos dados sugerem que a sobrecarga de volume e a obesidade central estão relacionadas à dilatação da raiz da aorta em mulheres, enquanto em homens, a dilatação da raiz da aorta está mais associada à hipertrofia do ventrículo esquerdo e ao status inflamatório.



6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq Bras Cardiol 2010; 95(1 supl.1): 1-51.
- 2- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. JAMA 289 (19): 2560-72, 2003.
- 3- Collins R, Peto R, MacMahon S, Godwin J, Qizilbash N, Collins R, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. The Lancet, Volume 335, Issue 8693, Pages 827-838
- 4- Ministério da Saúde do Brasil/ Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)
- Indicadores básicos para a saúde no Brasil 2011-IDB 2011.
www.datasus.gov.br/idb.
- 5- Rosário TM, Scala LCNS, França GVA, Pereira MRG, Jardim PCBV.
Prevalência, controle e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em Nobres, MT. Arq Bras Card 2009; 93(6): 672-678.
- 6- Franklin SS, Kahn SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Study. Circulation.1999
100: 354-360.
- 7- Levy DGR, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Méd. 1990; 322: 1561-6.
- 8- Schirmer H, Lunde P and Rasmussen K. Prevalence of left ventricular hypertrophy in a general population. European Heart Journal (1999) 20, 429-438.
- 9- Greenland P. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: a Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Committee Members. Circulation 2010; 122:e584-e636.

- 10- Wachtell K, Okin P, Olsen M, Dahlöf B, Devereux R. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the Life study. *Circulation* 2007; 116:700-705.
- 11- Nadruz WJr, Franchini KG. Influência de fatores ambientais e genéticos na hipertrofia e remodelamento cardíacos na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens* 2001; 8: 414-24.
- 12- Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 59: 956-60 198.
- 13- Lauer MS, Anderson KM, Larson MG, Levy D. A new method for indexing left ventricular mass for differences in body size. *Am J Cardiol*. 1994; 74:487-491.
- 14- Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes J 3rd, et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation* 1987; 75:126-133.
- 15- Matos-Souza JR, Franchini KG, Nadruz Jr W. Hipertrofia Ventricular Esquerda: o caminho para insuficiência cardíaca. *Rev Bras Hipertens*. 2008; 15: 71-74.
- 16- Verdecchia P, Angeli F, Achilli P, Castellani C, Broccatelli A, Gattobigio R, et al. Echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: marker for future events or mediator of events? *Curr Opin Cardiol*. 2007; 22: 329-334.
- 17- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH: Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-352.
- 18- US Renal Data System, *USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in The United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD, 2003.

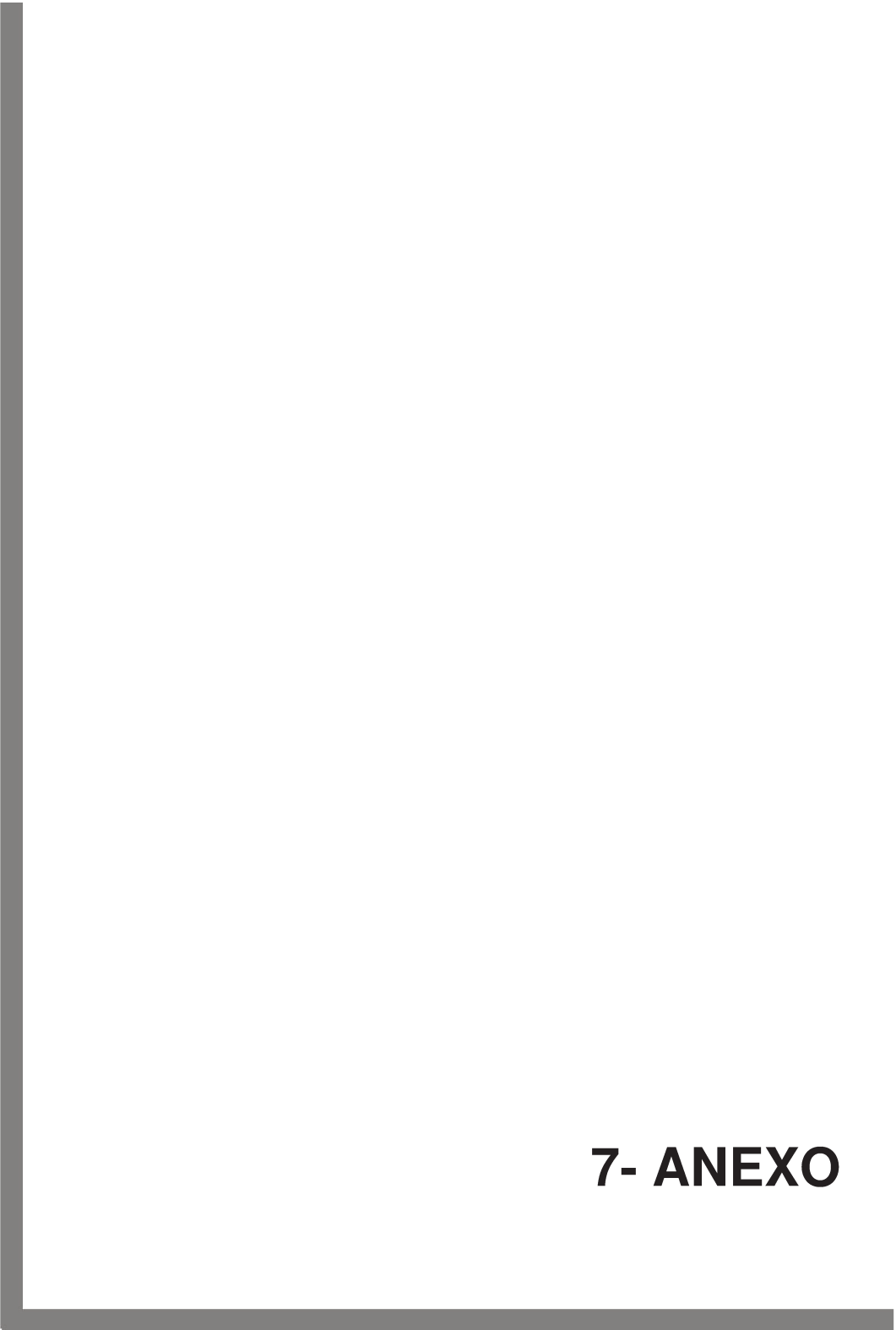
- 19- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Eng J Med* 2004; 351:1296-1305.
- 20- Perkovic V. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2008;5:e207.
- 21- Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, Rifai N, Fox CS, D'Agostino RB, et al. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation*. 2005;111:1370-6.
- 22- Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is Pulse Pressure Useful in Predicting Risk for Coronary Heart Disease? *Circulation*. 1999; 100:354-360
- 23- Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002; 287: 1153-59.
- 24- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115:459-67.
- 25- Perego F, Renesto E, Arquati M, Scandiani L, Cogliati C, Torzillo D, et al. Target organ damage in a population at intermediate cardiovascular risk, with adjunctive major risk factors: CARDIOVASCULAR PREVENTION SACCO Study (CAPRESS). *Intern Emerg Med* (2011) 6:337-347.
- 26- Seder JD, Burke JF, Pauletto FJ. Prevalence of aortic regurgitation by color flow Doppler in relation to aortic root size. *J Am Soc Echocardiogr* 1990; 3:316-319.
- 27- Gardin JM, Arnold AM, Polak J, Jackson S, Smith V, Gottdiener J. Usefulness of aortic root dimension in persons > or = 65 years of age in predicting heart failure, stroke, cardiovascular mortality, all-cause mortality and acute myocardial infarction (from the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 2006; 97:270-275.

- 28- Vasan RS, Larson MG, Levy D. Determinants of echocardiographic aortic root size. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995;91:734-40.
- 29- Demir M, Acartürk E. Clinical characteristics influence aortic root dimension and blood flow velocity in healthy subjects. *Angiology* 2001;52:457-61; 5.
- 30- Kim M, Roman MJ, Cavallini MC, et al. Effect of hypertension on aortic root size and prevalence of aortic regurgitation. *Hypertension* 1996;28:47-52.
- 31- Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Esposito A, Sala C, Maisaidi M, et al. Ambulatory blood pressure, target organ damage and aortic root size in nevertreated essential hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2007;21: 531-538.
- 32- Matos-Souza JR, Fernandes-Santos ME, Hoehne EL, Franchini KG, Nadruz W Jr. Isolated mitral valve prolapse is an independent predictor of aortic root size in a general population. *Eur J Echocardiogr.* 2010 Apr;11(3):302-5.
- 33- Kim M, Roman MJ, Cavallini MC, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Effect of hypertension on aortic root size and prevalence of aortic regurgitation. *Hypertension* 1996; 28:47-52.
- 34- Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Roman MJ, Oberman A, Kitzman DW, et al. Aortic root dilatation at sinuses of valsalva and aortic regurgitation in hypertensive and normotensive subjects. The hypertension genetic epidemiology network study. *Hypertension* 2001; 37:1229-1235.
- 35- Bella JN, Wachtell K, Boman K, Palmieri V, Papademetriou V, Gerdts E, et al. Relation of left ventricular geometry and function to aortic root dilatation in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (The LIFE Study). *Am J Cardiol* 2002; 89:337-341.
- 36- Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Sala C, Zanchetti A. Prevalence and correlates of aortic root dilatation in patients with essential hypertension: relationship with cardiac and extracardiac target organ damage. *J Hypertens* 2006; 24:573-580.

- 37- Masugata H, Senda S, Murao K, Okuyama H, Inukai M, Hosomi N, et al. Aortic Root Dilatation as a Marker of Subclinical Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients with Cardiovascular Risk Factors. *J Int Med Res.* 2011;39(1):64-70.
- 38- Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension.* 2001;37:1236-1241.
- 39- Harshfield GA, Alpert BS, Willey ES, Somes GW, Murphy JK, Dupaul LM. Race and gender influence ambulatory blood pressure patterns of adolescents. *Hypertension.* 1989;14:598-603.
- 40- Lessa I. Epidemiologia da insuficiência cardíaca e da hipertensão arterial sistêmica no Brasil. *Rev Bras de Hipertens* 2001; 8: 383-392.
- 41- Pio-Magalhães JA, Ferreira-Sae MC, Souza FA, Grespan-Magossi AM, Schreiber R, Velloso LA, et al. Hip circumference is associated with high density lipoprotein cholesterol response following statin therapy in hypertensive subjects. *J. Endocrinol. Invest.* 34: 680-684, 2011.
- 42- Okin PM, Gerds E, Kjeldsen SE, Julius S, Edelman JM, Dahlöf B, et al. Gender differences in regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy. *Hypertension.* 2008;52:100-106.
- 43- Zoneraich S, Rhee JJ, Zoneraich O, Jordan D, Appel J. Assessment of cardiac function in marathon runners by graphic noninvasive techniques. *Ann N Y Acad Sci* 1977; 301:900-917.
- 44- Lester LA, Sodt PC, Hutcheon N, Arcilla RA. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. *Chest* 1990; 98: 1169-1174.
- 45- Padial LR, Oliver A, Sagie A, Weyman AE, King ME, Levine RA. Two-dimensional echocardiographic assessment of the progression of aortic root size in 127 patients with chronic aortic regurgitation: role of the supraaortic ridge and relation to the progression of the lesion. *Am Heart J* 1997; 134: 814-821.

- 46- Dreslinski GR, Ventura HO, Oigman W, Frohlich ED, Dunn FG. Dimorphic cardiac adaptation to obesity arterial hypertension. *Ann Intern Med* 1983; 99: 757-761.
- 47- Pio-Magalhães JA, Cornélio M, Leme Jr CA, Matos-Souza JR, Garlipp CR, Gallani MC, et al. Upper arm circumference is an independent predictor of left ventricular concentric hypertrophy in hypertensive women. *Hypertens Res* 2008; 31: 1177-1183.
- 48- O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter aortic stiffness wave reflection increase with age isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 652-658.
- 49- Gemignani T, Matos-Souza JR, Franchini KG, Nadruz W Jr. Impact of leg blood pressure and body posture changes on aortic root diameter. *Int J Cardiol.* 2012 Jun 28;158(1):131-2.
- 50- Norman P, Spencer C, Lawrence-Brown M, Jamrozik K. C-Reactive Protein Levels and the Expansion of Screen-Detected Abdominal Aortic Aneurysms in Men. *Circulation* 2004; 110: 862-866.
- 51- Kosar F, Aksoy Y, Ozguntekin G, Yetkin E, Gunen H. C-Reactive Protein and Aortic Stiffness in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Echocardiography* 2007; 24: 1-8.
- 52- Salles G, Fiszman R, Cardoso C, Muxfeldt E. Relation of Left Ventricular Hypertrophy With Systemic Inflammation and Endothelial Damage in Resistant Hypertension. *Hypertension* 2007; 50: 723-728.
- 53- Tikellis G, Arnett DK, Skelton TN, Taylor HW, Klein R, Couper DJ, et al. Retinal arteriolar narrowing left ventricular hypertrophy in African Americans. the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Hypertens* 2008; 21:352-359.
- 54- Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP, Viazzi F, Nicoletta C, Berruti V, et al. Left ventricular geometry function in patients with essential hypertension microalbuminuria. *J Hypertens* 1999; 17: 993-1000.

- 55- Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y, Tomiyama M, Yoshii M, Matayoshi T, et al. Diagnostic value of carotid intima-media thickness plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 17-23.
- 56- Lerner D, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J*. 1986 Feb;111(2):383-90.
- 57- Karcioglua O, Aslan B, Aslan O. Gender differences in the management and survival of patients with acute myocardial infarction. *European Journal of Internal Medicine* 13 (2002) 474-479.



7- ANEXO

Outras publicações durante a pós-graduação

1) **Cipolli JA**, Ferreira-Sae MC, Martins RP, Pio-Magalhães JA, Bellinazzi VR, Matos-Souza JR, Junior WN. Relationship between serum uric acid and internal carotid resistive index in hypertensive women: a cross-sectional study. BMC Cardiovasc Disord. 2012;12:52.

2) Schreiber R, Campos-Coelho AV, Brandão L, Guimarães RL, Kamada AJ, Ferreira-Sae MC, Matos-Souza JR, **Cipolli JA**, de Lima-Filho JL, Crovella S, Nadruz W Jr. Mannose-binding lectin (MBL2) polymorphisms and inflammation in hypertensive patients. Int J Immunogenet. 2011;38:525-7.

3) Schreiber R, Ferreira-Sae MC, Ronchi JA, Pio-Magalhães JA, **Cipolli JA**, Matos-Souza JR, Mill JG, Vercesi AE, Krieger JE, Franchini KG, Pereira AC, Nadruz Junior W. The C242T polymorphism of the p22-phox gene (CYBA) is associated with higher left ventricular mass in Brazilian hypertensive patients. BMC Med Genet. 2011;12:114.

4) Ferreira-Sae MC, **Cipolli JA**, Cornélio ME, Matos-Souza JR, Fernandes MN, Schreiber R, Costa FO, Franchini KG, Rodrigues RC, Gallani MC, Nadruz W Jr. Sodium intake is associated with carotid artery structure alterations and plasma matrix metalloproteinase-9 upregulation in hypertensive adults. J Nutr. 2011;141:877-82.

5) Sales ML, Schreiber R, Ferreira-Sae MC, Fernandes MN, Piveta CS, **Cipolli JA**, Cardoso CC, Matos-Souza JR, Geloneze B, Franchini KG, Nadruz W Jr. Toll-like receptor 6 Ser249Pro polymorphism is associated with lower left ventricular wall thickness and inflammatory response in hypertensive women. Am J Hypertens. 2010;23:649-54.

6) Sales ML, Schreiber R, Ferreira-Sae MC, Fernandes MN, Piveta C, **Cipolli JA**, Calixto A, Matos-Souza JR, Geloneze B, Franchini KG, Nadruz W Jr. The functional Toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphism is associated with lower left ventricular mass in hypertensive women. Clin Chim Acta. 2010; 411:744-8.