

LEONÍ ADRIANA DE SOUZA

**AVALIAÇÃO FUNCIONAL DO ENDOTÉLIO
VENOSO E ARTERIAL EM PACIENTES COM
HIPERTENSÃO ARTERIAL REFRATÁRIA**

CAMPINAS

Unicamp

2009

LEONÍ ADRIANA DE SOUZA

**AVALIAÇÃO FUNCIONAL DO ENDOTÉLIO
VENOSO E ARTERIAL EM PACIENTES COM
HIPERTENSÃO ARTERIAL REFRATÁRIA**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas
para obtenção do título de Doutor em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior

Co-orientador: Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo

CAMPINAS

Unicamp

2009

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

So89a	Souza, Leoní Adriana de Avaliação funcional do endotélio venoso e arterial em pacientes com hipertensão arterial refratária / Leoní Adriana de Souza. Campinas, SP : [s.n.], 2009. Orientadores : Heitor Moreno Júnior, Juan Carlos Yugar -Toledo Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. 1. Hipertensão. 2. Óxido nítrico. 3. Complacência (Medida de Distensibilidade). 4. Endotélio. I. Moreno Júnior, Heitor. II. Yugar -Toledo, Juan Carlos. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.
-------	---

Título em inglês : Functional evaluation of venous and arterial endothelium in patients with refractory hypertension

Keywords:

- Hypertension
- Nitric oxide
- Compliance
- Endothelium

Titulação: Doutor em Farmacologia

Banca examinadora:

Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior
Prof. Dr. Rui Manuel dos Santos Pova
Prof. Dr. José Francisco Kerr Saraiva
Prof. Dr. Wilson Nadruz Júnior
Prof. Dr. José Barreto Campello Carvalheira

Data da defesa: 23 - 01 - 2009

Banca examinadora de Tese de Doutorado

Leoni Adriana de Souza

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Heitor Moreno Júnior

Membros:

Professor (a) Doutor (a) José Francisco Kerr Saraiva

Professor (a) Doutor (a) Rui Manuel dos Santos Póvoa

Professor (a) Doutor (a) Wilson Nadruz Junior

Professor (a) Doutor (a) José Barreto Campello Carvalheira

Curso de pós-graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 23/01/2009

Dedicatória

À Deus,
por ter sido fiel a mim o tempo todo,
preparando-me para a batalha e
fazendo-me confiar que a
vitória vem D'ele.

Aos meus pais,
Heleazar de Souza e
Darcy Brunca de Souza,
pelo incentivo,
apoio e
credibilidade
a mim sempre demonstrados.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Heitor Moreno Jr**, pela amizade, incentivo, confiança e credibilidade a mim sempre demonstrados. Obrigada pelo apoio incondicional em todas as etapas deste trabalho, dedicando-me a ensinar e a me conceder as ferramentas necessárias à execução da tese e por ser um mestre por excelência.

Ao **Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo**, meu grande amigo e companheiro de doutorado. Obrigada pelos ensinamentos das técnicas e ensinamentos teóricos, pelas estatísticas, pelos softwares concedidos e pelo auxílio no manuseio deles. Obrigada pelo seu extremo profissionalismo, pelo ombro amigo em todos os momentos, pela confiança em meu trabalho. Sua dedicação à minha pessoa jamais será esquecida, Deus te retribua infinitamente por tudo o que fez por mim.

À **Profa. Dra. Maria Cláudia Costa Irigoyen**, pelo inestimável auxílio com as drogas utilizadas pelos pacientes/voluntários na técnica da veia dorsal da mão. Pelo exímio carinho com que sempre me recebeu em seu laboratório, pelo grande ser humano que é, com sua dedicação à pesquisa.

AGRADECIMENTOS

À DEUS pela minha vida, minha saúde física e mental, pela inteligência a mim concedida. Por ter sido meu melhor amigo e conselheiro nos momentos mais críticos desta tese. À Ele toda a honra, glória e louvor.

À Prof^a. Dr^a. Fernanda Marciano Consolim-Colombo, pela simpatia, ajuda nos questionamentos pertinentes ao endotélio, com sua dedicação à pesquisa clínica.

Ao Prof. Dr. Wilson Nadruz Júnior pela simpatia com que sempre me recebeu, pelo grande auxílio na estatística da tese.

À Josilene, a mais recente doutora, minha amiga-irmã, obrigada pelo ensinamento da técnica, pelo apoio profissional, pelo ombro amigo nos momentos mais difíceis desta etapa que você esteve sempre comigo, fiel, leal, mulher de fé e coragem. Obrigada por estar comigo nos momentos de muita dificuldade na execução e formatação final da tese, sempre me encorajando. Você foi indispensável à execução desta tarefa. Eterna amiga. Que Deus a bendiga sempre.

À Samira, minha grande amiga, companheira que durante todo o período de meu doutorado esteve comigo, apoiando-me, auxiliando-me, dividindo os momentos bons e difíceis, sempre com disposição e lealdade. Amiga que terei para sempre.

Ao Joaquim, meu eterno e grande amigo, que caminhou comigo lado a lado do início ao fim desta longa etapa. Obrigada pelo apoio incondicional em todos os aspectos: técnicos, administrativos, emocionais. Obrigada pela sua dedicação ao trabalho que realiza, pelo extremo amor ao próximo. Obrigada pela confiança em meu profissionalismo e em minha pessoa, obrigada pelas orações, que Deus o recompense por tudo, meu querido irmão. Obrigada, por você fazer a

diferença.

À Samanta, obrigada pelo extremo auxílio na digitação dos dados do Ambulatório e da minha tese, pelo auxílio na execução dos exames, pela sua alegria e paciência conosco nos momentos mais críticos da minha tese: a parte prática.

À meus queridos pais, se não fosse por vocês eu não teria vencido mais este obstáculo da minha vida, devido a tantos percalços que ela me proporcionou. Vocês foram minha âncora. Obrigada pelas incansáveis orações e súplicas à Deus em me favor. Pessoas simples, porém virtuosas e ricas em sabedoria. Que nosso Pai celestial os conserve e os retribua por tudo o que me fizeram.

Às minhas irmãs Renata e Fernanda, pelo carinho, paciência, apoio e compreensão que sempre demonstraram para comigo em toda etapa deste doutorado.

Ao meu cunhado Alberto, pelas orações em meu favor, para que eu tivesse força para atingir este meu objetivo.

Aos meus sobrinhos Vinícius e Yasmin, por me concederem com suas inocências, momentos alegres em meio a tanta adversidades.

Ao Fernando, pelo anjo que apareceu em minha vida, pela profunda dedicação, carinho e amor a mim dedicados.

As minhas amigas: Cláudia por ter sido minha terapeuta por muitas vezes, por ter estado próximo a mim, nos momentos pessoais difíceis que passei durante esta fase, e Sandra, amiga de infância, que mesmo com seus momentos de dificuldade pode estar presente me apoiando.

À Prof^a. Dr^a. Silvinha, pelo auxílio à execução de gráficos e formatações de papers.

À Prof^a. Dr^a. Gun Mendes, pelo carinho e pela indicação precisa que eu almejava: orientação do Prof. Dr Heitor para pesquisa clínica em Hipertensão.

Ao Prof. Dr. Geraldo, por ter me concedido o pequeno espaço de seu laboratório para que eu utilizasse para o aprendizado da técnica da veia dorsal da mão.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Plentz, por ter prontamente atendido à solicitação do Prof. Dr. Heitor em me iniciar o aprendizado da complexa técnica da veia dorsal da mão.

Ao Prof. Dr. Bruno, pela paciência durante meses em ficar solicitando na farmácia do Incor, buscando e me entregando as drogas utilizadas em meu protocolo.

Aos colegas de doutorado Walnéia, Letícia, Fabrício, Luiz Cláudio, obrigada pela força e colaboração sempre que necessitei.

Ao Prof. Dr. Marcelo Rubira, pelo auxílio com a estatística.

À técnica Elizete, pelo exímio profissionalismo e dedicação no preparo das veias dos pacientes para a realização dos exames mais difíceis.

À enfermeira Ana, pelo grande carisma e dedicação prestada aos nossos pacientes.

Ao Adillson Tomaz, pelos seus préstimos a mim demonstrado com carinho, sempre que solicitado.

Ao Sr. Wanderlei, pela presteza e agilidade em todas as informações e realizações pertinentes à documentação necessária.

Aos pacientes e voluntários envolvidos neste projeto, sem vocês nada disso teria sido possível.

À **FAPESP, CAPES, FAEP e CNPq** pelo auxílio e apoio científico.

“Se pensar
é o destino do ser humano,
continuar sonhando é seu grande desafio.
E isto, é lógico,
implica em trajetórias com riscos,
em vitórias, com muitas lutas,
e não poucos obstáculos pelo caminho.
Apesar de tudo,
seja ousado.
Liberte sua criatividade.
E nunca desista dos seus sonhos,
pois eles transformarão sua vida em
uma grande aventura.”

Augusto Cury

	Pág.
RESUMO.....	li
ABSTRACT.....	lv
1- INTRODUÇÃO.....	59
1.1- Considerações gerais.....	61
1.2- Conceituação, prevalência e diagnóstico e hipertensão arterial.....	62
1.2.1- Fatores associados à elevação da PA.....	63
1.2.2- Hipertensão arterial refratária.....	65
1.2.2.1- Fatores associados à hipertensão arterial refratária.....	67
1.2.2.2- Causas associadas ao uso medicamentos anti-hipertensivos.....	69
1.2.2.3- Condições clínicas associadas.....	72
1.2.2.4- Hipertensão arterial secundária.....	74
1.3- Tratamento da HAR.....	78
1.4- Endotélio.....	80
1.4.1- Funções do endotélio.....	81

1.4.2- Artérias e veias.....	83
1.4.3- Tônus vascular.....	84
1.4.3.1- Substâncias vasoativas.....	84
1.5- Disfunção endotelial.....	89
1.6- Avaliação da função endotelial.....	89
1.6.1- Técnica da veia dorsal da mão (CVDM).....	90
1.6.2- Vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF).....	91
1.6.3- Velocidade de onda de pulso (VOP).....	92
1.7- Hipótese.....	93
2- OBJETIVOS.....	95
3- CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	99
3.1- Casuística.....	101
3.1.1- Critérios de inclusão.....	101
3.1.2- Critérios de exclusão.....	101
3.1.3- Critérios para seleção dos grupos estudados.....	101
3.1.4- Seleção e acompanhamento clínicos dos pacientes.....	102
3.1.5- Características dos pacientes.....	103
3.2- Métodos.....	104
3.2.1- Coleta de dados clínicos.....	104

3.2.2- Medida de pressão arterial.....	105
3.2.3- Estudo da adesão.....	105
3.2.3.1- Determinação da adesão do tratamento pelo método contagem de comprimidos.....	106
3.3.4- Avaliação laboratorial.....	107
3.2.5- Avaliação funcional do endotélio vascular.....	108
3.2.5.1-Técnica da veia dorsal da mão (CVDM).....	108
3.2.5.2- Vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF).....	112
3.2.6- Velocidade de onda de pulso (VOP).....	117
3.3- Estatística.....	119
4- RESULTADOS.....	121
4.1- Dados demográficos, antropométricos e hemodinâmicos.....	123
4.2- Perfil bioquímico.....	124
4.3- Medicamentos.....	126
4.3.1- Distribuição percentual de classes de anti-hipertensivos nos grupos HAR e HA.....	126
4.4- Avaliação da função endotelial.....	127
4.4.1- Avaliação da função endotelial venosa pela técnica da veia dorsal da mão.....	127
4.4.1.1- Doses de fenilefrina para venoconstrição de 70% (VC70).....	127

4.4.1.2- Concentração de doses para resposta venoconstritora de 70% (VC70).....	128
4.4.1.3- Resposta máxima de venodilatação induzida por acetilcolina.....	129
4.4.1.4- Curva dose-resposta induzida por acetilcolina.....	130
4.4.1.5- Resposta de venodilatação máxima induzida por nitroprussiato de sódio.....	131
4.4.1.6-Doses de acetilcolina e nitroprussiato de sódio utilizadas na CVDm.....	132
4.5- Avaliação da reatividade vascular.....	135
4.5.1- Variação percentual do diâmetro da artéria braquial (vasodilatação medida pelo fluxo-VMF).....	136
4.5.2- Variação percentual do diâmetro da artéria braquial pós-estímulo farmacológico (nitroglicerina sublingual).....	138
4.6-Regressão linear.....	139
4.7- Velocidade de onda de pulso (VOP).....	139
5-DISCUSSÃO.....	143
5.1- Considerações gerais.....	145
5.2- Características antropométricas, bioquímicas e Hemodinâmicas.....	145
5.3- Função endotelial.....	149

5.4- Implicação futura.....	156
6- CONCLUSÃO.....	157
6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	161
7- ANEXOS.....	187
Anexo 1- Comitê de Ética em Pesquisa.....	189
Anexo 2- Consentimento livre e esclarecido para pesquisa com seres humanos.....	191
Anexo 3- Consentimento informado.....	193
Anexo 4- Tabela de doses de fenilefrina utilizadas no protocolo da. CVDM.....	197
Anexo 5- Concentração de fenilefrina diluída nas concentrações de acetilcolina e NPS para manter a VC70.....	199
Anexo 6- Doses de acetilcolina utilizadas no protocolo da CVDM.....	201
Anexo 7- Doses de NPS utilizadas no protocolo da CVDM.....	203

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Adrenocortic tropic hormone
Ach	Acetilcolina
ADP	Adenosina – difosfato
AINES	Anti-inflamatório não esteroideal
AMPC	3',5'adenosina monofosfato cíclico
AngII	Angiotensina II
AOS	Apnéia obstrutiva do sono
AT₁	Receptor de angiotensina tipo 1
ATP	Adenosina trifosfato
AVC	Acidente vascular cerebral
BCC	Bloqueador do canal de cálcio
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina II
BRA II	Bloqueador de receptor de angiotensina II
B-bloq	Beta-bloqueador
BPM	Batimentos por minuto
BSNC	Bloqueador do sistema nervoso central
Ca	Cálcio

Ca/ATPase	Cálcio ATPse
cm	Centímetro
CMLV	Célula do músculo liso vascular
CPA	Concentração plasmática de aldosterona
CPAP	Pressão positiva contínua das vias aéreas
CREAT	Creatinina
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DE	Disfunção endotelial
CVDM	Técnica da complacência da veia dorsal da mão
dL	Decilitros
DPR	Doença parenquimatosa renal
EAR	Estenose da artéria renal
ECG	Eletrocardiograma
EDHF	Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
eNOS	Sintase endotelial do óxido nítrico
ET-1	Endotelina-1
F	Feminino

EP	Erro-padrão
FC	Frequência cardíaca
FCM	Faculdade de ciências médicas
EP	Erro padrão
GMPc	Guanosina-3',5'-monofosfato cíclica
GCS	Guanilato ciclase
GTP	Guanosina trifosfato
HA	Hipertensão arterial
HAP	Hiperaldosteronismo primário
HAR	Hipertensão arterial refratária
HB	5,6,7,8,hidrobiopterina
HC	Hospital das clínicas
HDLc	Colesterol de lipoproteína de alta densidade
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
iNOS	Sintase induzível do óxido nítrico
JNC	Joint National Committe

Kg	Quilograma
KgM²	Quilograma por metro quadrado
LDLc	Colesterol de lipoproteína de baixa densidade
L-NAME	N-nitro-L-arginina-metil-éster
L-NMMA	Ng-monometilarginina
m	Metro
M	Masculino
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
mEq/L	Miliequivalente por litro
mg	Miligrama (unidade de medida de peso)
MIBG	Metaiodobenzilguanidina
ml	Mililitros
ml/min	Mililitros por minutos
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
NADPH	Nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fostato-hidrogênio
Na/KATPase	Bomba de sódio/potássio

ng/ml/min	Nanogramas por ml por minuto
mg/dL	Miligrama por decilitro
NO	Óxido nítrico
NOS	Enzima óxido nítrico sintase
nNOS	Enzima óxido nítrico sintetase neuronal
NPS	Nitroprussiato de sódio
NT	Normotenso controle
NTG	Nitroglicerina
P	Significância estatística
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PI-3	Quinase lipídica
MIBG	Metaiodobenzilguanidina
PKG	Proteína quinase dependente de GMPc
PNA	Peptídeo natriurético atrial
PRA	Atividade de renina plasmática
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
SL	Sub-lingual

TCG	Triglicérides
TSH	Hormônio estimulante da tireóide
T4L	Tiroxina livre
U-S	Ultra-som
VC	Vaso constrrição
VMF	Vasodilatação medida pelo fluxo
VDD	Vasoditalador direto
VS	Volume sangüíneo
VOP	Velocidade de onda de pulso
°C	Graus Celcius
%	Porcentagem

LISTA DE TABELAS

		Pág.
Tabela 1	Extratificação do risco individual do paciente hipertenso.....	65
Tabela 2	Características demográficas e antropométricas dos grupos HAR, HA e NT.....	123
Tabela 3	Pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) nos grupos HAR, HA e NT.....	124
Tabela 4	Valores bioquímicos dos grupos HAR, HA e NT.....	125
Tabela 5	Médias das respostas de venodilatação a acetilcolina nos grupos HAR, HA e NT.....	130
Tabela 6	Resposta da venodilatação máxima induzida por nitroprussiato de sódio nos grupos HAR, HA e NT.....	132
Tabela 7	Média das respostas máximas e das doses de fenilefrina, acetilcolina e nitroprussiato de sódio.....	133
Tabela 8	Valores absolutos (mm) e em porcentagem (%) da variação do diâmetro da artéria braquial em resposta a estímulo mecânico (vasodilatação mediada pelo fluxo-VMF) e estímulo farmacológico (vasodilatação nitroglicerina induzida) nos grupos HAR, HA e NT.....	136
Tabela 9	Variação percentual (%) do diâmetro da artéria braquial em resposta a estímulo mecânico compressão /descompressão (vasodilatação mediada pelo fluxo-VMF) nos grupos HAR, HA e NT.....	137

Tabela 10	Variação percentual (%) do diâmetro da artéria braquial em resposta a estímulo farmacológico não dependente do endotélio (mediada por doador de óxido nítrico - nitroglicerina 0,4 mg sublingual) nos grupos HAR, HA e NT.....	139
Tabela 11	Resultados dos valores da VOP, da VMF e NTG nos grupos HAR, HA e NT.....	141

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Modulação da pressão arterial.....	67
Figura 2 Mecanismo de sinalização NO/GMPc no sistema vascular.....	85
Figura 3 Fluxograma de pesquisa da Hipertensão arterial refratária do Ambulatório de Hipertensão Refratária da FCM-UNICAMP.....	103
Figura 4 Sistema de avaliação da complacência de uma veia do dorso da mão.....	109
Figura 5 Transdutor e aferição da calibração do transdutor.....	110
Figura 6 Protocolo de avaliação da vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF) da artéria braquial com ultra-som de alta resolução.....	116
Figura 7 Técnica de mensuração da reatividade vascular da artéria braquial.....	116
Figura 8 Sistema de avaliação da velocidade de onda de pulso (VOP).....	118
Figura 9 Medidas da VOP entre as artérias carótida-femoral (CF) e carótida-radial (CR).....	118
Figura 10 Porcentagem das classes de medicamentos anti-hipertensivos utilizados no grupo HAR.....	126
Figura 11 Porcentagem das classes de medicamentos anti-hipertensivos utilizados no grupo HA.....	127

Figura 12	Resposta média em porcentagem de venoconstrição a infusão de fenilefrina nos grupos HAR, HA e NT.....	128
Figura 13	Médias das doses de fenilefrina para resposta venoconstritora de 70% nos grupos HAR, HA e NT.....	129
Figura 14	Média das respostas de venodilatação a acetilcolina nos grupos HAR, HA e NT.....	130
Figura 15	Curva dose-resposta de acetilcolina (0,3 a 3600ng/ml/min) nos grupos HAR, HA e NT.....	131
Figura 16	Resposta de venodilatação máxima induzida por nitroprussiato de sódio nos grupos HAR, HA e NT.....	132
Figura 17	Médias das doses de acetilcolina para respostas máximas de venodilatação nos grupos HAR, HA e NT.....	134
Figura 18	Média das doses de nitroprussiato de sódio para resposta máxima venodilatadora nos grupos HAR, HA e NT.....	135
Figura 19	Variação percentual (%) do diâmetro da artéria braquial em resposta a estímulo mecânico compressão /descompressão (vasodilatação mediada pelo fluxo-VMF) nos grupos HAR, HA e NT.....	137
Figura 20	Variação percentual (%) do diâmetro da artéria braquial em resposta a estímulo farmacológico não dependente do endotélio (mediada por doador de óxido nítrico).....	138
Figura 21	Velocidade de onda de pulso (VOP) em HAR, HA e NT....	140
Figura 22	Resultado dos valores da VOP nos grupos HAR, HA e NT	143

RESUMO

Segundo o VII JNC, Hipertensão arterial refratária (HAR) é definida como sendo a elevação persistente dos níveis pressóricos (acima de 140 mmHg) à despeito de tratamento farmacológico tríplice, pleno, incluindo um diurético, em pacientes com boa adesão e sem causas secundárias de hipertensão arterial ou pseudo-hipertensão. Quando exposto aos fatores de risco, como a hipertensão arterial (HA), o endotélio apresenta alterações funcionais denominadas genericamente de disfunção endotelial, onde ocorre principalmente uma menor biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e de substâncias vasodilatadoras ou uma maior produção de substâncias vasoconstritoras. O objetivo deste trabalho foi avaliar a função do endotélio vascular no leito venoso e arterial em pacientes com HAR. Após a triagem e adesão rigorosa, os 86 pacientes foram seqüencialmente incluídos no estudo, dos quais 33 foram caracterizados como hipertensos resistentes (HAR), $50,7 \pm 8,5$ anos, 28 pacientes como hipertensos controlados (HA), $54,9 \pm 12,0$ anos e 25 normotensos controle (NT), $35,8 \pm 12,1$ anos. Todos os grupos foram submetidos ao exame da função endotelial venosa pela técnica da veia dorsal da mão (DHVT), do endotélio arterial pela vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF) e velocidade de onda de pulso (VOP). Os principais resultados do presente estudo mostraram: a) diferença estatisticamente significante entre os grupos HAR e NT ($p < 0,05$) em relação à vasodilatação endotélio dependente no leito venoso, o mesmo não ocorrendo com a venodilatação induzida por nitroprussiato de sódio (endotélio independente); b) alterações funcionais do leito arterial dependente do endotélio, através da vasodilatação mediada pelo fluxo entre os grupos HAR e NT ($p < 0,0005$) e HA e NT ($p < 0,003$) e a vasodilatação não dependente do endotélio perante estímulo farmacológico entre os grupos HAR e NT ($p < 0,0001$) e HA e NT ($p < 0,01$); c) rigidez arterial constatada pela VOP entre os grupos HAR e NT ($p < 0,0001$) e HA e NT ($p < 0,03$). Pacientes HAR apresentam disfunção vascular venosa, observada pela diminuição da venodilatação endotélio dependente, caracterizada por redução da complacência de veia dorsal da mão (CVDM) em resposta à administração de acetilcolina, assim como ocorre diminuição da vasodilatação mediada pelo fluxo e NTG (artéria braquial), mensuradas pela técnica da vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF) e aumento da rigidez arterial.

Palavras chaves: Hipertensão, óxido nítrico, disfunção endotelial, complacência venosa, hipertensão refratária, hipertensão resistente, rigidez arterial.

ABSTRACT

Refractory Hypertension (RH) is conventionally defined as a persistent elevation in blood pressure (systolic > 140 or diastolic > 90 mmHg), even on a triple drug regimen at maximal doses including a diuretic, in patients with good adhesion and without secondary causes of hypertension or pseudo-hypertension.

When exposed to risk factors, such as hypertension, the endothelium presents functional alterations, denominated endothelial dysfunction, with a reduced bioavailability of nitric oxide (NO) and vasodilation agents or an increased production of vasoconstrictor agents.

The objective of this work was to evaluate the vascular endothelial function in venous and arterial networks of patients with RH

After careful selection, a total of 86 patients were included in the study; 33 were characterized as resistant hypertensives (50.7 ± 8.5 years), 28 as controlled hypertensives (54.9 ± 12.0 years) and 25 as apparently healthy volunteers (35.8 ± 12.1 years). All participants were submitted to an evaluation of the venous endothelial function by the dorsal hand vein technique, the arterial endothelium by flow-mediated vasodilation and the Arterial Stiffness.

The main results of this study showed: **a)** a significant difference between the RH and NT Groups ($p < 0.05$) in respect to endothelial-dependent vasodilatation in the venous network; this was not seen in endothelium-independent vasodilatation induced by sodium nitroprusside; and **b)** functional alterations of the arterial network as seen by endothelial-dependent vasodilation comparing the RH and NT ($p < 0.0005$) and CH and NT ($p < 0.003$) and endothelial independent vasodilatation on evaluating the pharmacological response comparing RH and NT ($p < 0.0001$) and CH and NT ($p < 0.01$); and **c)** arterial stiffness by pulse wave velocity comparing the RH and NT Groups ($p < 0.0001$) and CH and NT ($p < 0.03$).

RH patients present with venous vascular dysfunction, identified by a decrease in the endothelium-dependent vasodilatation characterized by a reduction in compliance of the dorsal hand vein in response to the administration of acetylcholine. Additionally, a decrease in nitroglycerin-induced flow-mediated vasodilatation (brachial artery) was observed and elevated arterial stiffness.

Key words: hypertension, nitric oxide, endothelial dysfunction, vein compliance, refractory hypertension, resistant hypertension, arterial stiffness.

1- INTRODUÇÃO

1.1- Considerações gerais

A hipertensão arterial (HA) destaca-se como o maior fator de risco independente relacionado à doença cardiovascular (DCV); Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group, (1990; Kannel, 1993) e permanece como o maior fator de risco modificável, apesar do importante avanço no conhecimento da sua fisiopatologia e disponibilidade de métodos efetivos para o seu tratamento. Nos Estados Unidos, aproximadamente um milhão de mortes por ano é atribuído a doenças cardiovasculares (DCV) [National Center For Health Statistics, 2002], (Kannel, 1996; Mininos et al., 2002). Dessas, 51% são provocadas por doença arterial coronariana (DAC), 27% são devido a outras doenças cardíacas, incluindo a insuficiência cardíaca (ICC), 16% ocasionadas por acidente vascular cerebral (AVC), 4% por doenças vasculares periféricas e os 2% restantes por outras situações mórbidas associadas à doença cardiovascular. No Brasil, em 2003, 27,4% dos óbitos foram decorrentes de doenças cardiovasculares, atingindo 37% quando são excluídos os óbitos por causas mal definidas e a violência. A principal causa de morte no Brasil é o acidente vascular cerebral (AVC), acometendo as mulheres em maior proporção (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006). A mortalidade por doença cardiovascular aumenta progressivamente com a elevação da pressão arterial, a partir de 115/75 mmHg (Kannel, 1996; Lewington et al., 2002). Entre os fatores de risco para mortalidade, hipertensão arterial explica 40% das mortes por AVC e 25% daquelas por doença coronariana (VII JOINT, 2003).

As complicações diretas da hipertensão arterial chamadas de complicações “mecânicas” incluem o acidente vascular cerebral hemorrágico, a hipertrofia ventricular esquerda, a nefro esclerose e a dissecação da aorta torácica. As complicações indiretas relacionadas à “aterosclerose” incluem a doença arterial coronariana obstrutiva, a doença vascular cerebral isquêmica, e a doença arterial obstrutiva de carótidas e extremidades, responsáveis pela alta morbidade e mortalidade cardiovascular delas decorrentes. Tanto a hipertensão arterial sistólica como a diastólica, lábil ou fixa em qualquer faixa etária de ambos

os sexos, está associada à elevada incidência de acidente vascular cerebral e doença arterial coronariana: cinco vezes maior do que em adultos normotensos da mesma faixa etária (Kannel, 1999).

1.2- Conceituação, prevalência e diagnóstico da hipertensão arterial

A pressão arterial (PA) é uma característica quantitativa altamente variável (Parati et al., 1998). Em estudos populacionais a pressão arterial (PA) tem distribuição normal com discreto desvio para direita, ocorrendo, correlação contínua e positiva entre níveis pressóricos e risco de DCV (AVC, infarto agudo do miocárdio (IAM e ICC), doença renal e mortalidade, mesmo na faixa de normotensão (Cutler, 1996; Kannel, 1999). Esta correlação é mais marcante com a pressão arterial sistólica (PAS) que com a pressão arterial diastólica. (PAD) Entretanto, não há nível específico de PA que determine o início das complicações cardiovasculares ou renais, uma vez que, a definição de HA é arbitrária, mas necessária por razões práticas de diagnóstico e tratamento (Lewington et al., 2002).

O diagnóstico de HA é feito quando as médias de duas ou mais tomadas da PAS em duas visitas consecutivas é maior ou igual a 140 mmHg ou quando as médias de duas ou mais tomadas da PAD em duas visitas consecutivas é maior ou igual a 90 mmHg e HA sistólica isolada quando a PAS é maior ou igual a 140 mmHg e a PAD menor ou igual a 90 mmHg (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006). A base necessária para avaliação da HA é a acurácia da mensuração da PA (Beevers et al., 2001a; Beevers et al. 2001b; O'Brien et al., 2001).

Indivíduos com PA normal alta mantêm médias pressóricas acima da média populacional e apresentam maior risco para desenvolvimento definitivo de HA e eventos cardiovasculares que a população em geral. Utilizando estas definições, estima-se que 24% da população adulta americana seja hipertensa.

Ocorrendo uma variação proporcional com a raça; (32,4% - Afro-Americanos; 23,3% - Brancos e 22,6% - México-Americanos), idade (ocorrendo maior elevação da PAD até os 55-60 anos e da PAS nas populações mais idosas, variações geográficas são freqüentes, sendo mais prevalentes no sudeste dos EUA), sexo (HA é mais prevalente em homens, a menopausa parece abolir esta diferença) e nível sócio-econômico, o qual é um indicador de estilo de vida e está inversamente relacionado à prevalência, morbidade e mortalidade devido a HA (Qureshi et al., 2005). A prevalência exata da hipertensão arterial no Brasil não é conhecida. De acordo com os dados disponíveis, inquéritos de base populacional em algumas cidades do Brasil mostram prevalência de hipertensão arterial ($\geq 140/90$ mmHg) de 22,3% a 43,9% (IV Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension, 2004; Gus et al., 2004; Matos et al., 2003; V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial 2006).

1.2.1- Fatores associadas à elevação da PA

Hipertensão arterial primária é definida como sendo a elevação da PA, na qual causas de HA secundária estão ausentes e sua causa não é conhecida. HA primária responde por 95% dos casos de hipertensão arterial. Esta afirmativa vem sofrendo modificações, pois na literatura existe informações sobre variações genéticas ou genes que estão supra ou sub-expressos, como os fenótipos intermediários que regulam os sistemas renina angiotensina-aldosterona, sistema nervoso simpático, endotélio vascular, os sistemas renais calcineína-cininas e canais tubulares de sódio que estão envolvidos na fisiopatogênese da HA (Luft, 1998). Outros fatores que aumentam a PA incluem: obesidade, resistência insulínica, ingestão de álcool, tabagismo, aumento da ingestão de sódio (principalmente em pacientes sensíveis a sal), idade, sedentarismo, estilo de vida, estresse emocional e baixa ingestão de potássio e cálcio (Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), 2007).

Fatores que elevam a PA como obesidade, ingestão de álcool e excesso de sal são denominados de fatores hipertensogênicos. Alguns desses fatores são hereditários, comportamentais e ambientais. O padrão de PA herdado pode ser considerado o núcleo sobre o qual, fatores hipertensogênicos causam elevação da PA acima dos valores hereditariamente determinados, criando situações como as seguintes: pacientes com PA ótima ($<120/<80$ mmHg), quando submetidos a um ou mais destes fatores apresentarão elevação da PA para níveis $<135/<85$ mmHg mantendo-se ainda, dentro da variação normal.

Por outro lado, em pacientes com PA hereditariamente determinada em torno de $130/85$ mmHg, adição de um ou mais fatores hipertensogênicos elevará a PA a valores de pré-hipertensão $130-139/85-90$ mmHg ou a estágio 1 (PA $140-159/90-99$ mmHg). Todavia, partindo de um nível de PA na categoria pré-hipertensão, a adição desses fatores elevará a PA para valores $>140/>90$ mmHg. Pacientes com hipertensão arterial em estágio 1 ou 2, apresentando um ou mais fatores hipertensogênicos adicionais, passarão para estágio 2 ou 3 respectivamente (Carretero e Oparil, 2000).

Para a tomada da decisão terapêutica é necessária a confirmação diagnóstica, além da estratificação de risco (tabela 1), que levará em conta, além dos valores de pressão arterial, a presença de fatores de risco cardiovasculares, as lesões em órgãos-alvo e as doenças cardiovasculares e, finalmente, a meta mínima de valores da pressão arterial, que deverá ser atingida com o tratamento (V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2006; Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), 2007).

Tabela 1- Extratificação do risco individual do paciente hipertenso

Fatores de risco	Pressão arterial				
	Normal	Limítrofe	Hipertensão estágio 1	Hipertensão estágio 2	Hipertensão estágio 3
Sem fator de risco	Sem risco adicional		Risco baixo	Risco médio	Risco alto
1 a 2 fatores de risco	Risco baixo	Risco baixo	Risco médio	Risco médio	Risco muito alto
3 ou mais fatores de risco ou lesão de órgãos-alvo ou diabetes melito	Risco médio	Risco alto	Risco alto	Risco alto	Risco muito alto
Doença cardiovascular	Risco alto	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto	Risco muito alto

1.2.2- Hipertensão arterial refratária

A hipertensão arterial resistente ou refratária (HAR) é uma síndrome sem definição universalmente aceita, sendo a real prevalência também muito variável (Alderman et al., 1988; Gifford, 1988; Kaplan, 1995; Leshem et al., 2002). A definição de HAR fornecida pelo JNC VII (Chobanian et al., 2003), considera que, após duas consultas consecutivas, os valores pressóricos mantêm-se acima da meta, a despeito de tratamento não farmacológico e farmacológico triplice instituído, incluindo diurético, em pacientes que tiveram adesão plena ao tratamento dietético e medicamentoso. Pacientes que são intolerantes a diuréticos e têm pressão arterial descontrolada, sob regime de três drogas de outras classes, também são considerados hipertensos refratários (Calhoun et al., 2008). Similarmente, pacientes que requerem quatro ou mais medicações para controlar a PA também devem ser considerados hipertensos refratários (Calhoun et al., 2008). As metas pressóricas são as mesmas estabelecidas para a população em geral de hipertensos (140/90 mmHg) e 130/80 mmHg em pacientes hipertensos com diabetes ou doença renal crônica (taxa de filtração glomerular <60 ml/min/1,73m²; creatinina sérica $<1,5$ mg/dL, em homens, ou $>1,3$ mg/dL, em mulheres; albuminúria 300 mg/24h) (JNC VII, 2003). Alguns estudos sugerem variações em torno de 3% nos programas de controle de HA cuidadosamente estruturados; outros alcançam até 29% em instituições de

atendimento terciários especializados no tratamento de HA (Calhoun et al., 2002; Garg et al., 2005; Kaplan, 2005). Desta forma, a prevalência de HAR varia de acordo com a população estudada e as ferramentas diagnósticas e terapêuticas utilizadas. Apesar da diversidade de agentes farmacológicos disponíveis para o tratamento da hipertensão arterial, o relatório do *National Health Nutrition Education Survey* (NHANES III) (Qureshi et al., 2005), revelou que somente 27% da população americana de adultos hipertensos têm a PA controlada (níveis <140/90 mmHg). A maioria (73%), que deveria estar controlada, não atinge as metas recomendadas pelos consensos (Chobanian et al., 2003). No Brasil, um estudo realizado em pacientes atendidos em Unidades Básicas de Saúde, foi indentificado que 39% dos pacientes tinha a PA controlada (<140/90mmHg) (Almeida, 2003). Apesar da prescrição adequada de três ou mais agentes anti-hipertensivos e acompanhamento apropriado em centros de tratamento especializado em hipertensão arterial, um expressivo número de hipertensos não alcança esses objetivos, sendo considerados refratários.

A fisiopatologia da hipertensão arterial é complexa e é modulada por diversos fatores interligados: o sistema nervoso autônomo, sistema hemodinâmico, rins com a função excretora de sódio e secretora de renina, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o endotélio, como demonstrado na Figura 1.

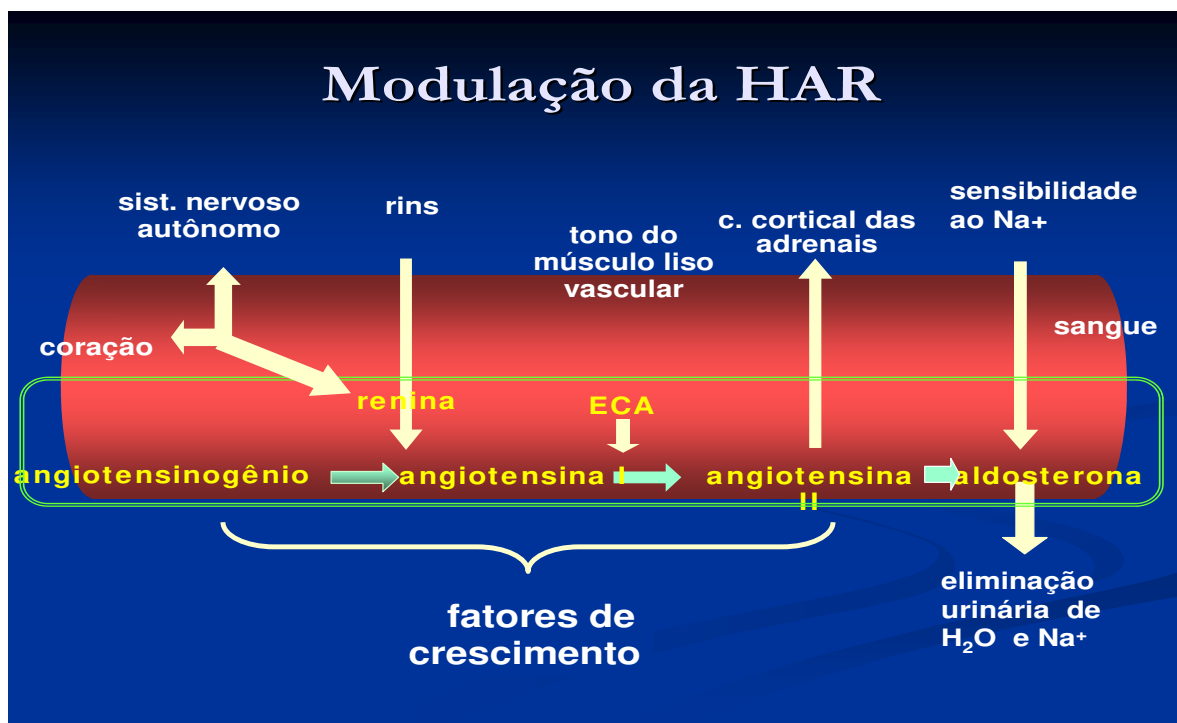


Figura 1- Modulação da pressão arterial

A resistência à terapia anti-hipertensiva é usualmente multifatorial. Entretanto, pseudo-resistência, fatores contribuintes e hipertensão secundária são fatores que têm um papel importante na caracterização da HAR.

1.2.2.1- Fatores associados à Hipertensão arterial refratária

a- Pseudo-resistência

Pseudo-resistência é causada por verificação incorreta da pressão arterial, escolha de doses e medicamentos inapropriados, não adesão à terapia prescrita e hipertensão do jaleco branco (Pimenta, 2008)., que é definida quando a pressão arterial (PA) sistêmica é persistentemente elevada quando medida no consultório do médico ou na clínica, porém normal em outras ocasiões. Assim, mesmo afastadas todas as causas de pseudo-resistência, a HAR é freqüente na prática

clínica e permanece sendo um desafio para a medicina. Na chamada pseudo-hipertensão, há discordância entre os valores pressóricos obtidos na avaliação com manguito braquial (os quais se encontram elevados) e os registrados de forma invasiva, através de cateterismo intra-arterial (invariavelmente menores). As causas mais comuns associadas a esta situação são: ateromatose arterial difusa e ou hiperplasia da camada média das artérias (Zuschke e Pettyjohn, 1995). A manobra de Osler pode ser realizada como primeira triagem. Consiste em insuflar o manguito braquial acima da PAS e palpar simultaneamente a artéria radial que permanece como um cordão endurecido e não compressível, caracterizando a manobra de Osler positiva (Messerli et al., 1985). É discutível sua real validade no diagnóstico de pseudo-hipertensão. Outras manobras podem ser realizadas. Dispositivos não-invasivos de mensuração da PA podem ser utilizados (Zweifler e Shahab, 1993). Destes, os equipamentos que usam métodos oscilométricos apresentam maior aproximação com os valores obtidos de forma invasiva por cateterismo intra-arterial, auxiliando na diferenciação entre pseudo-resistência ou pseudo-hipertensão e HAR verdadeira (Ernst e Bergus, 2002).

b- Adesão ao tratamento

A adesão ao tratamento é definida como o grau de obediência do paciente à prescrição e às instruções médicas, ou seja, como o paciente cumpre as recomendações médicas, referente a: tomar a medicação prescrita, seguir a dieta, realizar mudanças no estilo de vida e comparecer às consultas médicas, coincidindo com a orientação médica estipulada (Horwitz e Horwitz, 1993).

Vários fatores exercem influência na adesão do paciente ao tratamento anti-hipertensivo. Entre eles, aqueles relacionados são: **1. ao paciente:** sexo, idade, etnia, estado civil, escolaridade e nível sócio-econômico; **2. à doença:** cronicidade, ausência de sintomas e ou consequências tardias; **3. a hábitos de vida e culturais:** a percepção da seriedade do problema, ignorância, experiência com a doença, contexto familiar, conceito saúde-doença e auto-estima; **4. ao tratamento:** custo, efeitos colaterais, esquemas terapêuticos complexos e

qualidade de vida; **5. aos aspectos institucionais:** política de saúde, acessos ao serviço público, distância, tempo de espera e tempos de atendimento (Bane et al., 2006); **6. aos membros da equipe de saúde:** que assistem o hipertenso, especialmente, a relação médico-paciente que constitui fator de grande importância na adesão do hipertenso ao tratamento (Gavras, 2001). Desta forma, o controle inadequado da PA pode estar relacionado à falta de adesão, um simples, mais importante determinante do tratamento anti-hipertensivo e não a refratariedade, devendo, portanto, ser minuciosamente avaliado e excluído na caracterização da HAR.

1.2.2.2- Causas associadas ao uso de medicamentos

Prescrição inadequada de fármacos anti-hipertensivos

A “inércia clínica” é a falta de adesão do médico assistente na prescrição correta de fármacos onde se deve individualizar a prescrição, aumentar doses ou introduzir novas classes de medicamentos, sendo que o mesmo percebe a necessidade para realizar tais modificações, mas não as modifica, geralmente por insegurança (Okonofua et al., 2006). Uma revisão de HAR, realizada em centro terciário de atendimento médico por Yakovlevitch e Black da Universidade YALE (Yakovlevitch e Black, 1991) mostrou que a dosagem sub-terapêutica de anti-hipertensivos foi a causa mais freqüente de resistência ao tratamento medicamentoso (43% dos casos). A otimização das doses destes medicamentos, e particularmente o uso de diuréticos por via oral, permitiu controlar a PA dos pacientes referendados como refratários. Demonstrou-se, desta forma, que existe certa relutância por parte dos clínicos em prescrever diuréticos em doses apropriadas, à despeito das evidências, mostrando a importância do controle do fluído extracelular e do volume sangüíneo no tratamento da HA. Alguns pacientes são especialmente suscetíveis a determinados medicamentos, manifestando efeitos colaterais que levam a intolerância ao fármaco e abandono do tratamento, sendo eventualmente

rotulados como hipertensos refratários.

Interações com fármacos

Os anti-inflamatórios não-esteroidais causam retenção de sódio, aumento da volemia, inibição dos efeitos das prostaglandinas vasodilatadoras em nível renal e aumento da resposta vasoconstritora aos hormônios vasopressores e, desta forma, elevam a PA. Alguns estudos de metanálise demonstraram que os anti-inflamatórios elevam a PA média em aproximadamente 4 a 5 mmHg. Apenas a aspirina não participa desta importante interação medicamentosa (Pope et al., 1993). Os contraceptivos orais provocam HA duas a três vezes mais freqüentemente em mulheres que os usam (Dong et al., 1997; Lubianca et al., 2003), especialmente em obesas e tabagistas. A suspensão do uso desses medicamentos normaliza a PA em alguns meses.

O uso de cocaína e anfetamina deve ser considerado em todos os pacientes que se apresentam nas unidades de emergência com problemas relacionados à hipertensão arterial (Brecklin et al., 1998). A intoxicação aguda por anfetamina é similar àquela da cocaína, porém, mais prolongada, podendo durar várias horas. Nos pacientes em uso de beta-bloqueadores, a anfetamina ocasiona aumento paradoxal da PA, bem como vasoconstrição coronariana, devido à exagerada estimulação das catecolaminas sobre os alfa-receptores adrenérgicos não bloqueados (Lange et al., 1990).

As aminas simpatomiméticas, substâncias vasoativas como fenilpropanolamina, efedrina e oximetazolina, presentes em descongestionantes nasais, quando usados por períodos prolongados podem causar aumento da PA ou interferir com a ação das drogas anti-hipertensivas. Os efeitos das aminas simpatomiméticas resultam da atividade agonista alfa-adrenérgica pela estimulação direta de receptores adrenérgicos, e indireta pela facilitação da liberação de noradrenalina dos estoques neuronais (Bravo, 1988).

Os antidepressivos tricíclicos antagonizam os efeitos hipotensores das

drogas bloqueadoras adrenérgicas (p.e., guanetidina) por impedirem a captação dessas drogas anti-hipertensivas em terminações nervosas adrenérgicas. Interações similares também são observadas com clonidina e metildopa (Esler et al., 1995).

A ciclosporina tem efeito conhecido sobre a PA com relatos de desenvolvimento de hipertensão arterial em 50 a 70% dos pacientes transplantados. Vasoconstrição renal e diminuição da excreção de água são observadas em pacientes com HA induzida pela ciclosporina. Os corticóides promovem retenção de sal e água e HA volume dependente, por apresentarem atividade mineralocorticóide (Taler et al., 2002).

Sobrecarga volêmica

Um dos principais fatores determinantes da PA e da composição aquosa do corpo é o equilíbrio entre a ingestão oral, a excreção renal e perda extra-renal, regulados pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), peptídeo natriurético atrial (PNA) e os receptores atriais e renais de pressão (Laragh, 2001). A sobrecarga de volume que acompanha um balanço positivo de sódio corporal representa uma importante causa de HAR. Várias situações comuns estão associadas a esta condição, como por exemplo, a excessiva ingestão de sal, levando a elevação da PA, em pacientes hipertensos recebendo medicação anti-hipertensiva, retenção de sódio secundária à doença renal crônica e/ou falência em se usar diuréticos apropriadamente (Haddy, 2006). Nem sempre a hipervolemia é expressa clinicamente pela presença de edema. Por isso, o médico deve estar atento às pequenas variações de peso que podem indicar o acúmulo de volume extracelular. Quando a sobrecarga de volume é provável, a avaliação da excreção de sódio na urina de 24 h nos permite descartar uma falsa restrição salina informada pelo paciente. O tratamento utilizado nesses casos é o emprego de diuréticos tiazídicos para pacientes com função renal normal e diurético de alça para pacientes com insuficiência renal. A dosagem de renina

plasmática permite avaliar se o paciente é renina-dependente (renina $>0,65$) ou volume-dependente (renina $<0,65$), instituindo-se um tratamento adequado para cada situação. Taler, 2002, mostrou a utilização de biopedância torácica na avaliação de pacientes com HAR, onde o real estado volêmico do paciente foi analisado e a dose correta de diuréticos utilizada.

1.2.2.3- Condições clínicas associadas

Etilismo: Desde o início do século XX, estudos epidemiológicos têm demonstrado associação entre HA e consumo de álcool, sendo considerada uma causa comum de elevação reversível da PA. A contribuição do álcool sobre a prevalência de HA na população varia de acordo com a quantidade ingerida e da população em estudo. O consumo de doses maiores que 30 ml de etanol por dia está relacionado a aumento da pressão arterial (Cushman, 2001). Os efeitos do álcool sobre a PA, aparentemente não são mediados por alterações estruturais, e sim por mudanças vasculares funcionais reversíveis, com participação do sistema nervoso simpático, substâncias vasoativas e alterações do transporte celular de eletrólitos. A resistência à terapia anti-hipertensiva também tem sido relacionada ao consumo de álcool, por interferência direta sobre os efeitos das drogas hipotensoras ou associadas à pseudo-resistência ocasionada pela má adesão ao tratamento observada em etilistas (Thadhani et al., 2002). Um achado relativamente novo na pesquisa epidemiológica é a constatação que, ao menos em alguns países, pessoas que ingerem freqüentemente quantidades de álcool à partir de seis a oito doses em um mesmo dia (mesmo que não diariamente, geralmente só nos finais de semana) têm o risco aumentado de morte súbita devido a causas cardiovasculares (Marques ACPR e Ribeiro M, 2002). Tal achado epidemiológico é reforçado por resultados de pesquisas com animais que mostram que a ingesta eventual excessiva não aumenta o HDL e aumenta o LDL, aumenta o risco de trombose, pode causar mudanças no miocárdio e no tecido de condução que facilitam arritmias e diminui o limiar para fibrilação ventricular. Como no Brasil o uso excessivo em finais de semana, feriados e festas é muito comum,

tal orientação de não ultrapassar as quantidades do consumo de baixo risco explicando, inclusive os fatos descritos acima, é importantíssima (Marques ACPR e Ribeiro M, 2002; Britton A e McKee M, 2000).

Tabagismo: O ato de fumar um cigarro causa elevação transitória da PA, sendo a duração do efeito na elevação dos níveis pressóricos influenciada pelo número de cigarros consumidos por dia. Estudos experimentais em humanos e animais têm demonstrado que o mecanismo pelo qual o tabagismo promove estas alterações está associado ao efeito da nicotina sobre a liberação de catecolaminas neuronais e das supra-renais, os quais aumentam a frequência cardíaca, volume sistólico, contratilidade miocárdica, promovem vasoconstrição sistêmica e aumento de fluxo para musculatura esquelética.

A nicotina atua sobre o eixo hipotálamo-hipófise estimulando a secreção do fator liberador de corticotrofina, aumenta os níveis de endorfina, hormônio adreno-corticotrófico (ACTH) (Benowitz e Jacob, 1984), vasopressina e corticosteróides proporcionalmente à concentração plasmática alcançada (Bang et al., 2000). Outro importante efeito da nicotina sobre o sistema cardiovascular é relacionado à alteração da função endotelial demonstrada em estudos de complacência venosa de veia dorsal da mão em tabagistas (Moreno et al., 1998). Também a administração de nicotina transdérmica (adesivos) em não tabagistas ou tabagistas de grau leve pode causar disfunção endotelial (Sabha et al. 2000; Tanus-Santos et al., 2001; Yugar-Toledo et al., 2004). Desta forma, o tabagismo está associado à elevação persistente da pressão arterial e aumento da variabilidade pressórica (Benowitz et al., 2002; Halimi et al., 2002; Yugar-Toledo et al, 2005). Por outro lado, os efeitos da terapia anti-hipertensiva com beta-bloqueadores encontram-se atenuados em hipertensos tabagistas (Materson, Reda et al., 1988).

Obesidade, resistência insulínica: Estudos experimentais e clínicos têm demonstrado que o excesso de peso eleva a PA. O mecanismo exato pelo qual a obesidade provoca esta alteração não está totalmente esclarecido. Sabe-se que obesidade está associada a aumento do débito cardíaco, resistência

vascular periférica e fluxo sanguíneo regional, que promovem expansão do volume extracelular e alteração da função renal, manifestada por alteração da curva pressão/natriurese e retenção renal de sódio. Inicialmente, por um aumento da reabsorção tubular na fase inicial da obesidade, e posteriormente, secundária a lesão glomerular com perda de função (Hall 1997; Hall et al., 2001). Outro importante fator é a atividade plasmática da renina que está aumentada em obesos, independente da retenção de sódio e aumento do volume extracelular. O papel da angiotensina II é reforçado pela eficácia observada no tratamento de jovens obesos hipertensos com inibidores da enzima conversora de angiotensina (Rocchini, 2002).

Pacientes obesos com hipertensão de difícil controle, também exibem maior grau de resistência insulínica, obesidade centrípeta e hipertrofia das fibras músculo-esqueléticas quando comparados a hipertensos bem controlados pareados por idade, sexo e índice de massa corporal (Hall et al., 1994). Isto sugere que a hipertrofia do músculo liso dos vasos de resistência induzida pela insulina seja responsável pelo aumento da resistência vascular periférica em pacientes obesos com resistência à insulina e HA. Finalmente, a obesidade e a hiperinsulinemia bloqueiam a efetividade das drogas anti-hipertensivas, contribuindo desta maneira para a resistência ao tratamento medicamentoso da HA.

1.2.2.4- Hipertensão arterial secundária

A resistência ao tratamento anti-hipertensivo em pacientes com boa adesão chama a atenção para o diagnóstico de HA secundária. Entre as várias causas de HA secundária existentes e descritas na literatura (Akpunonu et al., 1996), as mais freqüentemente encontradas em serviços de atendimento especializado são descritas abaixo:

Hiperaldosteronismo primário (HP): Hiperaldosteronismo é a causa mais comum de HA secundária e provavelmente seja responsável por cerca de 5 a 10% dos casos de HA secundária entre hipertensos em geral, dependendo do

grau da hipertensão (Mosso et al., 2003). Entretanto, cerca de 20% dos pacientes com hiperaldosteronismo primário apresentam HAR, muitos deles sem hipopotassemia (Stowasser et al., 2001). As duas principais causas de hiperaldosteronismo primário são a hiperplasia adrenal idiopática (HAI) e o adenoma produtor de aldosterona, sendo maior a prevalência de hiperplasia adrenal idiopática entre homens (proporção 4:1), negros e após a sexta década de vida. Adenomas são mais comuns em mulheres (proporção de 2:1), entre 30-50 anos de idade. A concentração plasmática de aldosterona (CPA) e a relação entre a CPA e a atividade da renina plasmática (PRA) são testes úteis para triagem, mas não selam o diagnóstico. O diagnóstico é feito através da quantificação da aldosterona urinária de 24h. A tomografia computadorizada com contraste, apesar de útil não detecta cerca de 50% dos adenomas, sendo a dosagem de aldosterona da veia supra-renal considerada o padrão-ouro para determinar a lateralidade da doença (Rayner, 2002). O tratamento é cirúrgico nos casos de adenoma, e essencialmente clínico nos casos de hiperplasia com o uso de antagonista de mineralocorticoide (Young, 2002).

Estenose da artéria renal (EAR): É a causa tratável mais comum de HA secundária. A grande maioria (90%) das lesões da artéria renal é de etiologia aterosclerótica e a prevalência aumenta com a idade (O'Leary et al., 1999). A EAR deve ser suspeita diagnóstica em hipertensos com história de recente começo, ou hipertensos que não respondem a um tratamento que anteriormente controlava a PA. A importância do diagnóstico precoce e do controle dos níveis pressóricos dos pacientes com suspeita de hipertensão renovascular, advém do risco de progressão para insuficiência renal devido à isquemia renal causada por lesões limitantes de fluxo na artéria renal. O renograma com captopril e o ultra-som Doppler de artéria renal são procedimentos de boa sensibilidade para detecção de estenose renal de grau importante. A angio-ressonância após injeção de gadolínio tem sido indicada para visualização da aorta e das artérias renais, reservando-se a angiografia para estudos com indicação transluminal com ou sem

implante de endopróteses (Kloner et al., 2002). A escolha do tratamento para lesão aterosclerótica da artéria renal é controversa pela falha na evidência a favor de tratamento medicamentoso ou revascularização (Pimenta, 2008).

Feocromocitoma: A prevalência de feocromocitoma na população de hipertensos em geral é baixa (0,1% a 0,6%), mas o diagnóstico e tratamento são extremamente importantes devido a dificuldade de se controlar a PA, a possibilidade de precipitar crise hipertensiva se o tumor for estimulado e a possibilidade do tumor ser maligno (Pimenta, 2008). Estes tumores são encontrados em todas as idades e em ambos os sexos, e são mais comumente diagnosticados na quarta e quinta década de vida. A HA pode apresentar-se como crises paroxísticas, porém em aproximadamente metade dos casos manifesta-se como HAR. Cefaléia, palpitações e sudorese são os sintomas mais comuns. As manifestações laboratoriais inespecíficas incluem: hiperglicemia, acidose láctica, hipopotassemia (secundária a diarreia), hipercalcemia, aumento dos ácidos graxos livres circulantes, policitemia devido ao aumento da produção de eritropoietina pelas células tumorais, aumento das transaminases, enzimas pancreáticas e cardíacas como resultado de grave vasoconstrição e isquemia. O diagnóstico definitivo estabelecido pela demonstração de níveis elevados de catecolaminas urinárias epinefrina e norepinefrina e também pela elevação dos níveis plasmáticos de dopamina (Bravo, 2002). Os métodos de localização do feocromocitoma incluem tomografia computadorizada, ressonância magnética nuclear, cintilografia e mapeamento com metaiodobenzilguanidina. (MIBG) (Pacak et al., 2002). O tratamento definitivo é cirúrgico (Walther, 2002).

Apnéia obstrutiva do sono: A apnéia obstrutiva do sono (AOS), caracterizada por um esforço respiratório aumentado e preservado a despeito da oclusão parcial ou completa das vias aéreas superiores, é um achado comum em pacientes com HAR. Tem sido documentado, que mais de 40% dos pacientes com HAR são portadores de apnéia obstrutiva do sono não diagnosticada (Silverberg et al., 1997). A monitorização ambulatorial da PA (MAPA) mostra que estes

pacientes não apresentam descenso noturno com a variação do ritmo circadiano e a monitorização do sono (polissonografia) confirma a presença de vários episódios de apnéia e hipóxia durante o sono caracterizando o quadro (Smith et al., 1996). As alterações hemodinâmicas agudas que ocorrem durante a apnéia obstrutiva do sono incluem: hipertensão sistêmica e pulmonar, aumento da pré-carga ventricular esquerda e direita, e diminuição do débito cardíaco. Há uma associação entre apnéia obstrutiva do sono, excesso da aldosterona e obesidade. A estimulação da liberação da aldosterona pela gordura visceral, retenção excessiva de sódio estimulada por ativação simpática e hipóxia são possíveis mecanismos. O tratamento com o uso de pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) é o padrão ouro para o tratamento da AOS. Apesar da relação de causa e efeito entre AOS e HAR o papel do CPAP no tratamento da hipertensão não está estabelecido. (Logan et al., 2001).

Doenças da tireóide: O hipotireoidismo é freqüentemente acompanhado por disfunção endotelial (Biondi e Klein, 2004), disfunção cardíaca, aumento da resistência vascular e grande prevalência de hipertensão arterial. O tratamento do hipotireoidismo pode levar à normalização da pressão arterial, embora alguns pacientes possam mantê-la elevada, devido principalmente ao enrijecimento da aorta (Dernellis e Panareton, 2002). O hipertireoidismo cursa com elevação da frequência cardíaca e do inotropismo, elevando a hipertensão arterial (Raddino, 2001). Na maioria dos pacientes, a terapia anti-tireoideana controla a hipertensão.

Doença parenquimatosa renal (DPR): Insuficiência renal crônica é uma causa comum de HAR e uma consequência de pobre controle da PA. Retenção de líquido, ativação excessiva do SRAA e uso de medicamentos concomitantes tais como anti-inflamatório não-esteroidal (AINEs) estão relacionados à resistência do tratamento em pacientes com insuficiência renal. Todos os pacientes com HAR devem ter seu *clearance* de creatinina avaliado,

principalmente em idosos, seja por dosagem em urina de 24h ou através da creatinina plasmática utilizando-se a fórmula de Crockroft-Gault, que leva em consideração a idade, o sexo e o peso, apresentada a seguir (Levey, 2003). Em mulheres, o resultado deve ser multiplicado por 0,85, que corrige para a menor massa muscular no sexo feminino. Albuminúria e proteinúria devem ser avaliadas. O bloqueio do SRAA em pacientes com DPR reduz o risco cardiovascular, melhora o controle da PA, reduz proteinúria e progressão para doença renal em estágio final (Campese, 2006).

$$\text{Clearance de creatinina: } \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso (Kg)}}{\text{creatinina plasmática (mg/dL)} \times 72}$$

Coarctação da aorta: É uma forma rara de hipertensão em crianças e adultos jovens. O diagnóstico geralmente feito é evidente no exame físico. Um murmúrio médio-sistólico, o qual pode se tornar contínuo com o tempo é auscultado na parte anterior superior do tórax e também no dorso. O pulso femoral é ausente ou diminuído em relação ao pulso radial. A hipertensão é encontrada nos membros superiores enquanto ela está diminuída ou ausente nos membros inferiores. Após tratamento cirúrgico ou implante de “stent”, especialmente em adultos, a hipertensão pode persistir devido a efeitos vasculares e hemodinâmicos, e muitos pacientes podem necessitar continuar a terapia anti-hipertensiva (Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC), 2007).

1.3- Tratamento da HAR

Doses plenas de combinações apropriadas tais como inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) ou bloqueadores de receptores de

angiotensina (BRA), bloqueador do canal de cálcio, beta-bloqueador, classes que atuam no Sistema Nervoso Central e diurético tiazídico são geralmente muito efetivos e bem tolerados. Pacientes com HAR freqüentemente têm retenção de líquido e terapia diurética efetiva é essencial para o controle da PA. Esforços recentes têm focalizado no desenvolvimento de vias clínicas para guiar o tratamento, baseado na atividade de renina plasmática, produção de aldosterona ou medidas hemodinâmicas obtidas através de bioimpedância. Com a bioimpedância, os ajustes da medicação e o uso de diferentes classes são baseados nas medidas de débito cardíaco, na resistência vascular sistêmica e na bioimpedância corpórea total. Apoiados nesta abordagem hemodinâmica, os autores conseguiram um controle muito melhor dos pacientes com HAR do que aqueles sob os cuidados de tratamento apenas especializado (Garg, 2005). Diuréticos tiazídicos são geralmente efetivos na maioria dos pacientes com HAR. Diuréticos de alça são preferíveis em pacientes com DRC se o *clearance* de creatinina estiver abaixo de 30 mL/min. A furosemida tem uma meia vida curta e deverá ser administrada duas vezes ao dia. O potássio sérico deverá ser monitorizado regularmente (VII JOINT).

Os antagonistas dos receptores mineralocorticóides promovem redução significativa na PA, independente dos níveis de aldosterona, renina e sua relação em pacientes com HAR (Nishizaka, 2003; Mahmud, 2005; Chapman, 2007). A associação de espironolactona em baixas doses (25-50 mg/ dia) ao tratamento anti-hipertensivo, como quarta classe, mostrou diminuir a PA (Lane et al., 2007). Se a boa resposta aos antagonistas de aldosterona é devido ao aldosteronismo primário não diagnosticado ou ao aldosteronismo secundário induzido à múltipla terapia ainda não está bem esclarecido. A efetividade de pequenas doses destes agentes permite que os efeitos colaterais sejam menos freqüentes, mas atenção ao potássio sanguíneo e creatinina é necessária porque muitos destes pacientes têm DRC e geralmente tomam IECA ou BRA.

O Darusentan, um antagonista seletivo do receptor de endotelina tipo A tem sido testado em pacientes com HAR e tem mostrado diminuir a PA.

Entretanto, mais dados sobre PA, lesão em órgão-alvo e eventos cardiovasculares e dados mais seguros são necessários antes destes fármacos entrarem na rotina de tratamento para HAR (Enseleit et al., 2008).

1.4- Endotélio

Anatomicamente o endotélio delimita a área de separação física do compartimento intravascular dos demais tecidos e órgãos do corpo humano. Os vasos sanguíneos estão revestidos internamente por uma camada tênue de células denominado 'endotélio'. Esta membrana constitui um verdadeiro órgão multifuncional, essencial para fisiologia cardiovascular normal, pois, quando disfuncionante, passa a ser um fator crítico na fisiopatogenia da doença cardiovascular (Simionescu e Simionescu, 1986; Vane et al., 1990).

O endotélio pode ser considerado um órgão endócrino ativo que, em respostas a estímulos humorais, neurais e mecânicos, sintetiza e libera substâncias vasoativas que modulam tônus, calibre vascular e fluxo sanguíneo, desempenhando papel fundamental na regulação da circulação e na proliferação e migração das células do músculo liso vascular e adesão de leucócitos (Luz et al., 2003)

O endotélio forma uma barreira de permeabilidade altamente seletiva (Simionescu et al., 1986). Acredita-se que o aumento da permeabilidade de macromoléculas plasmáticas como as lipoproteínas, tem um papel importante no desenvolvimento da lesão aterosclerótica (processo inflamatório crônico subclínico) (Domonik e Ganz, 2002).

A sensibilidade da monitoração e as funções de transdução estendem-se, além do clássico estímulo humoral, à biotransdução de diferentes tipos de estimulação mecânica, como as forças geradas pelo fluxo sanguíneo pulsátil "shear stress" ou força de cisalhamento (Scherrer e Sartori, 1997; Domonik e Ganz, 2002)

O endotélio também produz diversas substâncias biologicamente ativas, incluindo citocinas, fatores de crescimento, já citados, e outras substâncias semelhantes a hormônios (moléculas efetoras), que influenciam o comportamento de múltiplas células e tecidos. Algumas ações ocorrem na célula de origem (regulação autócrina), enquanto outras agem nas células adjacentes (regulação parácrina). Finalmente, podem ser secretadas na circulação e agir à distância como verdadeiros hormônios (regulação endócrina) (Laurindo e Pileggi, 1994).

1.4.1- Funções do endotélio

Biologicamente esta interface executa considerável número de funções vitais (Luscher e Barton, 1997; Vogel, 1997; Gimbrone, 1999). Entre elas destacam-se as funções descritas a seguir:

- a- Modulação do tônus vascular:** O controle do tono vascular é mediado por substâncias vasoativas (Bassenge e Munzel, 1988), principalmente pelo óxido nítrico (NO, antagonista fisiológico de substâncias vasoconstritoras endógenas como catecolaminas, angiotensina II e endotelina-1), também pela prostaciclina, bradicinina, fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF). (Palmer et al., 1987; Moncada et al., 1991; Cohen e Vanhoutte, 1995; Cooke e Dzau, 1997).
- b- Coagulação do sangue e fibrinólise:** Propriedade antitrombótica mediada pela síntese de óxido nítrico, inibindo a agregação, adesão e ativação plaquetária e capacidade de produzir substâncias trombogênicas, como fatores da coagulação, moléculas de adesão, inibidor do ativador do plasminogênio e tromboxano A₂ (Wu, 1996; Wu e Thiagarajan, 1996).
- c- Interação das plaquetas e leucócitos com a parede celular:** Em condições normais o endotélio forma uma superfície não-trombogênica que impede a aderência de plaquetas e de outras células sanguíneas, bem como a ativação da cascata da coagulação. O NO e os doadores de NO

estimulam a produção de GMPc em plaquetas de humanos, que por sua vez, ativa a PKG (proteína quinase dependente de GMPc) e inibe a agregação plaquetária induzida por agonistas, como a trombina, que aumenta a concentração intracelular de Ca^{+2} . A inibição da agregação plaquetária induzida por NO envolve diminuição da concentração de Ca^{+2} intraplaquetária (Moroi M et al, 1998; Rees DD et al., 1989)

d- Interação com o metabolismo das lipoproteínas: Deficiência de L-arginina e de tetrahydrobiopterina está presente na DE e na hipercolesterolemia, diminuindo a formação de NO e maior formação de ânion superóxido (Stroes et al., 1997). Na hipercolesterolemia temos aumento da degradação de NO (Ohara et al., 1993).

e- Apresentação de antígenos de histocompatibilidade: Regulador de vários fenômenos da resposta imunológica, por meio da contração ativa, atividade fagocitária (inclusive bactérias), controle do extravasamento de plasma, da expressão de integrinas, moléculas de adesão e secreção de citocinas, permitindo a migração de monócitos, linfócitos e neutrófilos (Kubes et al., 1991; Walpole e Gotlieb et al., 1995; De Caterina, 2000).

f- Regulação do crescimento vascular: A inibição da proliferação celular da musculatura lisa vascular (CMLV), impede a migração de CMLV através de mecanismos diretos como, a síntese de óxido nítrico, que inibe a proliferação celular, e ou indiretos (ação plaquetária), ou ainda, secreta fatores de crescimento e outras citocinas capazes de exercer controle autócrino, e ou parácrino da multiplicação celular. O NO inibe a proliferação do músculo liso vascular, tanto o dependente e independente do endotélio. (Sousa, 1994; Nakashima et al., 1993). O NO inibe a produção de níveis basais de colágeno inibe a divisão celular e a produção de matriz extracelular estimuladas por (endotelina1) ET-1 e (angiotensina II) Ang II, além de estimular a apoptose (Rossi et al., 2001).

g) barreira de permeabilidade seletiva e regulação do transporte de

pequenas moléculas: O endotélio regula ativamente o extravasamento de fluidos e macromoléculas. Danos na função de barreira do endotélio resultam em extravasamento e edema. O aumento de permeabilidade vascular acredita-se ser causado pela interação da actina com a miosina não-muscular na periferia das células endoteliais (Curry, 1992). As catecolaminas contribuem para a manutenção da função de barreira do endotélio por aumentarem o AMPc endotelial via receptores beta 2 adrenérgicos (Hishikawa et al., 1993).

1.4.2- Artérias e veias

Ambas tem origem comum, os hemoangioblastos e se diferenciaram devido à pressão do que o sangue exercia em suas paredes após a formação dos vasos sanguíneos, ou seja, quanto a pressão era maior deu origem às artérias e quando menor, as veias (Luz et al., 2003).

De todo o volume sanguíneo, 84% fica na circulação sistêmica, sendo 64% nas veias e 13% nas artérias e 7% nas arteríolas e capilares sistêmicos (Sousa et al., 2001).

A função das artérias é transportar o sangue, sob alta pressão, para os tecidos. Elas têm paredes vasculares resistentes e a camada que predomina é a média ou muscular onde há o predomínio de fibras elásticas. As arteríolas funcionam como válvulas controladoras através das quais o sangue é liberado para os capilares. Apresentam espessa parede vascular, capaz de se fechar completamente ou permitir sua dilatação por várias vezes seu diâmetro, alteram assim, o fluxo sanguíneo para os capilares em resposta às necessidades teciduais.

Os capilares têm a função de trocas de líquidos, nutrientes, eletrólitos, hormônios e outras substâncias entre o sangue e o líquido intersticial. Suas paredes são muito delgadas e permeáveis (Luscher et al., 1997).

As vênulas funcionam como condutos para o transporte de sangue dos tecidos de volta para o coração, sendo o principal reservatório de sangue.

Suas paredes são finas, pois a pressão no seu interior é baixa, mesmo assim, são musculares, atuando como um reservatório controlável para sangue adicional para atender as necessidades do corpo humano.

As veias são condutos para transporte de sangue dos tecidos para o coração, principal reservatório de sangue. Sua parede é fina, apesar de ser muscular também. A camada que predomina é a adventícia, onde se encontra colágeno. Elas se expandem e se contraem, sendo um reservatório controlável para sangue adicional (Sousa et al., 2001).

1.4.3- Tônus vascular

O tônus vascular é modulado principalmente pelo endotélio que é capaz de sintetizar e liberar inúmeras substâncias que causam vasodilatação e vasoconstrição da musculatura lisa, tanto em condições basais como quando estimulado por diferentes agentes (físicos, neurotransmissores, hormônios e autacóides) (Luscher e Barton, 1997).

1.4.3.1- Substâncias vasoativas

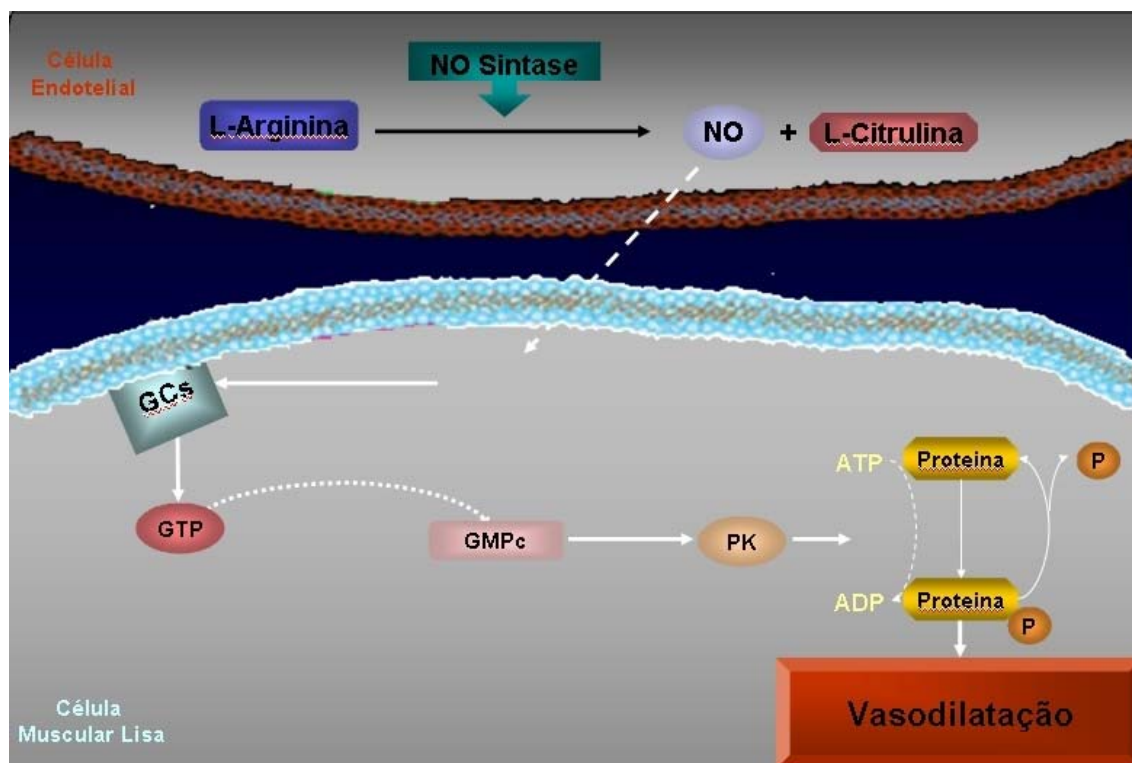
Óxido nítrico (NO)

O óxido nítrico (NO), descrito por Furchgott e Zawadzki (1980) caracteriza-se como uma substância não prostanóide, lábil e difusível, mediadora do relaxamento dependente do endotélio.

O óxido nítrico é sintetizado pelas sintases do óxido nítrico (Govers e Rabelink, 2001), isoenzimas presentes em vários tipos de células.

A NOS apresenta-se e, três isoformas: NOS neuronal expressa principalmente no tecido neural, mas também está presente na medula espinhal, gânglios simpáticos, nervos nitrérgicos periféricos, glândulas adrenais (Dunn et al., 1998) células epiteliais do útero, pulmão, estômago, plaquetas e células das

ilhotas do pâncreas, dentre outros tecidos (Alderton, Cooper et al., 2001). (nNOS); NOS induzível níttrico (iNOS) (Govers e Rabelink, 2001) identificadas nos macrófagos, hepatócitos, neutrófilos, endotélio e músculo liso vascular (Knowles, Merrett et al., 1990) e a eNOS identificadas nos células endoteliais sendo também expressa em plaquetas, cardiomiócitos e outros tipos celulares (Govers e Rabelink, 2001), conforme figura 2.



NO=óxido nítrico; NOSintase=sintase endotelial do óxido nítrico; GMPc=guanosina monofosfato cíclico; GTP=guanosina trifosfato; PKG=proteína quinase g; ATP=adenosina trifosfato; ADP=adenosina difosfato; PK=proteína quinase; P=proteína; GCs=guanilato ciclase.

Figura 2- Mecanismo de sinalização NO/GMPc no sistema vascular.

NO é sintetizado no endotélio vascular, através da ação da NOS que é regulada pela formação do complexo Ca/CaM. A difusão do NO para o tecido muscular ativa GCs e uma vez ativado, cataliza a formação de GMPc e cascata de sinalização que resulta em relaxamento do músculo vascular liso (vasodilatação).

A eNOS em processo de ativação se encontra localizada em cavéolas (Harrison, 1997; Govers e Rabelink, 2001) que são invaginações da membrana plasmática, que desaparecem de maneira dinâmica na dependência da proteína caveolina e podem chegar a ocupar 30% da superfície de células endoteliais capilares (Govers e Rabelink, 2001) As cavéolas exercem a função de um microambiente integrativo de sinalização celular (Michel, 1997).

Os mecanismos de ativação da eNOS têm-se revelado os mais elaborados das três isoformas da NOS (Govers e Rabelink, 2001; Michel, 1997). O mecanismo mais conhecido de ativação da eNOS é o aumento da concentração citosólica de cálcio, requerendo nicotinamida-adenina-dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH) e 5,6,7,8 hidrobiopterina (HB) para atividade ótima. A enzima pode ser inibida de forma competitiva por análogos da L-arginina, como L-NMMA e L-NAME, e é também calmodulina-dependente. O cálcio se liga à calmodulina, que efetua o acoplamento do transporte de elétrons. Estas vias dependentes de cálcio citosólico são responsáveis pela ativação da NOS após exposição à acetilcolina e à bradicinina. Por outro lado, a ativação tônica ou fásica de eNOS em resposta a alterações do fluxo sanguíneo, o principal mecanismo fisiológico de liberação de NO, ocorre na ausência de mudança da concentração citosólica de cálcio. Estudos demonstraram que neste caso a eNOS é ativada por mecanismo envolvido na fosforilação do aminoácido serina na posição 1177 (Shiojima e Walsh, 2002). A enzima responsável por esta fosforilação é a Akt quinase, que é fosforilada pela quinase lipídica PI-3. Esta fosforilação aumenta a sensibilização da eNOS aos níveis basais de cálcio/calmodulina, levando a essa independência aparente do cálcio citosólico (Fulton et al., 1999).

O NO é formado a partir do nitrogênio-guanidino terminal do aminoácido L-arginina, pela enzima NO sintase endotelial (eNOS) que é constitutiva (NO sintase III) na célula endotelial. A NOS produz o NO em duas etapas de oxidação, utilizando o oxigênio molecular (O_2). Na primeira etapa, ocorre a formação de $N^{(1)}$ -Hidroxi-L-arginina e na etapa posterior a $N^{(1)}$ -Hidroxi-L-arginina é convertida em NO e L-citrulina (utilizando NADPH e O_2).

O NO difunde-se em direção às células musculares lisas vasculares e as relaxa pela estimulação da enzima citosólica guanilato ciclase solúvel, que aumenta a biodisponibilidade do GMP cíclico. O aumento de GMP cíclico, cuja ação nos tecidos de mamíferos é mediada principalmente pela ativação da proteína quinase, diminui o influxo de cálcio para o citoplasma e aumenta a captação em nível Ca^{++} /ATPase pelo retículo sarcoplasmático ou por interação direta em nível de proteínas contráteis.

Adicionalmente, o NO pode causar relaxamento muscular por interação com canais de potássio diretamente ou através do aumento de GMP cíclico e também regula a produção de endotelina-1 nas células endoteliais, efeito mediado pelo aumento de GMP cíclico e observado com o peptídeo natriurético atrial. O NO pode, também, regular o tono vascular através de interações complexas com hemoglobina proveniente dos glóbulos vermelhos, glutatona e pequenos grupos tióis. A produção de NO é a maior contribuinte do relaxamento dependente do endotélio em grandes artérias isoladas, incluindo as coronárias, artérias mesentéricas, pulmonares e cerebrais. Seu significado *in vivo* é sugerido pelas observações de que os inibidores da eNOS causam vasoconstrição em muitos leitos vasculares e aumento da pressão arterial sistêmica em animais e humanos. A liberação de NO é modulada por estímulos físicos e humorais. Entre os estímulos físicos citam-se: a pressão hidrostática transmural, o estiramento circunferencial e as forças de cisalhamento produzidas pelo atrito da onda de fluxo sanguíneo na parede arterial, considerado, atualmente, um dos principais fatores reguladores da liberação local de NO, indicando que a dilatação induzida pelo fluxo é dependente do endotélio *in vivo*. As substâncias endógenas que estimulam a liberação de NO são hormônios circulantes, como catecolaminas e vasopressina, autacóides como a bradicinina e a histamina ou ainda, mediadores liberados pelas plaquetas (serotonina e adenosina difosfato - ADP) ou formados durante a coagulação (trombina). A manutenção basal do tono vascular ocorre devido à liberação contínua de NO pelas células endoteliais. Alguns hormônios e drogas que alteram os níveis intracelulares de cálcio podem interferir na sua produção e liberação. (Luz et al., 2003).

Doadores de NO

Estudos mostraram que doadores de NO possuem ações *in vivo* e *in vitro* semelhantes àsquelas do NO endógeno (Fung, 1992).

Os doadores de NO em sistemas biológicos podem ser divididos em três grupos, a saber: **1)** nitratos orgânicos, como trinitrato de glicerol; **2)** nitritos orgânicos, como nitrito de amilo; e **3)** compostos nitrosos inorgânicos, como nitroprussiato de sódio, nitrosotióis e nitoglutationas.

Os nitratos orgânicos são metabolizados por via enzimática e não enzimática. A atividade da glutathione-S-transferase e as enzimas relacionadas ao citocromo P450 parecem estar envolvidas. Nitratos orgânicos têm mostrado baixa potência na inibição da agregação plaquetária *in vitro*, possivelmente, devido à ausência de metabolização enzimática nas plaquetas, entretanto, apresentam boa potência relaxante da musculatura lisa vascular (Cooke et al, 1991).

Nitritos inorgânicos reagem com grupos tióis disponíveis, formando nitrosotióis que, quando decompostos, liberam NO. O NO reage com radicais sulfidril, transformando-se em S-nitrosotiol, e estimula a enzima guanilato-ciclase, resultando na produção de GMP cíclico (Cooke et al, 1991).

O Nitroprussiato de sódio libera, espontaneamente, NO por mecanismo desconhecido e é, portanto, um potente vasodilatador com uma meia vida biológica bastante curta, de aproximadamente 2 minutos (Loscalzo, 1992).

1.5- Disfunção endotelial

Quando exposto aos fatores de risco, como HA, o endotélio apresenta alterações funcionais, denominadas genericamente de disfunção endotelial (DE) (Cooke e Dzau, 1997; Drexler, 1997; Boulanger, 1999; De Artinano e Gonzalez, 1999; Drexler e Hornig, 1999; Mombouli e Vanhoutte, 1999).

Na disfunção endotelial ocorre menor produção ou maior degradação de NO e de substâncias vasodilatadoras, podendo ou não ocorrer maior produção de substâncias vasoconstritoras (Luz et al., 2003; Mombouli e Vanhoutte, 1999). Nesse contexto, a disfunção endotelial pode ser definida por um estado de vasoespasmo, inflamação, adesão e agregação de plaquetas e leucócitos, trombose, proliferação vascular anormal, que predispõem ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Vanhoutte, 1999; Anderson, 2003).

As alterações na pressão sanguínea e no fluxo do sangue em seu interior através de receptores químicos e de pressão, regulam o tônus e altera a estrutura vascular por meio de numerosos mecanismos celulares. O conjunto das alterações em sua geometria é denominado remodelamento vascular, podendo levar a um processo adaptativo normal ou um processo patológico (Luscher e Barton, 1997).

As células endoteliais estão disfuncionantes em várias doenças cardíacas vasculares (DCVs) e na HA. A disfunção endotelial, e especificamente a alteração da vasomotricidade endotélio-dependente podem ser marcadores de eventos clínicos futuros.

1.6- Avaliação da função endotelial

Vários marcadores bioquímicos e técnicas funcionais vêm sendo desenvolvidas e utilizadas para avaliar a função endotelial.

As células endoteliais têm papel importante na homeostase vascular,

são responsáveis por várias funções sensoras e de integração de estímulos bioquímicos e biomecânicos, alteram a função vascular através da secreção de mediadores protéicos e moleculares, similarmente a outros tecidos.

O endotélio pode ser avaliado através de variadas técnicas, envolvendo o endotélio venoso e arterial, tanto invasivas como não-invasivas em circulações coronariana (Angiografia, Doppler intracoronariano, tomografia por emissão de pósitrons), periférica (Plestimografia, Ultra-som da artéria braquial, Ultra-som de carótidas com avaliação do índice íntima-média, Técnica da veia dorsal da mão, Velocidade de onda de pulso) e microcirculação (pletismografia do lúmen do vaso, miografia para vasos pequenos do subcutâneo e o Doppler de Laser digital para a micro-circulação da pele) (Virdis et al., 2008).

1.6.1- Técnica da veia dorsal da mão (CVDM)

Em 1956, Mustarda estudou as veias mensurando os aumentos nas pressões no segmento isolado da superfície do antebraço com substâncias vasoativas.

A CVDM foi considerada por Aellig, em 1981, como a nova técnica, pois Nachev, em 1971, utilizou a técnica óptica para avaliar a complacência de veias superficiais (Nachev, 1971). Esta nova técnica permite o uso de um transdutor colocado diretamente na veia do dorso da mão.

O endotélio através de estímulos bioquímicos (humorais) como a acetilcolina, bradicinina, é estimulado através de receptores muscarínicos a liberar substâncias vasoativas como o NO e promover a venodilatação. Outras substâncias agonistas, antagonistas, inibidores e bloqueadores de receptores presentes no endotélio venoso, consideradas ferramentas farmacológicas, permitem o estudo mais detalhado do endotélio, pela CVDM.

Esta técnica pode ser usada para observar a interação entre as drogas e investigar o mecanismo de ação delas. Ela não causa alterações

hemodinâmicas e permite investigar as respostas vasodilatadoras e vasoconstritoras através de curvas dose-respostas.

Vantagens: as veias são de fácil acesso; baixa pressão intravascular; oportunidade de estudo direto da ação e interação farmacológica e estímulo farmacológico.

O padrão de resposta dos diferentes agentes vasodilatadores e vasoconstritores nas veias é genericamente comparável às respostas nas artérias (Rubira et al., 2007).

1.6.2- Vasodilatação Mediada pelo Fluxo (VMF)

Três forças mecânicas primárias são importantes para a ativação das células endoteliais: **1)** a pressão intravascular criada pelas forças de pressão hidrostática dentro do vaso; **2)** a tensão circunferencial, criada pelo estiramento das junções intercelulares exercidas sobre as células endoteliais e **3) as forças de cisalhamento**, criada durante o contato da coluna sangüínea sobre a superfície endotelial. Esta última, particularmente, é a mais relacionada à VMF, por estimular a liberação de substâncias vasoativas (De Caterina, 2000). O processo fisiológico da VMF consiste na estimulação da membrana celular endotelial que contém canais de íons especializados tais como canais de potássio ativado pelo cálcio que se abre em resposta ao “Shear stress”. O efeito da abertura do canal de potássio é hiperpolarizar a célula endotelial aumentando a força para a entrada do cálcio (não há canais de cálcio voltagem dependente nas células endoteliais. Uma enzima ativa ativada pelo cálcio (eNOS) e a subsequente geração de NO promove a VMF (Guidelines for the Ultrassound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery, 2002). A vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF) é um método não invasivo introduzido em 1992 (Celemajer, 1992), pode ser induzida através de compressão e descompressão vascular. O aumento de fluxo dessa manobra promove aumento do “cisalhamento” na parede vascular, detectado por mecano-sensores endoteliais que, em artérias normais, levam à produção e à liberação de substâncias vasodilatadoras, como NO, pelo endotélio. Dessa forma, o aumento de fluxo,

pós-descompressão arterial, promove dilatação da artéria em estudo (aumento do diâmetro, por exemplo, artéria braquial, variação esta expressa em % de incremento do diâmetro em relação ao diâmetro basal) (Ghiadoni, 2007), mediada pelo óxido nítrico, denominada dilatação dependente do endotélio. A diminuição da dilatação dependente do endotélio é interpretada como alteração funcional da célula endotelial mediada pela via NO-GMP cíclico. A VMF permite avaliar intervenções no estilo de vida e farmacológicas em relação à biologia endotelial em fases pré-clínicas das doenças, geralmente reversíveis (Deanfield, 2007). Em contrapartida, doador de óxido nítrico, como nitroglicerina (NTG), agindo diretamente sobre a musculatura lisa vascular, promove dilatação não-dependente do endotélio (Ghiadoni, 2001).

1.6.3. Velocidade de onda de pulso (VOP)

A rigidez arterial é determinada pela estrutura da parede arterial e pelas condições da parede, em especial da camada média. Esta rigidez arterial em hipertensos é praticamente atribuível a alterações estruturais na parede deste vaso (Stewart et al., 2006). A complacência da parede vascular depende da contribuição do colágeno e elastina (principalmente por proliferação de colágeno e quantidades diminuídas de elastina ou quebra delas), que conferem integridade estrutural e elasticidade ao vaso. Além de mudanças estruturais, a rigidez arterial também é afetada pelas células endoteliais musculares lisas. O tônus vascular pode ser modificado por deposição de cálcio e mediadores parácrinos como angiotensina II, endotelina, stress oxidativo e óxido nítrico (Safar et al., 2007; Zieman et al., 2005).

O princípio básico da determinação da velocidade de onda de pulso (VOP) é que o pulso de pressão gerado pela ejeção ventricular que é propagado ao longo das artérias tem sua velocidade determinada pelas propriedades elásticas e geométricas da parede arterial. A velocidade com que este pulso é transmitido ao longo das paredes arteriais é diretamente proporcional à rigidez das mesmas. A detecção do pulso se dá através do uso de sensores posicionados sobre a pele (mecânicos, ou por ultra-som) que detectam a onda de pulso sobre a artéria de

interesse. A VOP é calculada através da determinação do tempo de trânsito do pulso e a distância percorrida pelo mesmo, entre dois locais de medida de acordo com a fórmula: $VOP (m/s) = \text{distância (m)} / \text{tempo de trânsito (s)}$ (Laurent et al., 2006).

A VOP foi proposta como padrão-ouro da medida de espessamento arterial, uma vez que é uma medida mais direta de espessamento, tem boa reprodutibilidade e existe evidência de um grande número de estudos prospectivos independentes que suportam seu uso como previsor independente de desfechos vasculares (Laurent et al., 2006).

1.7- Hipótese

Alterações funcionais do endotélio vascular venoso e arterial estão presentes na HAR.

Em caso positivo, há correlação entre a disfunção endotelial dos territórios venoso e arterial em pacientes com HAR.

O aumento da rigidez arterial está presente em pacientes com HAR.

2- OBJETIVOS

Objetivo geral

Este estudo teve por objetivo avaliar a função do endotélio vascular do leito venoso e arterial em pacientes com HAR.

Objetivos específicos

- Avaliar na referida amostra, os seguintes parâmetros:
- Função endotelial venosa: quantificar a venodilatação através da técnica da veia dorsal da mão (CVDM).
- Função endotelial arterial: quantificar a vasodilatação através da técnica do ultrassom de alta resolução (VMF).
- Verificar a rigidez arterial através da técnica da velocidade de onda de pulso (VOP).

3- CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1- Casuística

3.1.1- Critérios de inclusão

Os critérios para inclusão no estudo foram: ter diagnóstico de hipertensão arterial refratária - pressão > 140/90 mmHg de acordo com protocolo padronizado de diagnóstico de HAR e exclusão das causas de pseudo-refratariedade, não adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico, HA secundária, co-morbidades e doenças associadas; ou ter HA controlada; possuir idade entre 31 a 71 anos; não apresentar doenças associadas; estar com consultas médicas programadas de forma habitual; ser capaz de compreender, verbalizar e responder questões; concordar em participar do estudo; assinar o Termo de Consentimento Livre Esclarecido; estar em seguimento na Unidade há pelo menos, seis meses.

3.1.2- Critérios de exclusão

Foram considerados critérios de exclusão: presença de cardiopatia isquêmica; valvulopatias; insuficiência cardíaca descompensada; arritmias cardíacas importantes; nefropatias; hepatopatias; uso de substâncias ilícitas.

3.1.3- Critérios para seleção dos grupos estudados

Os pacientes com HAR de ambos os sexos foram encaminhados dos vários setores clínicos do Hospital das Clínicas da UNICAMP, atendidos, tratados e acompanhados clinicamente no Ambulatório de Hipertensão Refratária da FCM-UNICAMP.

Critérios para seleção inicial de grupos estão descritos a seguir:

Grupo- Hipertensão arterial refratária (HAR): critérios estabelecidos pelo JNC VII - USA (Chobanian, Bakris et al. 2003); IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, (2004). PA > 140/90 na vigência do uso de 3 ou mais fármacos anti-hipertensivos, sendo um deles obrigatoriamente um diurético em dose plena e os outros em doses terapêuticas preconizadas.

Grupo- Hipertensão Arterial Responsiva (HA): critérios estabelecidos pelo JNC VII - USA (Chobanian, Bakris et al. 2003); IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, (2004). PA $\leq$ 135/85 mmHg em indivíduos hipertensos com boa resposta terapêutica a terapia não farmacológica e farmacológica convencional.

Grupo- Normotenso Controle (NT): formado por voluntários que não apresentaram sinais e ou sintomas de doença arterial hipertensiva, nem antecedente familiar de hipertensão arterial e suas complicações.

3.1.4- Seleção e acompanhamento clínico dos pacientes

Antes de iniciar o protocolo os pacientes passaram por um processo de seleção para caracterização da refratariedade conforme o fluxograma Figura 3.

PESQUISA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL REFRATÁRIA

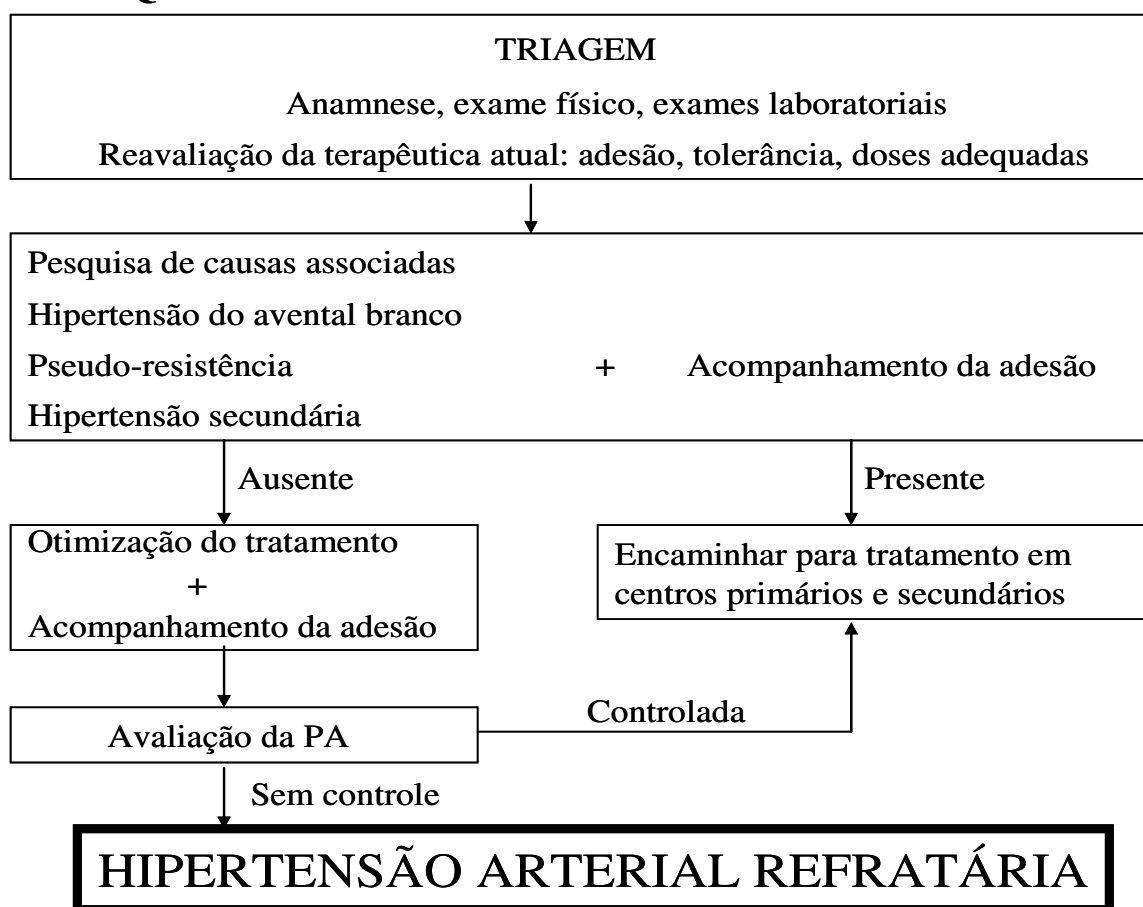


Figura 3- Fluxograma de pesquisa da Hipertensão arterial refratária do Ambulatório de Hipertensão refratária da FCM - UNICAMP

3.1.5- Características dos pacientes

Foram avaliados 86 indivíduos, dos quais 33 eram pacientes portadores de HAR que preencheram os requisitos de inclusão no estudo, 28 indivíduos eram hipertensos responsivos a tratamento farmacológico. Os demais indivíduos (N= 25) constituíram o grupo controle. O tamanho da amostra foi estimado com base em um poder de teste de 80% de se demonstrar os objetivos do estudo através de regressão logística sob risco alfa de 5% bilateral. Os pacientes foram seqüencialmente incluídos no protocolo, conforme os critérios de inclusão e

exclusão. Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP em 26 de setembro de 2006 (PARECER PROJETO N° 315/2001) (Anexo 1).

A idade do grupo HAR variou de 31 a 71 anos (média $50,7 \pm 8,5$ anos), no grupo HA de 21 a 73 anos (média $54,9 \pm 12,0$ anos) e no grupo NT de 17 a 58 anos (média $35,8 \pm 12,1$ anos). No grupo HAR 30,30 % dos pacientes eram do sexo masculino e 69,69% do sexo feminino, entre os do grupo HA 25% e 75% e no grupo NT 32% e 68%, respectivamente.

Todos os pacientes foram acompanhados clinicamente por especialistas e receberam tratamento para suas afecções de acordo com os padrões e normas clínicas vigentes. Para cada paciente foi preenchido um formulário (Anexo 2) e somente incluído o paciente que aceitara as condições do termo de consentimento informado (Anexo 3).

3.2- Métodos

Antes de iniciar o protocolo, os pacientes realizaram a coleta dos dados clínicos, medidas da pressão arterial, estudo da adesão e avaliação laboratorial.

3.2.1- Coleta de dados clínicos

Todos os dados clínicos foram coletados pelos médicos que faziam parte do ambulatório de farmacologia cárdio-vascular e hipertensão refratário do HC-UNICAMP. As informações foram obtidas por meio de anamnese clássica, seguida pela realização de exame físico completo. O peso foi determinado com roupas leves, sem sapatos, utilizando balança mecânica Filizola 31 e a altura mensurada com régua antropométrica de 192 cm. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado com base na fórmula: peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (m).

3.2.2- Medida da pressão arterial

A base necessária para avaliação da HA é a acurácia da mensuração da PA. Foi utilizado um esfigmomanômetro devidamente calibrado e aferido, com manguito de tamanho apropriado para a circunferência braquial em estudo. O ambiente calmo e as mensurações foram precedidas de um período de relaxamento de 5 a 15 minutos, e no mínimo de 60 minutos após ingestão de café ou 30 minutos após consumo de cigarro, uma vez que os principais componentes químicos de ambos (caféina e nicotina) elevam a pressão arterial. O paciente teve de permanecer sentado confortavelmente com o braço apoiado num suporte, mantendo o mesmo à altura do ápex, ou deitado em decúbito dorsal horizontal, sendo necessárias, no mínimo, duas medidas em cada braço com intervalos regulares para maior acurácia do método (Beevers, Lip et al. 2001); IV Diretrizes SBH, (2004).

Em relação a medida da PA residencial, foi recomendado aos pacientes, que esta fosse realizada no Posto de Saúde mais próximo de sua moradia, pelo menos duas vezes por semana e anotada no Cartão de registro da PA, específico do Ambulatório.

A monitorização ambulatorial da PA (MAPA) também foi realizada apenas para a caracterização da HAR e descartar a “Hipertensão do jaleco branco”, obedecendo as recomendações das III Diretrizes para uso da MAPA (Guimaraes, Gomes et al. 2003). Todos os indivíduos foram submetidos a MAPA por um período de 24 h, pelo processo oscilométrico, utilizando o equipamento Spacelabs (USA) modelo nº 90207. Assim foram obtidas a PA de 24 horas, de vigília, de sono, a PA média e a pressão de pulso.

3.2.3- Estudo da adesão

O estudo da adesão foi realizado por uma farmacêutica do ambulatório, antes da realização deste protocolo. A abordagem dos entrevistados para o estudo da adesão foi realizada em quatro entrevistas do seguinte modo:

na primeira entrevista foi averiguada a aquisição de todos os medicamentos prescritos e se restava algum medicamento em casa de aquisições anteriores. Todos os medicamentos foram entregues gratuitamente em cada retorno do paciente ao Ambulatório. Foi solicitada a entrega das embalagens vazias dos medicamentos anti-hipertensivos no retorno subsequente. Após a primeira entrevista, os pacientes foram informados da necessidade, não obrigatória de serem realizados outros três retornos, para complementar o estudo sobre a adesão ao tratamento. Na segunda entrevista, de posse das embalagens vazias, foi calculado o número de comprimidos consumidos no intervalo entre a primeira e a segunda entrevista e os comprimidos que deveriam ter sido consumidos de acordo com a prescrição médica. Na terceira e quarta entrevistas foram realizados os mesmos procedimentos da segunda entrevista. Em todos os retornos, os pacientes foram orientados em relação ao tratamento farmacológico e não farmacológico.

3.2.3.1- Determinação da adesão ao tratamento pelo método contagem de comprimidos

Para determinar a adesão ao tratamento pela contagem de comprimidos foi utilizada a combinação das seguintes medidas:

- 1) A utilizada por Taylor e colaboradores (Taylor, Sackett et al. 1978) e Rand (Rand 1993) que define adesão como a razão entre o número de “doses” prescritas tomadas pelo paciente e o número de “doses” prescritas para o paciente, podendo ser expressa em percentual, como demonstrado abaixo:

$$A_1 = \frac{\text{Nº de comprimidos x nº de vezes administradas X 100}}{\text{Nº de comprimidos x nº de vezes prescrita}}$$

- 2) Contagem de comprimidos (Matsui, Hermann et al., 1994), na qual a adesão é definida com base na discrepância entre o número de comprimidos restantes do tratamento prescrito e aqueles que deveriam ter sido utilizados, e pode ser expressa pela fórmula adaptada dos referidos autores, como:

$$A_2 = \frac{\text{Nº de comprimidos consumidos até o dia da entrevista}}{\text{Nº de comprimidos prescritos que deveriam ter sido consumidos até o dia da entrevista}} \times 100$$

O parâmetro para definir adesão, usando a combinação dos dois métodos descritos acima, foi o consumo de pelo menos 80% dos comprimidos prescritos.

Os pacientes que consumiram menos que 80% dos comprimidos foram classificados como não aderentes e aqueles que consumiram 80% ou acima dos comprimidos prescritos, foram classificados como aderentes.

3.2.4- Avaliação laboratorial

Os exames laboratoriais solicitados foram: glicose, hemograma completo, hemoglobina glicosilada, sódio e potássio sérico, sódio e potássio urinário, alanina transferase, aspartato transferase, gama glutaril-transferase, fosfatase alcalina, ácido úrico, cortisol plasmático, colesterol total, fração de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDLc), fração de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDLc), triglicérides (TCG), uréia, creatinina, *clearance* de creatinina, proteinúria de 24 horas, hormônio estimulante da tireóide (TSH), tiroxina livre (T4 livre) e urina tipo I.

Observação: O sódio urinário foi colhido nos seguintes dias da semana: 4^a, 5^a e 6^a feiras para não ocorrer interferência da dieta do final de semana.

3.2.5- Avaliação Funcional do Endotélio Vascular

3.2.5.1- Técnica da veia dorsal da mão (CVDM)

O estudo da complacência venosa permite explorar o leito venoso superficial para avaliar o estado funcional do endotélio *in vivo*, testando a função dependente do endotélio usando a resposta vasodilatadora a agonistas muscarínicos como a acetilcolina (substância que promove liberação de NO em veias) e a avaliação da resposta não dependente do endotélio utilizando-se doadores de NO como o nitroprussiato de sódio. Este método foi descrito por AELLIG em 1981 e modificado pelo mesmo autor em 1994(Figura 4).

Os pacientes foram informados previamente sobre algumas condições que poderiam afetar o resultado do exame. As mulheres foram estudadas entre o segundo e sétimo dia do ciclo menstrual, quando os níveis de estrógenos são mais baixos afetando menos a função endotelial (Williams et al, 2001). Os exames foram sempre realizados no período matutino e os pacientes estavam levemente alimentados, e orientados para irem ao banheiro antes do início do protocolo, pois interrupções poderiam prejudicar o andamento do mesmo. Os pacientes não eram tabagistas, e estavam sem fazer uso de café e vitamina C desde a véspera do exame. Medicamentos suscetíveis de alterarem a função endotelial como ácido acetil salicílico foram interrompidos 15 dias antes do estudo. As estatinas foram suspensas em média quatro semanas antes da realização do procedimento. A medicação anti-hipertensiva foi mantida. Os níveis pressóricos e a frequência cardíaca foram mensurados antes e após o experimento.

A sala foi preparada com todo o equipamento, toda a aparelhagem testada e a temperatura da sala controlada entre 21 e 23°C para evitar a vasoconstrição. O campo estéril foi preparado antes da chegada do paciente/voluntário, para o preparo das diluições das drogas utilizadas.

Durante toda avaliação, os voluntários permaneceram na posição supina com um dos antebraços e um suporte cômodo, com um ângulo de 30 graus em relação à horizontal. Uma agulha 23G (butterfly) foi inserida em uma veia do dorso da mão e solução fisiológica infundida por uma bomba de infusão Harvard

(Harvard Apparatus Inc. South Natick, Mass) durante 30 minutos à 0,3 ml/min para possibilitar a recuperação do tono venoso local após a vasoconstrição causada pela inserção da agulha na veia. A veia escolhida foi uma veia de bom calibre, mais retilínea possível, sem bifurcações. O butterfly foi acoplado num perfusor de 3 vias com uma saída para descarte e outra para ser acoplada na seringa com a solução a ser introduzida.

O transdutor capaz de detectar pequenos deslocamentos lineares (TDLV, Shaevitz Engineering, Pennsauken, NJ) foi colocado sobre a superfície dorsal da mão e afixado firmemente à pele. O pino metálico, o qual desliza através do transdutor, teve uma de suas extremidades colocadas sobre um ponto da veia a ser estudada a menos de 1 cm da ponta da agulha utilizada para infusões de drogas.

O deslocamento vertical do pino de acordo com o grau de dilatação ou constrição da veia gerou um sinal no transdutor que foi amplificado e registrado em papel milimetrado.



Figura 4- Sistema de avaliação da complacência de uma veia do dorso da mão.

Medidas do calibre da veia, foram realizadas após insuflação de um manguito de esfigmomanômetro a 40 mmHg colocado no mesmo braço, para se obter apenas a oclusão venosa e não arterial. As variações no calibre da veia foram calculadas pela diferença percentual a partir do posicionamento do pino metálico e registro gráfico gerado antes e depois da insuflação do manguito.

O sinal do transdutor (TDLV, Shaevitz Engineering, Pennsauken, NJ) capaz de detectar pequenos deslocamento lineares foi calibrado e aferido periodicamente com lâminas de várias espessuras em milímetros gerando uma escala progressiva em papel milimetrado e com isso um parâmetro de adequado funcionamento e registro gráfico (Figura 5).

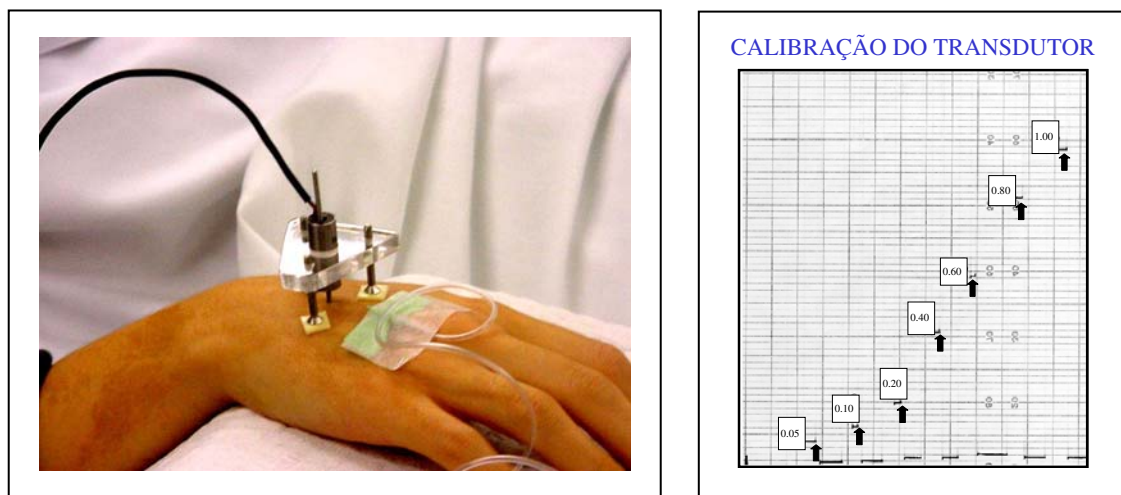


Figura 5- Transdutor (TDLV, Shaevitz Engineering, Pennsauken, NJ) e aferição da calibração do transdutor.

Em relação ao soro fisiológico, foram realizadas duas curvas, caso as

variações delas fossem maior que 10%, realizava-se mais curvas. A média destas curvas foi considerada como a vasodilatação basal ou 100% de dilatação.

Após infusão de soro fisiológico, foi realizada infusão de doses crescentes de fenilefrina a cada 7 minutos até obter-se 70% de constrição em relação ao valor basal ou condição após infusão de soro fisiológico (VC70), estabelecendo uma linha de base para avaliação da resposta vascular venosa. O grau de pré-constrição foi definido como dilatação de 0%.

A acetilcolina foi infundida em veias “pré-constrictas” ou seja, simultaneamente com fenilefrina, em concentrações crescentes a cada 3 minutos construindo-se oito curvas dose-respostas completas para acetilcolina.

Após um período de 30 minutos para o completo desaparecimento dos efeitos da acetilcolina, doses crescentes de nitroprussiato de sódio (NP) foram infundidas a cada 3 minutos para construção de curva dose-resposta, sob a mesma condição de pré-constrição utilizada anteriormente (VC70).

Fármacos utilizadas no exame da Técnica da veia dorsal da mão (CVDM):

Fenilefrina= Cloridrato de fenilefrina (Winthrop Lab, New York, USA);

Acetilcolina= (Divisão de Farmácia da Universidade de São Paulo, Brasil);

Nitroprussiato de Sódio= (Biolab Sanus Farmacêutica Ltda, Brasil).

Os fármacos e doses foram infundidas em estudos anteriores, em um grande número de voluntários, e são consideradas seguras no referente a riscos para os pacientes. (Aelllig, 1981; Aelllig, 1985).

Fenilefrina

As doses de fenilefrina foram avaliadas nos grupos controle e hipertenso para diminuição do calibre da veia (venoconstrição). As respostas de venoconstrição foram moduladas com doses entre 25 a 8333.3 ng/ml/min gerando estado de constrição de 70% em relação ao estado basal (Tabela de diluição - Anexo 4).

Acetilcolina

As 8 doses crescentes de acetilcolina (0.036 a 3600 ng/ml/min) foram utilizadas para uma completa curva dose-resposta de venodilatação em veias da mão pré-constritas com fenilefrina. (Tabela de diluição - Anexo 5 e 6)

Nitroprussiato de sódio

Curva dose-resposta foi construída com 2 doses de NP (1981,2 a 39625 ng/ml/min - usados doses A e B) em veias da mão pré-constritas com fenilefrina. (Tabela de diluição - Anexo 7)

Variação percentual do diâmetro da veia do dorso da mão.

As variações do diâmetro da veia do dorso da mão foram calculadas por delta percentual do estado de pré-constrição estabelecido e as respostas de venodilatação, tomando como referência o grau de dilatação na condição basal, ou seja, durante a infusão de soro fisiológico.

3.2.5.2- Vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF)

A avaliação funcional do endotélio vascular, em artérias de médio

calibre (artéria braquial) foi realizada utilizando-se a técnica do U-S de alta resolução, mediante aplicação do teste de compressão/descompressão (oclusão por cinco minutos) da artéria braquial para avaliação da função dependente do endotélio e após administração de doador de óxido nítrico como a nitroglicerina sublingual (avaliação da função não dependente do endotélio - reatividade do músculo liso vascular). Este método encontra-se estabelecido e padronizado de acordo com o relatório do “*International Brachial Artery Reactivity Task Force*” *Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent vasodilation of the brachial artery* (Corretti, Anderson et al. 2002).

Todos os pacientes hipertensos refratários, os hipertensos controlados e os voluntários normotensos foram submetidos à pesquisa da reatividade vascular dependente do endotélio de forma não invasiva, com U-S *Doppler* de alta resolução. Os pacientes foram informados previamente sobre algumas condições que poderiam afetar os resultados dos exames e solicitados a observá-las. As mulheres foram estudadas entre o segundo e sétimo dia do ciclo menstrual, quando os níveis de estrógenos são mais baixos afetando menos a função endotelial. Os pacientes deveriam estar em jejum de 12 h, eram não fumantes e estavam sem fazer uso de café e vitamina C desde a véspera do exame e sem terem realizado exercício físico prévio na véspera. Medicamentos suscetíveis de alterarem a função endotelial, como ácido acetil salicílico, foram interrompidos 15 dias antes do estudo. As estatinas foram suspensas em média quatro semanas antes da realização do procedimento. A medicação anti-hipertensiva não foi suspensa.

A luminosidade da sala foi controlada, com temperatura ajustada em 24°C. Para realização do exame o paciente permaneceu em posição supina por 15 minutos antes e até o final do mesmo.

Utilizou-se aparelho de U-S Siemnes, Modelo ACUSON CV70 e transdutor vascular linear de alta resolução, frequência de 5-13 MHz, (Alemanha), acoplado a microcomputador para estudo dinâmico da função vascular. Todas as imagens digitalizadas foram armazenadas em disco compacto para análise

posterior, por dois observadores independentes. A variabilidade entre as medidas do diâmetro arterial deveria ser menor que 2% e de 1% intra-observador, o que realmente ocorreu.

O diâmetro da artéria braquial foi medido quatro vezes consecutivas usando o software de análise off-line de função vascular (M'ATh - Metris-France). As medidas foram tomadas a partir da interface lúmen/parede arterial, no sentido: parede anterior para posterior no final da diástole. O diâmetro médio foi calculado a partir de quatro ciclos cardíacos incidentes com a onda R do ECG. As mudanças do diâmetro da artéria braquial (em percentagem) foram comparadas ao primeiro diâmetro basal (100%) de acordo com a fórmula:

$$\text{VMF} = \frac{(\text{Diâmetro após descompressão} - \text{Diâmetro basal}) \times 10}{\text{Diâmetro basal}}$$

Antes do início da primeira mensuração, o participante permaneceu em repouso absoluto, deitado em decúbito dorsal horizontal, comodamente instalado por um período de 15 minutos. A seguir, foi realizado o corte ultra-sonográfico longitudinal da artéria braquial, aproximadamente 5 a 15 cm acima do cotovelo até obter-se uma imagem nítida da artéria braquial em corte longitudinal. O quadro central da artéria foi identificado claramente e as camadas íntima anterior e posterior bem delimitada, a zona de transmissão ou zona focal foi ajustada para a profundidade desejada.

Nos casos de grande dificuldade, a zona de transmissão focal foi modificada, visualizando-se a parede proximal o mais nitidamente possível. Para avaliação da parede distal, foram aumentados os ganhos em profundidade, evidenciando-se a linha "m" (interface média - adventícia). Após apuração da imagem e da interface lúmen/parede arterial amplificada, os parâmetros de operação da máquina, uma vez regulados, não foram mais alterados durante todo o exame.

Quando uma posição satisfatória do transdutor foi obtida, o suporte

auto-estático do transdutor, criado para este estudo foi fixado adequadamente ao braço do paciente permanecendo na mesma posição durante todo o estudo, apoiado numa braçadeira confortável e especialmente desenhada para esta finalidade.

O estudo foi iniciado com a mensuração, em repouso, do diâmetro da artéria braquial. A seguir, as curvas espectrais das velocidades de fluxo obtidas com “Doppler pulsado” (pw) foram obtidas com o cursor do sinal posicionado a um ângulo de 60 graus em relação à parede arterial e a amostra-volume de 1,5 cm direcionada à região central da luz do vaso para obtenção do traçado espectral. Posteriormente, o estímulo mecânico foi provocado pela aplicação de um torniquete com *cuff* braquial de poliuretano (Hokanson, Inc., Bellevue, WA - USA) no braço e insuflado até atingir 250-300 mmHg, permanecendo nesta situação durante 5 minutos, a seguir desinsuflado, promovendo a dilatação dependente do endotélio mediada pelo fluxo (VMF).

A segunda mensuração foi iniciada após liberação do torniquete. Inicialmente o traçado espectral do “Doppler” foi registrado nos primeiros 15 segundos e, logo após, realizada a mensuração do diâmetro da artéria braquial entre 60 e 120 segundos após a desinsuflação do torniquete braquial e calculada a variação percentual do diâmetro da artéria braquial (Sinoway, Hendrickson et al. 1989). Após descanso de 15 minutos para permitir a recuperação vascular, foi realizada a terceira mensuração, denominada fase de recuperação, com a técnica e os parâmetros de avaliação descritos acima.

Finalmente, foi realizada a estimulação farmacológica com nitroglicerina (doador de óxido nítrico) vasodilatador, que, atuando diretamente na musculatura lisa vascular, provoca dilatação arterial não-dependente do endotélio. A última mensuração foi realizada 4 minutos após a administração de nitroglicerina sublingual (Nitrostat, Parke-Davis, Morris-Plains, NJ, USA). Protocolo de mensuração (Figura 9). Dessa forma, a nitroglicerina foi utilizada na dose 0,4 mg por via sublingual em única tomada, eventual efeito colateral de menor gravidade como cefaléia e hipotensão arterial foi monitorizado após a administração da

droga e o paciente liberado somente após verificação da PA e da condição clínica pós-estudo (Figura 6).

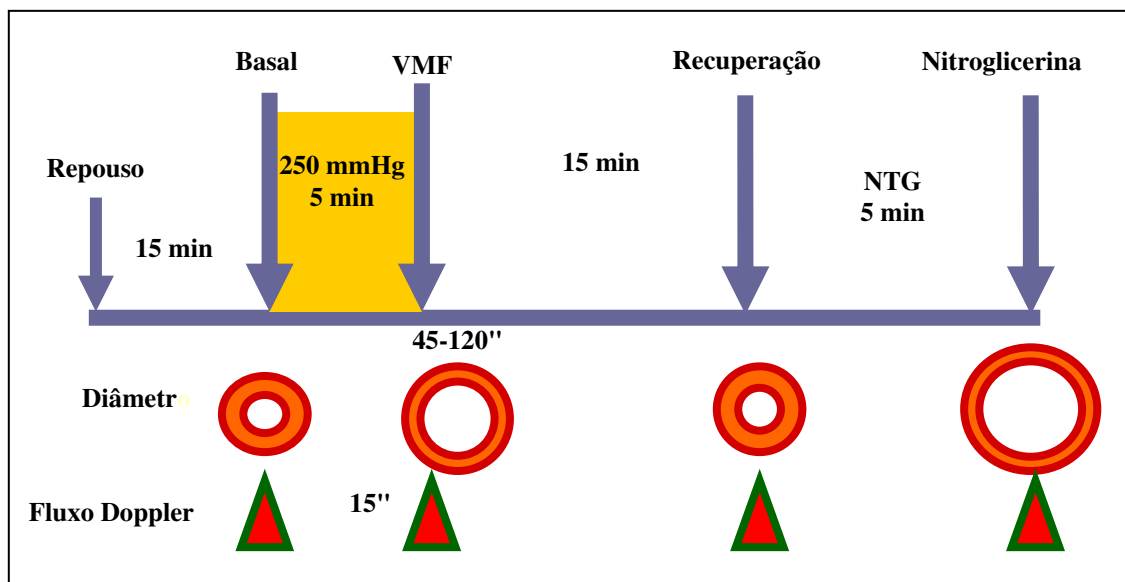


Figura 6- Protocolo de avaliação da vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF) da artéria braquial com ultra-som de alta resolução. Adaptado de Celermajer 1992.



Figura 7- Técnica de mensuração da reatividade vascular da artéria braquial.
A) Método padronizado por Celermajer et al.

3.2.6. Velocidade de Onda de Pulso (VOP)

A VOP é um método diagnóstico simples, facilmente reproduzível, não-invasivo para determinar a rigidez arterial, utilizando-se um sistema automatizado (Complior SP, Artech Medical, França), previamente publicado e validado (Asmar et al., 1988 e Asmar et al., 1995). Este método foi validado e reproduzido em diversos estudos (Bortolotto et al., 2000; Blacher et al., 1999). Consistiu no posicionamento de dois captadores mecanográficos nas artérias situadas a uma distância conhecida (figura 8). Esses captadores contêm membranas que foram deformadas sucessivamente pelo choque da onda de pulso, e essa deformação foi transformada inicialmente em sinal elétrico e calculado pelo software do equipamento. Como a distância percorrida entre os dois pontos do segmento arterial (intervalo de tempo entre o início da onda carotídea e o início da onda femoral), conforme a Figura 9, a comparação das ondas de pulso de cada sinal foi integrada junto ao cálculo do tempo de trânsito, e a velocidade de onda de pulso, deduzida. O software também permitiu a visualização em tempo real do formato das ondas de pulso para que o operador pudesse validá-las. Os pacientes foram posicionados na posição de decúbito dorsal, onde permaneceram durante a realização do exame. A temperatura foi ajustada em 24°C. Os pacientes não fizeram uso de café, nicotina (eram não fumantes) por 12 horas antecedentes ao exame.

A VOP foi calculada através da determinação do tempo de trânsito do pulso e a distância percorrida pelo mesmo, entre dois locais de medida de acordo com a fórmula: $VOP (m/s) = \text{distância (m)} / \text{tempo de trânsito (s)}$.



Figura 8 – Sistema de avaliação da Velocidade de onda de pulso (VOP).

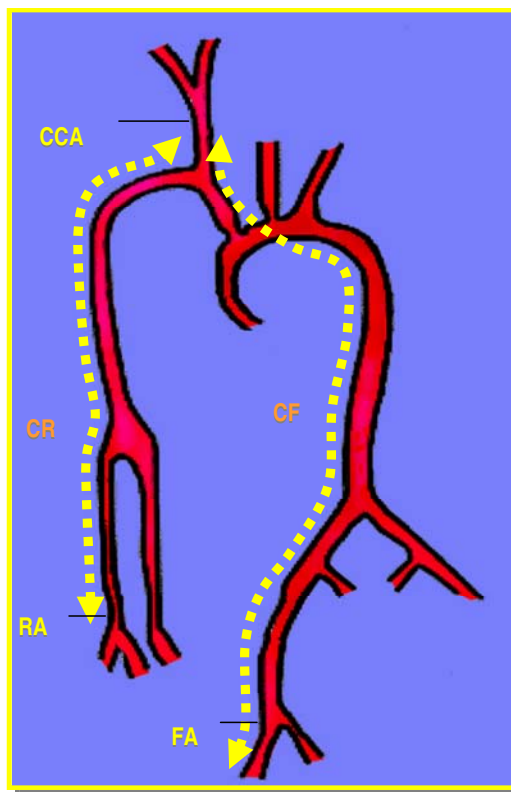


Figura 9 – Medidas da VOP entre as artérias carótida- femoral (CF) e carótida-radial (CR).

3.3- Estatística

Com o objetivo apenas de caracterizar as amostras estudadas, apresentar, em forma de tabelas e figuras, as frequências relativas (percentuais) e absolutas das classes de cada variável qualitativas. Para as variáveis quantitativas, foram utilizadas tamanho da amostra (N), e apresentadas em tabelas contendo médias e erro-padrão, para indicar a variabilidade dos dados.

Antes dos testes de comparações de médias foi realizada uma análise para testar a hipótese de que os dados seguiam uma distribuição normal, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

A comparação de variáveis numéricas entre os grupos foi realizada pela análise de variância simples (One-way ANOVA), seguida do teste de comparação múltipla de Tukey HSD para as variáveis com distribuição normal. As variáveis sem distribuição normal foram avaliadas com o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Quando significativo, utilizou-se teste de Dunn para discriminar as diferenças. Para a variável não paramétrica sexo, foi realizado o teste qui-quadrado.

O coeficiente de correlação de Pearson e análise de regressão linear múltipla foram utilizados para avaliar a relação entre as variáveis quantitativas.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Foram usados na elaboração do relatório técnico, os softwares: MS Office Excel versão 2000 para o gerenciamento do banco de dados; SPSS for Windows versão 11.5 - Statistical Package for the Social Science (SPSS Inc Chicago IL - USA). Para a execução dos cálculos estatísticos, elaboração e edição de gráficos GraphPrism 4 Software (GraphPad Software Inc. SanDiego CA - USA), para elaboração de tabelas e redação usamos o MS Office Word versão 2003 e para referências bibliográficas End Note 9.0 (Thomson Co. Stamford Conn – EUA).

4- RESULTADOS

4.1- Dados demográficos, antropométricos e hemodinâmicos

Com relação à idade, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos, HAR e HA versus NT ($P < 0,0001$); também houve diferença estatisticamente significativa para o índice de massa corporal (IMC) entre ambos os grupos hipertensos e o grupo HA e NT ($P < 0,0001$), conforme assinalado na Tabela 2.

Tabela 2- Características demográficas e antropométricas dos grupos HAR, HA e NT.

	HAR	HA	NT
Idade (a)	50,7 ± 1,54*	54,6 ± 2,28*	35,4 ± 2,38
Sexo: M/F	10/23	7/21	8/17
IMC (kg/m²)	30,93 ± 0,95*	29,66 ± 0,97*	24,71 ± 0,87
N	33	28	25

Os valores são expressos em média ± EP. *p < 0,0001 HAR/HA vs NT.

N=número de indivíduos; HAR=hipertensão arterial refratária; HA=hipertensão arterial controlada; NT=normotenso controle; IMC=índice de massa corporal; M=masculino; F=feminino

Os valores médios de pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica do grupo HAR aferidos durante a consulta ambulatorial foram superiores aos observados nos grupos HA e NT, compatíveis com a caracterização de refratariedade. Não houve diferença estatística significativa para a frequência cardíaca nos 3 grupos estudados (Tabela 3).

Tabela 3- Pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) nos grupos HAR, HA e NT.

	HAR	HA	NT
PAS (mmHg)	147,39	134,54	112,4
PAD (mmHg)	95,66	87,33	76,20
FC (bpm)	73,27	73,07	69,60
N	33	28	25

Os valores são expressos em média $\pm$ EP.

N=número de indivíduos; HAR=hipertensão arterial refratária; HA=hipertensão arterial controlada; NT=normotenso controle; IMC=índice de massa corporal; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; FC=frequência cardíaca.

4.2-. Perfil bioquímico

Os valores bioquímicos dos três grupos estudados, HAR, HA e NT estão descritos na Tabela 4.

Os níveis de glicemia quantificados nos três grupos mostraram diferença estatisticamente significativa apenas no grupo HAR quando comparado ao grupo NT, $P < 0,05$. As concentrações plasmáticas de HDLcolesterol, uréia, hemoglobina, hematócrito, potássio plasmático e a excreção urinária de sódio em 24 horas nos grupos HAR, HA e NT não mostraram diferença estatisticamente significativa. Entretanto, os níveis de colesterol total e LDL colesterol, encontram-se significativamente maiores no grupo HA quando comparados aos grupos HAR e NT, com $P < 0,02$ e $P < 0,007$ respectivamente. Os níveis de triglicérides do grupo HAR quando comparado ao grupo NT foi estatisticamente significativa com $P < 0,0002$, assim com os do grupo HA comparados aos grupos NT com $P < 0,001$. Os níveis de creatinina encontram-se dentro da faixa de normalidade nos três grupos estudados, entretanto, valores estatisticamente significantes foram observados no grupo HAR quando comparados ao grupo NT com $P < 0,04$.

Tabela 4- Valores bioquímicos dos grupos HAR, HA e NT.

	HAR	HA	NT
Insulina (UI/mL)	11,6 ± 1,3*	14,9 ± 1,9†	6,1±0,4
Glicemia (mg/dL)	101,78 ± 6.5‡	97.10 ± 4.2	89.84 ± 4.5
Colesterol total (mg/dL)	190,84 ± 6,6	201,39 ± 6.4§	175,12 ± 6,5
LDL colesterol (mg/dL)	113,72 ± 5,5	123,00 ± 6,1	96,88 ± 5,3
HDL colesterol (mg/dL)	49,2 ± 2,3	51,4 ± 2,3	54,2 ± 2,5
Triglicérides (mg/dL)	161,15 ± 11,9¶	161,17 ± 16,2**	100,72 ± 12,3
Creatinina (mg/dL)	0,95 ± 0,05††	0,8 ± 0,1	0,77 ± 0,02
Uréia (mg/dL)	30,71 ± 1,8	34,57 ± 2,2	29,44 ± 1,6
Hemoglobina (g/100 mL)	13,88 ± 0,4	15,46 ± 1,2	14,07 ± 0,2
Hematócrito (%)	42,95 ± 0,5	43,04 ± 0,7	41,76 ± 0,7
Potássio (mEq/L)	4,10 ± 0,8	4,30 ± 0,1	4,24 ± 0,1
Sódio Urinário 24 h (mEq/24h)	179,09 ± 9,9	180,55 ± 11,4	189,54 ± 17,2
Renina (ng/mL)	1,7/0,3/32,7	2,1/0,7/45,7	1,6/0,6/4,3
Aldosterona (ng/mL)	16,4 ± 1,6	17,5 ± 1,6	14,2 ± 1,3
N	33	28	25

Os valores são expressos em média ± EP ou mediana/mínimo/máximo *P<0,0001; †P<0,03; ‡P<0,05 HAR vs.NT; §P< 0,02 HA vs.NT; ¶P<0,007 HA vs.NT; ¶¶P<0,0002 HAR vs.NT; **P < 0,001 HA vs.NT; ††P < 0,04 HA vs.NT.

N=número de indivíduos; HAR=hipertensão arterial refratária; HA=hipertensão arterial controlada; NT=Controle; LDLc=fração do colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDLc=fração do colesterol de lipoproteína de alta densidade.

4.3- Medicamentos

4.3.1- Distribuição percentual de classes de anti-hipertensivos nos grupos HAR e HA

Os pacientes do grupo HAR faziam uso de 3,8 classes de anti-hipertensivos enquanto os pacientes do grupo HA 2,6 classes de anti-hipertensivos.

As figuras 10 e 11 mostram a distribuição por classes de anti-hipertensivos respectivamente nos grupos HAR e HA.

Em relação às classes de anti-hipertensivos do grupo HAR, utilizados neste estudo, a maioria dos pacientes (96,9%) foi tratada com diuréticos, 75,7 com bloqueadores de canais de cálcio 66,6% com bloqueadores de receptores AT1 da angiotensina II (BRAII), 60,6% com beta-bloqueadores, 33,3% com inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA), 21,2% com agentes centrais e 9,1% recebiam vasodilatadores diretos.

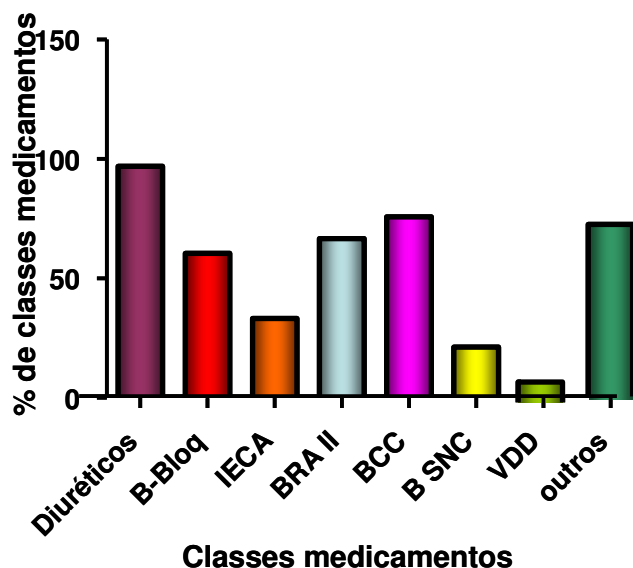


Figura 10- Porcentagem das classes de medicamentos anti-hipertensivos utilizados no grupo HAR.

Em relação às classes de anti-hipertensivos do grupo HA, utilizados neste estudo, a maioria dos pacientes (96,9%) foi tratada com diuréticos, 53,5% com beta-bloqueadores, 35,7% com inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA), 35,2% com bloqueadores de canais de cálcio, 32,1% com antagonista do receptor AT1 da angiotensina II (BRAII), 10,7% com vasodilatadores e 7,1% recebiam bloqueadores centrais do sistema nervoso.

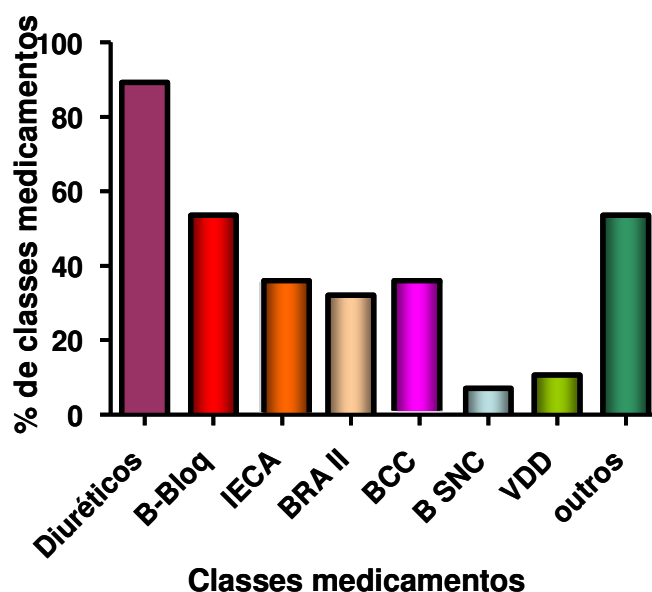


Figura 11- Porcentagem das classes de medicamentos anti-hipertensivos utilizados no grupo HA.

4.4- Avaliação da função endotelial

4.4.1- Avaliação da função endotelial venosa pela Técnica da veia dorsal da mão

4.4.1.1- Doses de fenilefrina para venoconstrição de 70% (VC70)

Não se observaram variações significativas entre as doses de fenilefrina necessárias para a venoconstrição de 70% (VC70) entre os grupos HAR, HA e NT ($P > 0,05$).

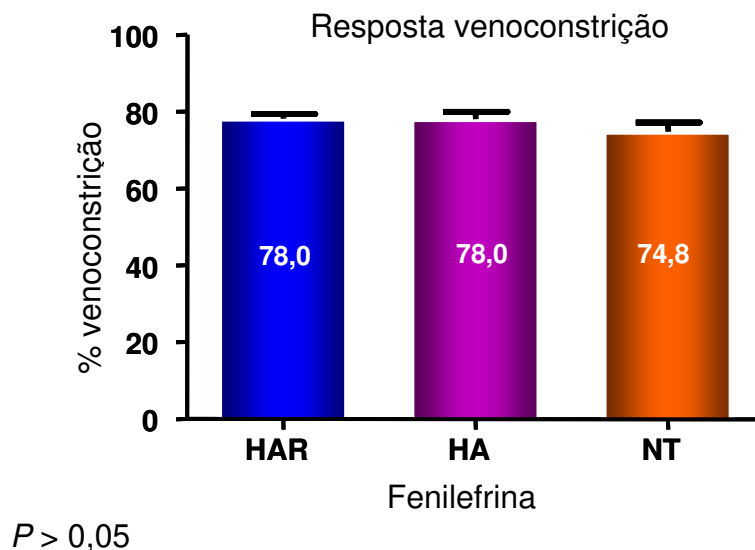
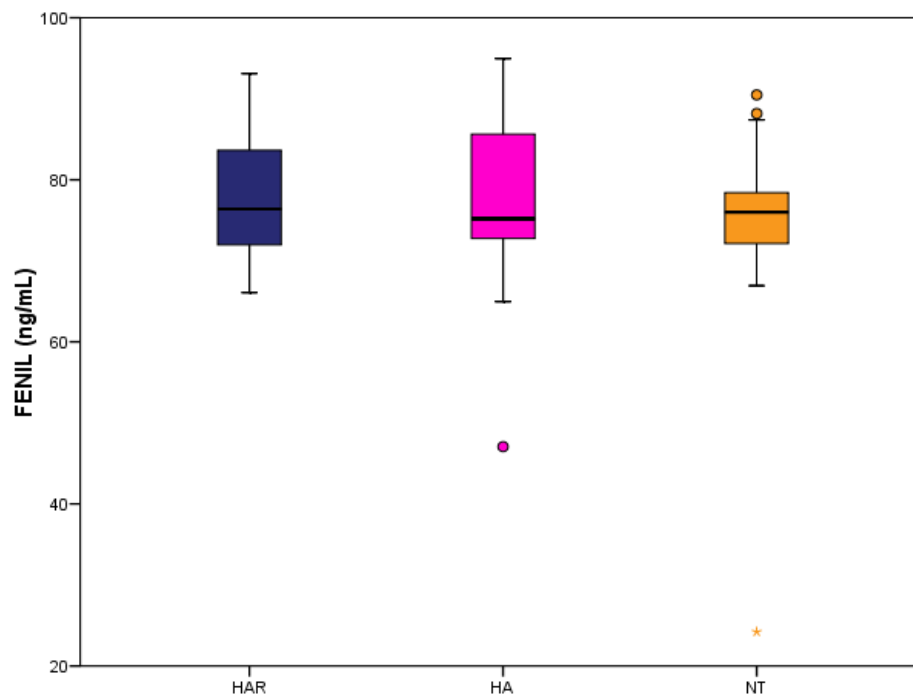


Figura 12- Resposta média em porcentagem de venoconstrição a infusão de fenilefrina nos grupos HAR, HA e NT.

4.4.1.2- Concentração de doses para resposta venocostritora de 70% (VC70).

A resposta média em porcentagem de venoconstrição à infusão de fenilefrina foi semelhante entre os três grupos estudados, não havendo diferença estatisticamente significante ($P > 0,53$).



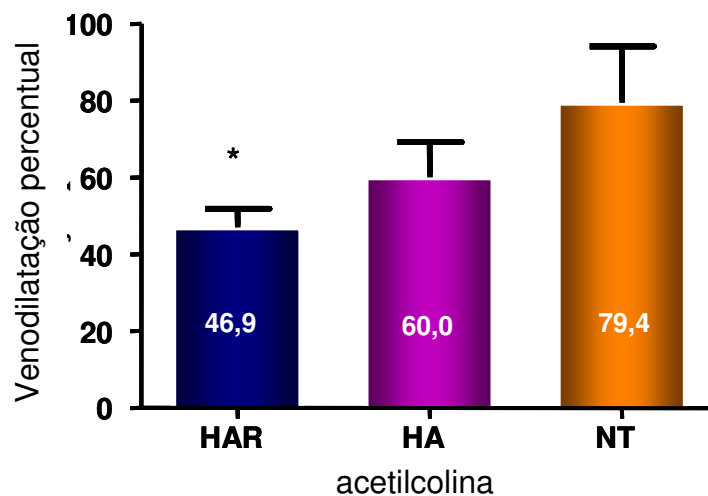
$P > 0,53$

Figura 13- Médias das doses de fenilefrina para resposta venoconstritora de 70% nos grupos HAR, HA e NT.

4.4.1.3- Resposta máxima de venodilatação induzida por acetilcolina.

Analisando as respostas de venodilatação máxima induzida pela acetilcolina, foi evidenciada diferença estatisticamente significativa entre os grupos HAR vs NT ($P < 0,05$). No entanto, não foram observadas diferenças significantes entre os grupos HA vs NT ($P > 0,05$) e HAR vs HA ($P > 0,05$).

Função endotelial (leito venoso) induzida por acetilcolina



HAR vs NT: $P < 0,05$

Figura 14- Média das respostas de venodilatação a acetilcolina nos grupos HAR, HA e NT.

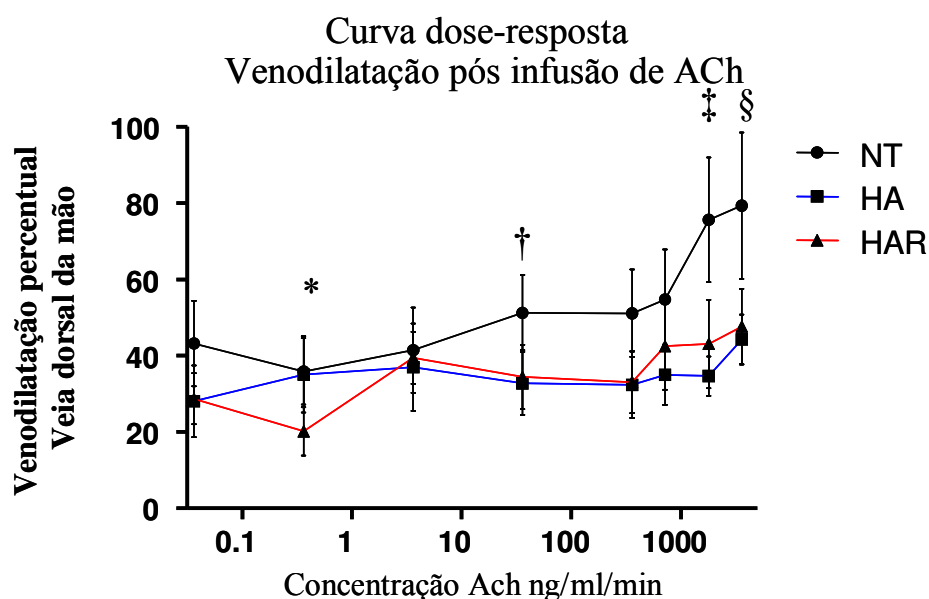
Tabela 5- Média das respostas de venodilatação a acetilcolina nos grupos HAR, HA e NT.

Parâmetros	Média ± EP	Média ± EP	Média ± EP
Acetilcolina	46,9± 4,92*	60,0 ± 9,14	79,4 ± 14,68

4.4.1.4- Curva dose-resposta induzida por acetilcolina

Verificou-se que as médias das respostas máximas de venodilatação são significativamente maiores no grupo NT quando comparados ao grupo HAR nas doses: 0,36; 36; 1800 e 3600 ng/ml/min, com $P = 0,003$; $P = 0,007$; $P = 0,006$ e

$P = 0,02$ respectivamente. Nas doses de 0,036; 3,6; 360 e 720 ng/ml/min não houve diferença estatística significativa entre os grupos HAR vs NT, com $P = 0,07$; $P = 0,12$; $P = 0,12$ e $P = 0,41$, respectivamente. No entanto, para as médias das respostas de venodilatação das demais doses de acetilcolina não foi observado variações estatísticas significantes ($P > 0,05$) entre os grupos HA vs NT e entre os grupos HAR vs NT.



* $P < 0,003$ HAR vs; † $P < 0,007$ HAR vs NT; ‡ $P < 0,006$ HAR vs NT; § $P < 0,02$ HAR vs NT.

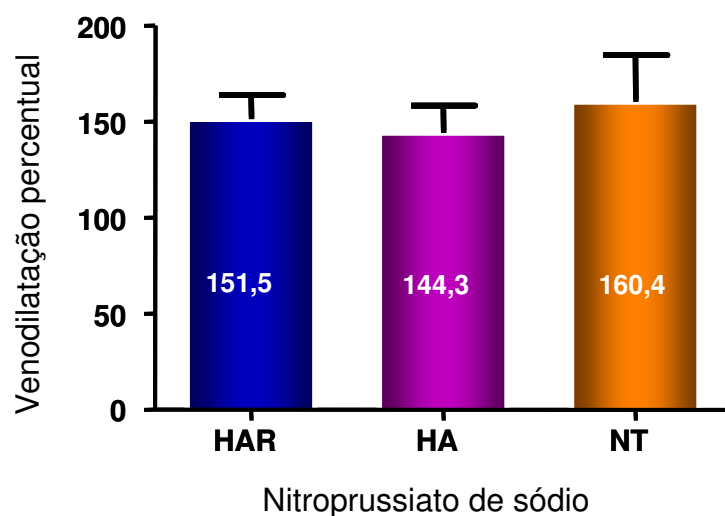
Figura 15- Curva dose-resposta de acetilcolina (0,03 a 3600ng/ml/min) nos grupos HAR, HA e NT.

4.4.1.5- Resposta de venodilatação máxima induzida por nitroprussiato de sódio

Não foram evidenciadas diferenças significativas entre os grupos HAR, HA e NT em relação à resposta de venodilatação máxima induzida pelo

nitroprussiato de sódio $P=0,95$.

Venodilatação induzida por nitroprussiato de sódio (leito venoso)



$P=0,95$

Figura 16- Resposta de venodilatação máxima induzida por nitroprussiato de sódio nos grupos HAR, HA e NT.

Tabela 6- Resposta de venodilatação máxima induzida por nitroprussiato de sódio nos grupos HAR, HA e NT.

Parâmetros	Média ± EP	Média ± EP	Média ± EP
Nitrop. sódio	151,50±12,9	144,32±14,9	160,44 ±24,17

4.4.1.6 – Doses de acetilcolina e nitroprussiato de sódio utilizadas na CVDM.

Observamos que as concentrações (ng/min/ml) de ACh e NPS infundidas nas respostas de venodilatação máxima não foram estatisticamente diferentes no grupos estudados, assim como as concentrações de fenilefrina. Os resultados estão apresentados na tabela 7.

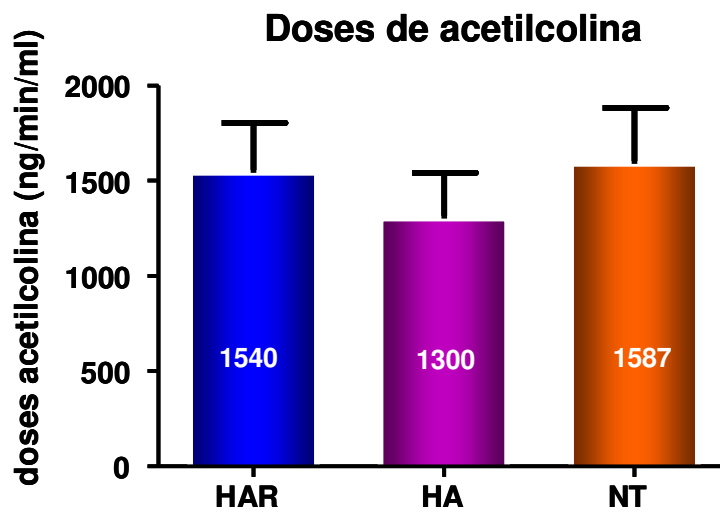
Tabela 7- Média das respostas máximas e das doses utilizadas de fenilefrina, acetilcolina e nitroprussiato de sódio.

	HAR	HA	NT
Concentração fenilefrina (ng/min/ml)	634,1 ± 279,4	159,81 ± 59,3	1057,6 ± 476,3
Venodilatação (%)	46,9 ± 4,9	60,0 ± 9,1	79,4 ± 14,6 *
Concentração Ach (ng/min/ml)	1540,7 ± 263,2	1300,1 ± 240,6	1589,7 ± 291,9
Venodilatação com NPS (%)	151,48 ± 12,2	144,3 ± 14,0	160,4 ± 24,1
Concentração de NPS (ng/min/ml)	27077,0 ± 3136,9	30214,0 ± 3136,9	36613,4 ± 2084,6

Média ± EP * $P < 0,05$ HAR vs. NT.

HAR=hipertensão arterial refratária; HA=hipertensão arterial controlada; NT=normotenso controle;
EP=erro padrão; NTG=nitroglicerina, Ach=acetilcolina

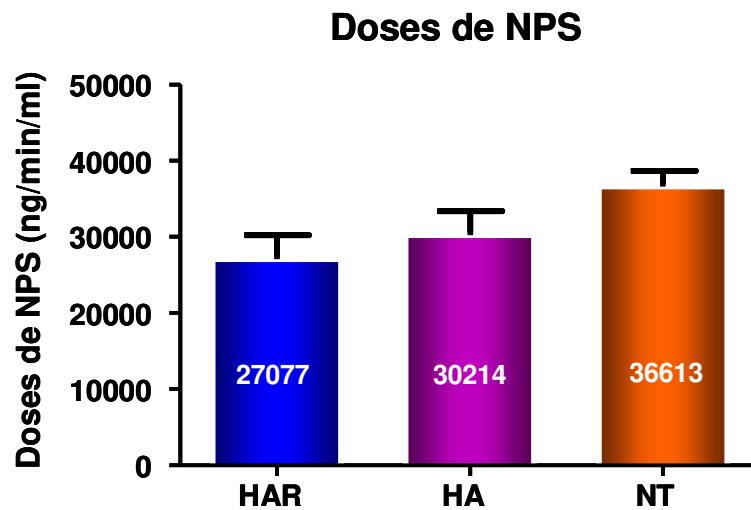
Não houve diferença significativa quanto às doses de acetilcolina utilizadas para a obtenção das médias de respostas máximas de venodilatação dos grupos estudados, conforme a figura 17.



$P > 0,05$

Figura 17- Média das doses de acetilcolina para resposta máxima venodilatadora nos grupos HAR, HA e NT.

Não houve diferença significativa quanto às doses de nitroprussiato de sódio utilizadas para a obtenção das médias de respostas máximas de venodilatação dos grupos estudados, conforme a figura 18.



$P > 0,05$

Figura 18- Média das doses de nitroprussiato de sódio para resposta máxima venodilatadora nos grupos HAR, HA e NT.

4.5- Avaliação da Reatividade Vascular Arterial

Os resultados da variação absoluta do diâmetro da artéria braquial observados nos três grupos (HAR, HA e NT) durante a avaliação da função vascular dependente e não dependente do endotélio utilizando ultra-som de alta resolução, estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8- Valores absolutos (mm) e em porcentagem (%) da variação do diâmetro da artéria braquial em resposta a estímulo mecânico (vasodilatação mediada pelo fluxo-VMF) e estímulo farmacológico (vasodilatação nitroglicerina induzida) nos grupos HAR, HA e NT.

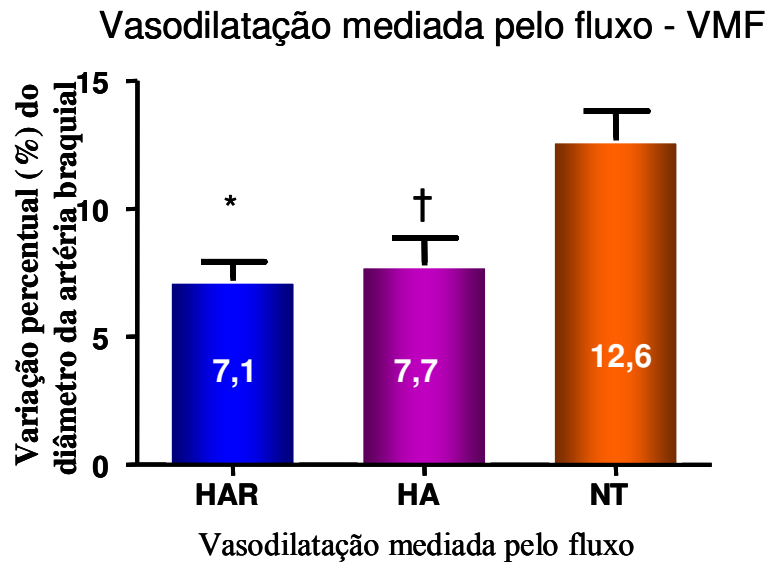
	HAR	HA	NT
Diâmetro basal (mm)	3,6 ± 0,1*	3,5 ± 0,1	3,2 ± 0,1
Pós-hiperemia reativa (mm)	3,9 ± 0,1	3,7 ± 0,1	3,6 ± 0,1
Variação do diâmetro -HR (mm)	0,2 ± 0,03	0,2 ± 0,05	0,5 ± 0,1
Variação do diâmetro-HR (%)	7,8 ± 0,8*	9,3 ± 1,2	12,2 ± 1,2
Pré-nitroglicerina (mm)	3,7 ± 0,1	3,5 ± 0,1	3,4 ± 0,1
Pós-nitroglicerina (mm)	4,3 ± 0,1	4,2 ± 0,1	4,2 ± 0,1
Variação do diâmetro NTG (mm)	0,7 ± 0,04	0,7 ± 0,06	0,9 ± 0,05
Variação do diâmetro NTG (%)	19,8 ± 1,4*	21,5 ± 2,0*	29,6 ± 2,1

Média ± EP * $P < 0,05$ HAR/HA vs. NT.

HAR=hipertensão arterial refratária; HA=hipertensão arterial controlada; NT=normotenso controle; EP=erro padrão; VMF=vasodilatação mediada pelo fluxo; NTG=nitroglicerina.

4.5.1- Variação percentual do diâmetro da artéria braquial (vasodilatação mediada pelo fluxo - VMF)

Os resultados da avaliação da função vascular dependente do endotélio utilizando ultra-som de alta resolução e estímulo mecânico compressão/descompressão da artéria braquial (vasodilatação mediada pelo fluxo-VMF) observados nos três grupos (HAR, HA e NT) são apresentados na Figura 16. A variação percentual média do diâmetro da artéria braquial nos grupos HAR e HA foi significativamente menor que no grupo controle ($P < 0,0005$ e $P < 0,003$ respectivamente). Não houve diferença significativa entre os grupos HAR e HA.



* $P < 0,0005$ HAR vs. NT; † $p < 0,003$ HA vs. NT.

HAR=hipertensão arterial refratária; HA=hipertensão arterial controlada; NT=normotenso controle; EP=erro padrão; VMF=vasodilatação mediada pelo fluxo.

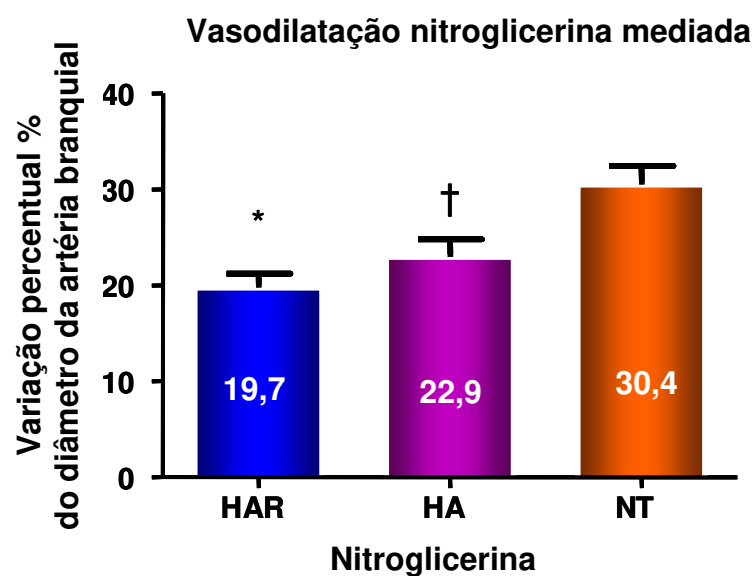
Figura 19- Variação percentual (%) do diâmetro da artéria braquial em resposta a estímulo mecânico compressão/descompressão (vasodilatação mediada pelo fluxo-VMF) nos grupos HAR, HA e NT.

Tabela 9- Variação percentual (%) do diâmetro da artéria braquial em resposta a estímulo mecânico compressão/descompressão (vasodilatação mediada pelo fluxo-VMF) nos grupos HAR, HA e NT.

Parâmetros	Média ± EP	Média ± EP	Média ± EP
VMF	7,18 ± 0,75 *	7,79 ± 1,06 †	12,67 ± 1,15

4.5.2- Variação percentual do diâmetro da artéria braquial pós-estímulo farmacológico (nitroglicerina sublingual)

Os resultados da avaliação da função vascular não dependente do endotélio utilizando ultra-som de alta resolução e estímulo farmacológico (0,4 mg nitroglicerina sublingual) observados nos três grupos (HAR, HA e NT) são apresentados na Figura 2. A variação percentual média do diâmetro da artéria braquial nos grupos HAR e HA foi significativamente menor que no grupo HAR vs NT ($P<0,000$) e HA vs NT ($P<0,01$). Não houve diferença significativa entre os grupos HAR e HA.



* $P < 0,0001$ HAR vs. NT; † $P < 0,01$ HA vs. NT.

HAR=hipertensão arterial refratária; HA=hipertensão arterial controlada;

NT=Controle; EP=erro padrão; NTG=nitroglicerina.

Figura 20- Variação percentual (%) do diâmetro da artéria braquial em resposta a estímulo farmacológico não dependente do endotélio (mediada por doador de óxido nítrico).

Tabela 10- Variação percentual (%) do diâmetro da artéria braquial em resposta a estímulo farmacológico não dependente do endotélio (mediada por doador de óxido nítrico - nitroglicerina 0,4 mg sublingual) nos grupos HAR, HA e NT.

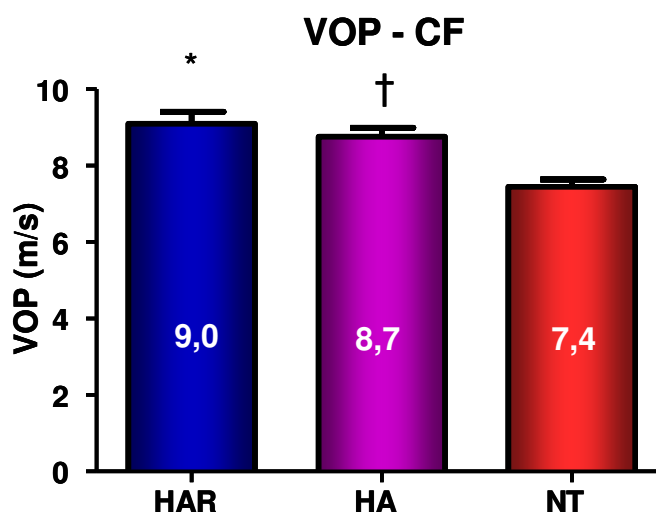
Parâmetros	Média ± EP	Média ± EP	Média ±EP
Nitroglicerina	19,76 ± 8,28*	22,96 ± 9,64†	30,48 ± 9,60

4.6- Regressão Linear

A análise multivariada nos 3 grupos estudados mostrou as seguintes correlações no grupo HAR: acetilcolina e triglicérides e VMF e Na. Em relação ao grupo HA mostrou correlação entre NP e sódio, VMF e creatinina e NG e creatinina, porém conforme tabela 10, estas regressões tiveram um índice baixo de correlação, portanto não tendo significância biológica no nosso estudo.

4.7. Velocidade de Onda de Pulso (VOP)

Os resultados das medidas da rigidez arterial realizados através da Velocidade de onda de pulso (VOP) são mostrados na figura 21. O grupo HAR apresenta uma velocidade significativamente maior que no grupo controle ($P < 0,0001$) maior rigidez arterial quando comparado ao grupo NT, o mesmo ocorrendo com o grupo HA vs controle ($P < 0,03$). Porém entre os grupos HAR e HA não houve diferença significativa.



* $P < 0,0001$ HAR VS NT; † $P < 0,03$ HA VS NT

Figura 21 – Velocidade de Onda de Pulso (VOP) nos grupos HAR, HA e NT.

Os resultados dos valores da Velocidade da onda de pulso e do tempo que esta onda demora a percorrer o trecho carótida-femoral, assim como a vasodilatação dependente (VMF) e independente do endotélio (NTG) nos grupos HR, HA e NT são mostrados na tabela 11.

Tabela 12 – Resultados dos valores da Velocidade de onda de Pulso (VOP) e da Vasodilatação da artéria braquial (VMF) e nitroglicerina (NTG) nos grupos HAR, HA e NT.

		Média±EP	IC (95%)	P vs. NT
HAR	Tempo C-F	61.3±2.0	57.2-65.4	0.018
HA	Tempo C-F	61.3±2.0	57.2-65.1	0.023
NT	Tempo C-F	69.3±1.9	65.2-73.4	
HAR	VOP C-F	9.0±0.3	8.4-9.7	0.0001
HA	VOP C-F	8.7±0.2	8.2-9.2	0.003
NT	VOP C-F	7.4±0.1	7.0-7.8	
HAR	VMF	7.1±0.7	4.5-9.5	0.0005
HA	VMF	7.7±1.0	2.7-10.7	0.003
NT	VMF	12.6±1.1	8.9-14.8	
HAR	NTG	19.7±1.4	14.3-23.5	0.0001
HA	NTG	22.9±1.8	16.8-27.2	0.01
NT	NTG	30.4±1.9	24.9-33.9	

O resultados dos valores da velocidade da onda de pulso em (m/s) e do tempo decorrida para esta onda percorrer o trecho carótida-femoral (C-F), nos grupos HAR, HA e NT, estão mostrados na figura 22.

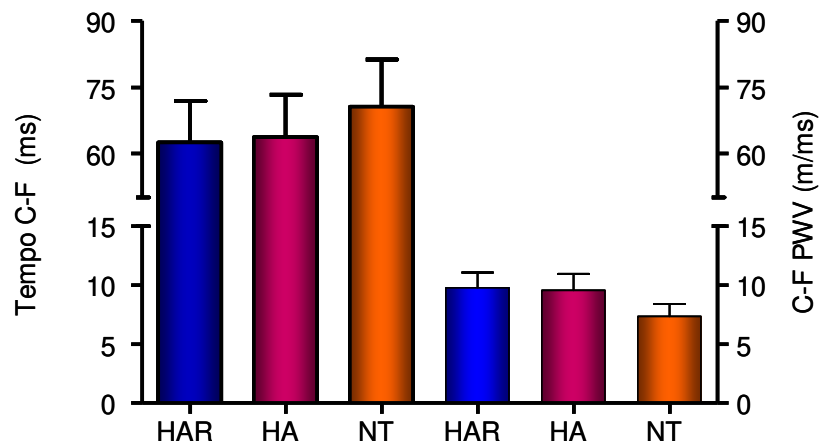


Figura 22 - Resultados dos valores da Velocidade de onda de Pulso (VOP) nos grupos HAR, HA e NT.

A correlação entre a Velocidade de onda de pulso e a Vasodilatação mediada pelo fluxo, mostrou índices muito baixos de correlação (menor que 10%), portanto sem significância estatística e biológica no presente estudo.

5- DISCUSSÃO

5.1- Considerações gerais

O presente estudo avaliou a função endotelial venosa e arterial em pacientes com hipertensão arterial refratária, comparando-os aos grupos de hipertensos controlados e normotensos.

Neste estudo, constatamos que os pacientes hipertensos refratários apresentam uma diminuição significativa da venodilatação endotélio dependente, induzida por acetilcolina no leito venoso. Verificamos também, uma diminuição no leito arterial da vasodilatação dependente do endotélio, além da redução da vasodilatação endotélio independente. O grupo refratário também apresentou aumento da rigidez arterial.

Neste estudo, os pacientes foram incluídos no protocolo de estudo após otimização terapêutica, com adesão de 85%.

A seguir, apresentamos uma discussão em tópicos, pautada nos principais resultados deste estudo.

5.2- Características antropométricas, bioquímicas e hemodinâmicas

Uma avaliação do perfil clínico, demográfico, antropométrico, bioquímico e de diagnóstico por imagem foi realizada para caracterização dos pacientes com HAR. Observou-se uma prevalência semelhante de indivíduos não caucasianos e caucasianos no grupo HAR. A idade média do grupo HAR variou foi de $50,7 \pm 1,54$ anos. Entre os pacientes com HAR 30,3% eram do sexo masculino e 69,7% do sexo feminino. O índice de massa corporal foi de $30,9 \pm 0,95$ kg/m², estando dentro dos valores estabelecidos como ideais (VII JOINT, 2003; V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial). Os valores pressóricos médios sistólico e diastólico do grupo HAR aferidos durante a consulta ambulatorial, foram compatíveis e superiores com a caracterização clínica de refratariedade e do grupo HA, compatível com a caracterização de hipertenso controlado. Uma vez que a hipertensão refratária não é passível de controle e, embora sem ainda

sustentação científica, certamente a hipótese de que reduzir os níveis pressóricos mesmo não os normalizando, é razoável supor que a diminuição de eventos cardiovasculares, a sobrevida e a mortalidade sejam positivamente alteradas (Souza et al, 2005; Oparil, 2002).

O estudo de revisão de GARG et al., (2005) comparando uma coorte da Universidade RUSH com os resultados de YAKOVLEVITCH e BLACK da Universidade YALE publicados em 1.991 mostrou em ambos ocorreu prevalência semelhante de HAR em torno da sexta década de vida (média de idade de 57 ± 14 anos), dos quais, 45% e 42% eram do sexo masculino, respectivamente. O estudo da Universidade YALE não avaliou o IMC no grupo de pacientes com HAR. Por outro lado, o IMC aferido no estudo da Universidade RUSH foi de 32 ± 7 kg/m². Os resultados do presente estudo referentes à idade, sexo, faixa etária, IMC são concordantes com aqueles do estudo do serviço de hipertensão da Universidade RUSH.

Sabe-se que a HA é uma das comorbidades mais prevalentes entre os idosos (Wolz et al., 2000), sendo o principal fator de risco modificável para eventos cardiovasculares. Com o envelhecimento, a sensibilidade dos barorreceptores às variações da PA diminui, causando aumento da variabilidade da PA (Pringle et al., 2003). Observa-se um aumento do conteúdo do colágeno e uma desorganização das fibras elásticas, acompanhando um processo aterosclerótico, com deposição de lípidos e cálcio na camada íntima, com espessamento da parede e enrijecimento dos grandes vasos (Avolio et al., 1983), aumentando a velocidade de onda de pulso e a pressão de pulso, pelo retorno precoce das ondas refletidas na periferia, além da biodisponibilidade de NO estar reduzida nos idosos, prejudicando a resposta vasodilatadora dependente do endotélio (Avolio et al., 1985). Sendo assim, este estudo teve dificuldade em estudar indivíduos saudáveis na faixa etária de 50 anos de idade, por já apresentarem alterações cardiovasculares (Guidelines for Management of Arterial Hypertension, 2007).

A obesidade é um problema muito comum na HAR (Goodfriend e Calhoun, 2004), sendo um dos principais fatores que predispõe à refratariedade

no tratamento da HA (Narkiewicz, 2005). Evidências experimentais, epidemiológicas e clínicas, identificam a obesidade como uma das principais causas da hipertensão, segundo o estudo NHANES III (1988-1994) (Hall et al., 2003). O estudo Framingham registrou a relação causal e direta entre obesidade e risco aumentado na hipertensão (Kannel et al., 1967).

Os mecanismos fisiopatológicos da HA associados à obesidade envolvem: a- aumento da retenção de sódio excessiva, mediada pelo nervo simpático nos rins, alterações induzidas pela gordura na função renal, produção aumentada de aldosterona (efeitos danosos diretos no sistema cardiovascular e rins, com hipertrofia, remodelação e inflamação) e/ou efeitos renais pela insulina aumentada; b- aumento da atividade simpática, mediada pela gordura ou por repetidos episódios de hipóxia durante a apnéia do sono. A aldosterona parece ser o principal ponto de convergência destes itens (Goodfriend e Calhoun, 2004; Tamimi, 2007); c- ativação do SRAA, pois o tecido adiposo tem a capacidade de sintetizar os componetes do sistema SRAA; d- resistência à ação da leptina, que tem ação direta no hipotálamo, aumentando a atividade simpática (Rahmouni et al., 2005); e- a gordura abdominal está associada a alterações dos ajustes hemodinâmicos. A obesidade visceral, por meio do aumento da pressão intra-abdominal e intra-renal, reduz a natriurese, contribuindo para o aumento da PA em obesos. F- A disfunção endotelial associada à obesidade provoca piora dos fatores de relaxamento dependente do endotélio, causado pela perda da biodisponibilidade de NO. Ocorrem aumento do tônus vasomotor, redução na vasodilatação, estado de hipercoagulabilidade e predisposição ao surgimento de hipertensão, doença cardiovascular e trombose (Et-Atat et al., 2003).

O fato das mulheres terem sido estudadas entre o segundo e sétimo dia do ciclo menstrual é devido ao fato de que estudos demonstraram alterações nas respostas quanto à vasodilatação arterial após a ovulação e aumento durante a fase lútea, sugerindo que mulheres têm maior variabilidade na função endotelial do que homens (Walters e Shields, 1997; Willians et al., 2001). Segundo Giribela, o uso de contraceptivos orais não altera a função endotelial venosa,

sendo assim, não foi excluído do presente estudo mulheres em uso de anticoncepcionais.

Nos achados deste estudo observou-se que os pacientes com HA tinham seus níveis de CT e LDLc elevados em relação aos pacientes do grupo controle. Entretanto, este achado não foi observado nos pacientes com HAR, pois este grupo, durante o período em que permaneceu no ambulatório, teve suas características bioquímicas monitoradas a cada 2 meses através da otimização do tratamento e, portanto, seu controle melhor realizado em relação aos demais grupos estudados.

A hipertensão é um dos fatores de risco mais prevalentes e modificáveis. Os riscos de AVC, infarto agudo do miocárdio (IAM), doença arterial coronariana (DAC), doença arterial periférica, mortalidade cardiovascular, estão substancialmente elevadas em pacientes com hipertensão. A redução da PA é altamente efetiva por reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular (Oparil, 2002). Podemos verificar em nossos estudos que os níveis pressóricos de pacientes dos grupos HAR e HA estão dentro da faixa de caracterização dos mesmos, porém não muito acima dos limites inferiores de cada classe, uma vez que durante o curso de seguimento destes pacientes em nosso ambulatório, um dos objetivos foi justamente a otimização terapêutica para reduzir os níveis pressóricos, mesmo que não os normalizando, para reduzir os eventos cardiovasculares e a morbidade.

Conforme o preconizado pelas Diretrizes (VII JOINT), os HAR devem fazer uso de 3 ou mais classes de anti-hipertensivos, sendo um deles um diurético. No referido estudo, o grupo HAR estava em uso de 3,8 classes de anti-hipertensivos, sendo que os diuréticos foram utilizados em 94,8% dos pacientes, enquanto o grupo HA utilizou em média 2,6 classes. Um outro motivo do tratamento anti-hipertensivo ser múltiplo, é o fato de que no hipertenso quase todos os sistemas estão alterados: sistema nervoso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona, entre outros. Enquanto a genética avança para suscitar qual o sistema que pode gerar o desequilíbrio inicial, e poder assim usar a

prevenção, temos que bloquear o máximo de sistemas possíveis, para se obter um controle melhor da PA, lembrando que em nosso estudo, estes pacientes são crônicos e resistentes ao tratamento, dificultando ainda mais este controle hemodinâmico.

5.3- Função endotelial

As alterações funcionais e estruturais das grandes artérias podem se tornar mais intensas quando a PA fica persistentemente elevada. A repercussão na HAR sobre a estrutura de grande vasos (condutância) parece ser menor do que os efeitos sobre os vasos menores (resistência), em que o impacto de um controle pressórico inadequado parece ser mais grave (Izzard et al, 2005).

Uma das características mais marcantes da HAR tem sido o aumento persistente da resistência periférica, atribuído geralmente a um aumento no tônus vascular. As anormalidades iniciais parecem ser funcionais, em grande parte devido à disfunção endotelial como conseqüência de uma diminuída disponibilidade de NO, que mantém reduzido o tônus de pequenas artérias e também uma diminuição da liberação de substâncias vasodilatadoras do endotélio. Essas alterações vasculares funcionais precedem o espessamento das paredes das artérias de condutância (McVeigh et al, 2001).

A importância da participação do óxido nítrico na fisiopatologia da HA tem sido amplamente demonstrada através de inúmeras evidências clínicas e experimentais, publicadas nas duas últimas décadas (Ferro e Webb, 1997, Monboui e Vanhoute, 1999; Panza, 1997, Vanhoute, 1996, Zats e Baylis, 1998). Desta forma, é concebível que anormalidades na atividade da enzima que sintetiza o óxido nítrico nas células endoteliais (sintase endotelial do óxido nítrico - eNOS) possam levar a deficiência da disponibilidade de NO e cursar com hipertensão arterial.

O endotélio arterial tem uma produção contínua de NO, enquanto o

venoso tem uma produção basal maior (Vallance et al., 1989). Mas é bem demonstrado que nos dois leitos vasculares o aumento de NO pode causar vasodilatação (D Orleans-Juste et al., 1992).

Poucos são os estudos envolvendo o leito venoso em hipertensos pela técnica da veia dorsal da mão. Até onde se tem conhecimento, nenhum estudo até hoje, utilizou esta abordagem para avaliação do endotélio venoso no grupo de HAR (Rubira et al., 2007).

A CVDM permite a medida direta de mudanças do diâmetro da veia durante a infusão de substâncias vasoativas, sem ocorrer mudanças hemodinâmicas sistêmicas significativas (Duchna et al., 2000).

Devido ao fácil acesso, às baixas pressões intravasculares, à parede vascular fina e à sua distensibilidade, as veias oferecem uma oportunidade singular para estudos diretos de ações e interações de estímulos fisiológicos e farmacológicos no leito vascular humano *in vivo*. É importante salientar que embora a resistência venosa contribua muito pouco para a resistência periférica total, em torno de 2/3 do volume de sangue está contido nas veias (Sousa et al., 2001). O sistema venoso contém 65-75% do volume sangüíneo, e aproximadamente 75% do volume está em pequenas veias e vênulas, que incontestavelmente representam o mais importante reservatório sangüíneo da circulação.

A importância do sistema venoso na regulação da pressão sangüínea e do débito cardíaco tem sido menos considerada de forma geral na literatura, pois poucos são os estudos que avaliam a função venosa em condições saudáveis ou patológicas, bem como o efeito de drogas neste compartimento vascular.

Fármacos que interferem no tônus venoso corpóreo têm profundo efeito hemodinâmico e na pressão sangüínea. Isto é exemplificado por uma observação bem conhecida como quando ocorre hipotensão postural após a administração de

drogas que causam venodilatação independente do endotélio.

A capacidade venosa total é refletida pela relação entre o volume sangüíneo e pressão de distensão em nível de vênulas. A complacência representa a elasticidade do leito vascular sendo considerada como a alteração do diâmetro do vaso por modificações de volume sangüíneo com uma concomitante modificação na pressão de distensão transmural do vaso (Sousa et al., 2001).

Pequenas mudanças no tônus venoso podem deslocar relativamente grandes volumes de sangue para o compartimento central. Alterações no volume sangüíneo central repercutem sobre a capacidade do ventrículo direito e conseqüentemente sobre o volume diastólico final no ventrículo esquerdo, afetando o trabalho cardíaco. A ação do endotélio venoso como um dos componentes na regulação do tônus venoso, pode significativamente influenciar o trabalho cardíaco e a partir deste, o débito cardíaco.

Um outro ponto relevante é que as veias não sofrem processo de aterosclerose como é visto na circulação arterial e que apesar das veias e artérias apresentarem diferenças morfológicas e fisiológicas quando a veia é translocada para o leito arterial, a exemplo do que ocorre nas pontes de safena, observa-se um processo de arterialização deste vaso. Isto indica que a questão reológica poderia ser o fator diferencial (Barboriak et al., 1974).

A confiança do venodilatador depende da estabilidade da veia pré-contráida. Estudos mostram uma venoconstrição de 50% com norepinefrina, porém foi utilizado 80% de pré-constrição com fenilefrina para estudarmos o efeito vasodilatador com acetilcolina (Grossmann et al., 2001; Grossmann et al., 2000; Grossmann et al., 2001; Grossmann et al., 1998). Um estudo mostrou que as veias expressam todos os tipos de receptores α , uma vez que a resposta à fenilefrina foi a mais marcante neste estudo que comparou a ação de noradrenalina (agonista α não-seletivo), fenilefrina (agonista α -1) e azepexole (agonista α -2) (Schulte et al., 1985).

No presente estudo, não foi observado diferenças estatisticamente significantes entre as médias das doses de concentrações de fenilefrina necessárias para promover a resposta venoconstritora mínima de 70% (VC 70) entre os três grupos. Contudo, observamos no grupo HA e HAR uma sensibilização à constrição ao estímulo alfa adrenérgico, pois as doses de fenilefrina necessárias para desenvolver constrição da veia foram menores. A observação do aumento de resposta ao estímulo alfa-adrenérgico nas veias de hipertensos foi interpretado em outro estudo, como maior atividade tônica do simpático para os vasos (Egan et al., 1987). Este mesmo estudo mostrou que a sensibilidade α adrenérgica vascular não estava aumentada em pacientes hipertensos quando comparados ao normotensos.

As doses de fenilefrina necessárias para obter a venoconstrição mínima de 70% em relação ao basal, não foram estatisticamente significantes entre os diferentes grupos, pelo fato de haver uma variabilidade interindividual muito grande entre os indivíduos do mesmo grupo, fazendo com que o erro padrão fosse bem elevado.

Vários estudos têm investigado o comportamento do endotélio venoso em pacientes com hipertensão arterial frente à diminuição de venodilatação por acetilcolina (Panza, 1990; Panza et al., 1993; Panza et al, 1990; Collier e Vallance, 1990). Sabe-se que a diminuição da síntese ou aumento da degradação de NO, a redução da atividade de eNOS, a diminuição da disponibilidade ou utilização da L-arginina, além da dificuldade do músculo liso em responder ao NO, tem sido indicados como possíveis mecanismos como mediadores das respostas alteradas de venodilatação.

Em relação à acetilcolina (vasodilatador endotélio-dependente) através da técnica da veia do dorso da mão, observa-se que no grupo HAR quando comparado ao grupo NT, apresentou uma menor venodilatação endotélio dependente, sugerindo haver uma menor biodisponibilidade de NO neste grupo. Quando comparado com o grupo HA não há diferença estatisticamente significativa, sugerindo que no grupo HA também existe uma menor venodilatação, embora não

significante quando comparado ao grupo NT. Estes achados corroboram aos encontrados na curva dose-resposta de venodilatação após a infusão de acetilcolina onde encontrou-se uma redução estatisticamente significativa no grupo HAR quando comparado ao grupo NT, confirmando assim, a menor biodisponibilidade de NO.

Estes dados encontrados de fenilefrina e acetilcolina, estão de acordo com o estudo de Rubira e colaboradores (2007), que estudaram o leito venoso e arterial de pacientes com hipertensão de grau 1 e 2, sem uso de anti-hipertensivos. Foi observado que estes pacientes apresentavam uma redução da venodilatação dependente do endotélio, induzida por acetilcolina e em relação ao endotélio independente esta diferença também não foi encontrada.

A avaliação funcional do endotélio vascular arterial foi caracterizada por diminuição da vasodilatação dependente e não-dependente do endotélio em pacientes com HAR e HA, quando comparados aos indivíduos do grupo NT. Estudos de avaliação da vasodilatação da artéria braquial realizados em pacientes hipertensos mediante ultra-sonografia de alta resolução, também demonstraram decréscimo da resposta vasodilatadora à estimulação mecânica mediante compressão sustentada por cinco minutos da artéria braquial e posterior liberação da compressão arterial, denotando alteração da função dependente do endotélio (LI, J. et al., 1997; YUGAR-TOLEDO et al., 2005; YUGAR-TOLEDO et al., 2004), corroborando com os achados deste estudo.

Uma hipótese para justificar o fato do leito arterial apresentar uma disfunção da camada muscular enquanto no leito venoso isto não ocorre, seria o fato de que as artérias são vasos de resistência, com predomínio da camada média ou muscular (fibras elásticas). O leito venoso é um vaso de condutância, onde prevalece a camada adventícia (colágeno, inervação simpática) e sua camada muscular é muito pequena (Sousa et al., 2001).

A camada média se espessa devido ao crescimento da massa celular e do conteúdo de colágeno e elastina, causando alterações na expressão de

proteínas da matriz extracelular e de fatores de crescimento pelas células musculares lisas dos vasos. Uma das principais repercussões funcionais deste fato é o aumento da distância de difusão de agentes vasoativos derivados do endotélio (NO e endotelina) para o músculo liso da camada média vascular (Lindop, 1994), conseqüentemente ocorrendo um desequilíbrio a favor das substâncias vasoativas, aumentando o tônus vascular, tornando a HA mais resistente à ação dos anti-hipertensivos vasodilatadores.

No presente estudo, foi proposto estudar a função endotelial mediante técnicas (CVDM e VMF e administração de substâncias doadoras de NO, como nitroprussiato de sódio e nitroglicerina), que nos permitem investigar a DE em relação apenas pelo fator óxido nítrico. Sabe-se que a disfunção endotelial envolve outros fatores, dentre eles, o sistema renina-angiotensina-aldosterona, onde a angiotensina II no vaso induz a contração, crescimento celular, que pode levar a hipertrofia das células musculares lisas promovendo alterações estruturais vasculares (hipertrofia), a proliferação das células do músculo liso dos vasos, o estímulo de agentes promotores de crescimento e a geração de ânions superóxidos que podem degradar o NO. Outras ações incluem a função macrófagica e da migração, em adição ao estímulo do sistema nervoso autônomo simpático (Simon, 2004; Savoia e Schiffrin, 2007). Além disso, a ECA pode aumentar a degradação de bradicinina e assim promover a diminuição da liberação de NO, o mediador inicial chave da vasodilatação (Mancini et al., 1996, Simon et al, 2004; Savoia e Schiffrin, 2007).

A disfunção da atividade reflexa também está presente na hipertensão pela deficiência do controle reflexo da frequência cardíaca mediada pelos barorreceptores em indivíduos com predisposição genética para hipertensão arterial e envolvimento precoce do sistema nervoso autônomo na gênese da hipertensão arterial. A HA também pode ser acompanhada de síndrome metabólica que engloba alteração da insulina e lípidos e estas reações metabólicas são mediadas pelo sistema nervoso simpático (Irigoyen et al., 2001; Kelly et al., 2004).

Outro mecanismo de disfunção endotelial é o aumento de endotelina-1, que sem a oposição do NO, tende a promover vasoconstrição e proliferação de células musculares lisas vasculares (Tannus-Santos et al., 2000; Lopez et al., 1990).

Observamos que a velocidade de onda de pulso é maior em pacientes com HAR e o tempo para percorrer o trajeto estudado carótida-femoral, menor, indicando uma maior rigidez arterial.

Sabe-se que uma das causas da rigidez estar aumentada, pode ser devido a uma maior calcificação vascular. Os locais de deposição de cálcio incluem o lúmen vascular, a parede ou ambos, e pouca deposição na adventícia.

A aldosterona aumenta a rigidez arterial por causar alterações em quantidade de elastina e densidade de colágeno, um efeito que é prevenido através de eplerenone, o antagonista de aldosterona seletivo (Murray e Calhoun, 2007).

5.4- Implicação futura

A disfunção endotelial envolve vários fatores que influenciam no endotélio, e pode ser causada não apenas pela menor biodisponibilidade de NO, mas também pelo desequilíbrio destes fatores através do predomínio de substâncias vasoconstritoras, em especial a Endotelina-1, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e a ação do sistema nervoso simpático. Sugere-se que estudos futuros possam avaliar a influência destas substâncias vasoativas constritoras, assim como a atividade simpática nos HAR.

6- CONCLUSÃO

Os resultados deste trabalho permitem concluir que:

Pacientes HAR apresentam disfunção vascular venosa, observada pela diminuição da venodilatação (endotélio dependente) caracterizada por redução da complacência de veia dorsal da mão (CVDM) em resposta à administração de acetilcolina, assim como, diminuição da vasodilatação mediada pelo fluxo e NTG (artéria braquial), mensuradas pela técnica da vasodilatação mediada pelo fluxo (VMF).

Pacientes HAR também apresentam rigidez arterial, mediante a técnica da velocidade da onda de pulso (VOP).

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

"[IV Brazilian guidelines in arterial hypertension]." Arq Bras Cardiol.2004; **82** Suppl 4: 7-22.

Aellig WH. A new technique for recording compliance of human hand veins. Br J Clin Pharmacol. 1981;11(3):237-43.

Aellig WH. Methods for studying drug effects on superficial human veins. Methods Find Exp Clin Pharmacol.1985; 7(6):321-4.

Akpononu BE, Mulrow PJ, Hoffman EA. Secondary hypertension: evaluation and treatment. Dis Mon. 1996; **42**(10): 609-722.

Alderman MH, Budner N, Cohen H, Lamport B, Ooi WL. Prevalence of drug resistant hypertension. Hypertension. 1988; **11**(3 Pt 2): II71-5.

Almeida, F. (2003). "Hipertensão Arterial Refratária." Programa de Educação Continuada da SBC. Módulo 1(fasc. 6).

Anderson TJ. Nitric, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. Heart fail Rev. 2003;**8**:71-86.

Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. Hypertension. 1995; **26**:485–490.

Asmar RG, Pannier B, Santoni JPh, Laurent S, London GM, Levy BI, et al. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. Circulation. 1998; **78**:941–950.

Avolio AP, Chen S, Wang R, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*. 1983; **68**:50.

Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, O'Rourke MF. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*. 1985; **71**(2):202-10.

Bane C, Hughes CM, McElroy JC. The impact of depressive symptoms and psychosocial factors on medication adherence in cardiovascular disease. *Patient Educ Couns*. 2006; **60**(2): 187-93.

Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press Monit*. 2000; **5**(5-6): 271-4.

Barboriak JJ, Pinter K, Kornblum ME. Atherosclerosis in aortocoronary vein grafts. *Lancet* 1974;**2**:621-4.

Bassenge E, Munzel T. Consideration of conduit and resistance vessels in regulation of blood flow. *Am J Cardiol*. 1988; **62**(8): 40E-4E.

Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part I-sphygmomanometry: factors common to all techniques. *Bmj*. 2001a;**322**(7292):981-5.

Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. Part II-conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement. *Bmj*. 2001b; **322**(7293): 1043-7.

Benowitz NL, Jacob J. Daily intake of nicotine during cigarette smoking. *Clin*

Pharmacol Ther. 1984;**35**(4): 499-504.

Benowitz NL, Hansson A, Jacob P3rd. Cardiovascular effects of nasal and transdermal nicotine and cigarette smoking. Hypertension. 2002;**39**(6): 1107-12.

Biondi B and Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. Endocrine. 2004; **24**(1): 1-13.

Blacher J, Guerim A, Pannier B, Marchais S, Safar M, Lomdorm G. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation.1999; 2434-9.

Bortolotto LA, Blacher J, Kondo TTakazawa, Safar M. E.Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects:second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. Am JHypertens. 2000; **13**(2):165-71.

Boulanger CM. Secondary endothelial dysfunction: hypertension and heart failure. J Mol Cell Cardiol. 1999; **31**(1): 39-49.

Bravo EL. Phenylpropanolamine and other over-the-counter vasoactive compounds. Hypertension. 1988;**11**(3 Pt 2): 117-10.

Bravo EL. Pheochromocytoma: an approach to antihypertensive management. Ann N Y Acad Sci. 2002; **970**: 1-10.

Brecklin CS, Gopaniuk-Folga A, Kravetz T, Sabah S, Singh A, Arruda JA, et al. Prevalence of hypertension in chronic cocaine users. Am J Hypertens. 1998;**11**(11 Pt 1): 1279-83.

Britton A and McKee M. The relation between alcohol and cardiovascular disease in Eastern Europe: explaining the paradox. J Epidemiol Community Health. 2000; **54**(5): 328-32.

Calhoun DA, Zaman MA, Nishizaka MK. Resistant hypertension. Curr Hypertens Rep. 2002a;**4**(3): 221-8.

Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Circulation. 2008 ;**117**(25): e510-26.

Campese VM, Mitra N, Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? Kidney Int. 2006; **69**(6): 967-73.

Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. Circulation. 2000;**101**(3): 329-35.

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.

Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlof B, Sever OS, Wedel H, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. Hypertension. 2007; **49**(4): 839-45.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JLI Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. Jama. 2003;**289**(19): 2560-72.

Cohen RA, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization. Beyond nitric oxide and cyclic GMP. Circulation. 1995; **92**(11): 3337-49.

Collier J, Vallance P. Biphasic response to acetylcholine in human veins in vivo: the role of the endothelium. Clin Sci (Lond) 1990;78:101-4.

Cooke JP, Dzau VJ. Derangements of the nitric oxide synthase pathway, L-arginine, and cardiovascular diseases. Circulation. 1997;**96**(2): 379-82.

Cooke JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease. Annu Rev Med. 1997; **48**: 489-509.

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.

Curry FE. Modulation of venular microvessel permeability by calcium influx into endothelial cells. Faseb J. 1992;**6**(7): 2456-66.

Cushman WC. Alcohol consumption and hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2001;**3**(3): 166-70.

Cutler JA. High blood pressure and end-organ damage. J Hypertens Suppl. 1996;**14**(6): S3-6.

Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. Circulation. 2007;**115**(10): 1285-95.

De Artinano AA and VL Gonzalez. "Endothelial dysfunction and hypertensive vasoconstriction." Pharmacol Res. 1999; **40**(2): 113-24.

De Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. Curr Opin Lipidol. 2000;**11**(1): 9-23.

Dernellis J, Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism.

Am Heart J. 2002;**143**(4): 718-24.

Domonik B, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. Am J Cardiol. 2002;**90**(suppl)40L-48.

D'Orleans-Juste P, Mitchell JA, Wood EG, Hecker M, Vane JR. Comparison of the release of vasoactive factors from venous and arterial bovine cultured endothelial cells Can. J Physiol Pharmacol. 1992; **70**(5):687-94.

Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives: results from the Health Survey for England 1994. J Hypertens. 1997;**15**(10): 1063-8.

Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. Prog Cardiovasc Dis. 1997; **39**(4): 287-324.

Drexler H, Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease. J Mol Cell Cardiol. 1999; **31**(1): 51-60.

Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, Faul JL, Moreno H, Hoffman BB, Blaschk TF. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2000; **161**(1):187-91.

Dunn RW, Reed TA, Copeland PD, Frye CA. The nitric oxide synthase inhibitor 7-nitroindazole displays enhanced anxiolytic efficacy without tolerance in rats following subchronic administration. Neuropharmacology. 1998; **37**(7):899-904.

Egan B, Panis R, Hinderliter A, Schork N, Julius S. Mechanism of increased alpha adrenergic vasoconstriction in human essential hypertension. J Clin Invest. 1987; **80**(3): 812-7.

El-Atat F, Aneja, A, McFarlane S, Sowers J. Obesity and hypertension Endocrinol Metab Clin North Am. 2003; **32**(4):823-54.

Enseleit F, Luscher TF, Ruschitzka F. Darusentan: a new perspective for treatment of resistant hypertension? Expert Opin Investig Drugs. 2008;**17**(8): 1255-63.

Epstein M, Calhoun DA. The role of Aldosterone in resistant hypertension: implications for pathogenesis and therapy. Current Medicine Group; 2007;**9**:98-105.

Ernst ME, Bergus GR. Noninvasive 24-hour ambulatory blood pressure monitoring: overview of technology and clinical applications. Pharmacotherapy. 2002;**22**(5): 597-612.

Esler MD, Lambert GW, Ferrier C, Kaye DM, Wallin BG, Kalff V, et al. Central nervous system noradrenergic control of sympathetic outflow in normotensive and hypertensive humans. Clin Exp Hypertens. 1995;**17**(1-2): 409-23.

Ferro CJ, Webb DJ. Endothelial dysfunction and hypertension. Drugs. 1997; **53** Suppl 1: 30-41.

Fulton D, Gratton J-P, McCabe T et al. Regulation of endothelial derived nitric oxide production by the protein kinase Akt. Nature 1999; **399**:597-601.

Fung HA. Do nitrates differ? Br J Clin Pharmacol. 1992;**34**:5S-9S.

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.

Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. Am J Hypertens. 2005;**18**(5 Pt 1): 619-26.

Gavras HP. Issues in hypertension: drug tolerability and special populations. Am J Hypertens. 2001;**14**(7 Pt 2): 231S-236S.

Ghiadoni L, Huang Y, Magagna A, Buralli S, Taddei S, Salvetti A. Effect of acute blood pressure reduction on endothelial function in the brachial artery of patients with essential hypertension. J Hypertens. 2001;**19**(3 Pt 2): 547-51.

Ghiadoni L, Versari D, Magagna A, Kardasz I, Plantinga Y, Giannarelli C, et al. Ramipril dose-dependently increases nitric oxide availability in the radial artery of essential hypertension patients. J Hypertens. 2007;**25**(2): 361-6.

Gifford RW Jr. An algorithm for the management of resistant hypertension. Hypertension. 1988;**11**(3 Pt 2): II101-5.

Gifford RW Jr. Resistant hypertension. Introduction and definitions. Hypertension. 1988; **11**(3 Pt 2): II65-6.

Gimbrone MA Jr. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces and atherosclerosis. Thromb Haemost. 1999;**82**(2): 722-6.

Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. Hypertension. 2004; **43**(3): 518-24.

Govers R, Rabelink TJ. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. Am J Physiol Renal Physiol. 2001;**280**(2): F193-206.

Grossmann M, Dobrev D, Himmel HM, Kirch W. Local venous response to N-desethylamiodarone in humans. Clin Pharmacol Ther. 2000; **67**(1):22-31.

Grossmann M, Dobrev D, Siffert W, Kirch W. Heterogeneity in hand veins responses to acetylcholine is not associated with polymorphisms in the G-protein beta3-subunit (C825T) and endothelial nitric oxide synthase (G894T) genes but

with serum low density lipoprotein cholesterol. Pharmacogenetics. 2001; **11**(4):307-16.

Grossman M, Dobrev D, Kirch W. Amiodarone causes endothelium-dependent vasodilatation in human hand veins in vivo. Clin Pharmacol Ther. 1998; **64**:302-311.

Guimaraes JI, Gomes MA, Mion D JR, Nobre F, Mendonca MA, Cruz LL, et al. Standardization of equipments and techniques for exams of ambulatory blood pressure mapping and home blood pressure monitoring. Arq Bras Cardiol. 2003; **80**(2): 225-33.

Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M. Prevalence, awareness, and control of systemic arterial hypertension in the state of Rio Grande do Sul. Arq Bras Cardiol. 2004;**83**(5): 429-33; 424-8.

Haddy FJ. Role of dietary salt in hypertension. Life Sci. 2006 ;**79**(17): 1585-92.

Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, Caces E, Nivet H, Tichet J. The risk of hypertension in men: direct and indirect effects of chronic smoking. J Hypertens. 2002;**20**(2): 187-93.

Hall J, E Jones D, W Kuo JJ, da Silva AA, Tallam A, Liu LS. J. Impact of the obesity epidemic on hypertension and renal disease Curr Hypertens Rep. 2003; **5**(5):386-92.

Hall JE. Mechanisms of abnormal renal sodium handling in obesity hypertension. Am J Hypertens. 1997;**10**(5 Pt 2): 49S-55S.

Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. Am J Hypertens. 2001;**14**(6 Pt 2): 103S-115S.

Hall JE, Summers RL, Brands MW, Keen H, Alonso-Galicia M. Resistance to metabolic actions of insulin and its role in hypertension. *Am J Hypertens*. 1994;**7**(8): 772-88.

Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction. *J Clin Invest*. 1997; 100(9): 2153-2157.

Hishikawa K, Nakaki T, Suzuki H, Kato R, Saruta T. Role of L-arginine-nitric oxide pathway in hypertension. *J Hypertens*. 1993;**11**(6): 639-45.

Horwitz RI, Horwitz SM. Adherence to treatment and health outcomes. *Arch Intern Med*. 1993;**153**(16): 1863-8.

Ignarro LJ. Regulation of cytosolic guanylyl cyclase by porphyrins and metalloporphyrins. *Adv Pharmacol*. 1994;**26**: 35-65.

Irigoyen MC, Consolim-Colombo FM, Krieger EM. Controle cardiovascular: regulação reflexa e papel do sistema nervoso simpático. *Ver Brás Hipertens*. 2001; **8**(1):55-62.

Izzard AS, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Heagerty AM. Small artery structure and hypertension: adaptive changes and target organ damage. *J Hypertens*. 2005; **23**(2):247-50.

Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *Jama*. 1996;**275**(20): 1571-6.

Kannel WB. Hypertension as a risk factor for cardiac events--epidemiologic results of long-term studies. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;**21**(2): S27-37.

Kannel WB, Brand N, Skinner JJ Jr, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Ann Intern Med*. 1967; **67**(1):48-59.

Kaplan NM. Resistant hypertension: what to do after trying 'the usual'. *Geriatrics*. 1995; **50**(5): 24-5, 29-30; 33 passim.

Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens*. 2005;**23**(8): 1441-4.

Kelly F, Harris MS, Karen AM. Interactions Between Autonomic Nervous System Activity and Endothelial Function: A Model for the Development of Cardiovascular Disease. 2004; **66**:153-164.

Kloner RA, Textor SC, Tavel ME. Renovascular hypertension: problems in evaluation and management. *Chest*. 2002;**121**(3): 964-8.

Knowles RG, Merrett M, Salter M, Moncada S. Differential induction of brain, lung and liver nitric oxide synthase by endotoxin in the rat. *Biochem J*. 1990; **270**(3): 833-6.

Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;**88**(11): 4651-5.

Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens*. 2007;**25**(4): 891-4.

Lange RA, Cigarroa RG, Flores ED, McBride W, Kim AS, Wells PJ, et al. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. *Ann Intern Med*. 1990;**12**(12): 897-903.

Laragh J. Laragh's lessons in pathophysiology and clinical pearls for treating hypertension. *Am J Hypertens*. 2001;**14**(6 Pt 1): 491-503.

Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Et al. H.Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; **27**(21):2588-605.

Laurindo FRM LP, Pileegi S. Endotélio: Funções normais e papel na aterosclerose. SOCESP cardiologia. Atualização e reciclagem. Atheneu editora;1994. p. 245-254.

Leshem S, Cohen-Lulav H, Di-Castro N, Tabenkin H, Steinmetz D. The frequency and causes of resistant hypertension in primary care practices in the community as compared to those in the district advisory clinic for hypertension. Harefuah. 2002;**141**(8): 673-6, 764.

Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med. 2003;**139**(2): 137-47.

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002;**360**(9349): 1903-13.

Li J, Zhao SP, Li XP, Zhuo QC, Gao M, Lu SK. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. Int J Cardiol. 1997; **61**: 165-9.

Lindop GBM. The effects of hypertension on the structure of human resistance vessel, in the textbook of hypertension. Swales JD (editor). Oxford:Blackwell Scientific. 1994. 663-9.

Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. J Hypertens. 2001;**19**(12): 2271-7.

Lopez JA, Armstrong ML, Piegors DJ, Heistad DD. Vascular responses to endothelin-1 in atherosclerosis primates. Atherosclerosis. 1990; **10**:1113-8.

Loscalzo J. Antiplatelet and antithrombotic effects of organic nitrates. *Am J Cardiol.* 1992;70:18B-22B.

Lubianca JN, Faccin CS, Fuchs FD. Oral contraceptives: a risk factor for uncontrolled blood pressure among hypertensive women. *Contraception.* 2003;67(1): 19-24.

Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens.* 1998;16(12 Pt 2): 1871-8.

Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol.* 1997;20(11 Suppl 2): II-3-10.

Luz PL, Laurindo FRM: Chagas ACP. Endotélio e doenças cardiovasculares. São Paulo. Atheneu Editora; 2003, p 17-19.

Mahmud A, Mahgoub M, Hall M, Feely J. Does aldosterone-to-renin ratio predict the antihypertensive effect of the aldosterone antagonist spironolactone? *Am J Hypertens.* 2005;18(12 Pt 1): 1631-5.

Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O Neil BJ, Pucillo AL, Carere RG, et al. A inibição da Enzima de Conversão da Angiotensina com Quinapril Melhora a Disfunção Endotelial Vasomotora em Pacientes com Doença Arterial Coronariana. American Heart Association Inc. 1996; 94(3):258-65.

Marques ACPR, Ribeiro M. Abuso e Dependência de Álcool. *In: Laranjeira R. et al.* (coord). Usuários de substâncias psicoativas: abordagem, diagnóstico e tratamento. São Paulo: CREMESP/AMB, 2002.

Materson BJ, Reda D, Freis ED, Henderson WG. Cigarette smoking interferes with treatment of hypertension. Arch Intern Med. 1988;**148**(10): 2116-9.

Matos AC, Ladeia AM. Assessment of cardiovascular risk factors in a rural community in the Brazilian state of Bahia. Arq Bras Cardiol. 2003;**81**(3):291-302.

Matsui D, Hermann C, Klein J, Berkovitch M, Olivieri N, Koren G. Critical comparison of novel and existing methods of compliance assessment during a clinical trial of an oral iron chelator. J Clin Pharmacol. 1994;**34**(9): 944-9.

McVeigh GE, Allen PB, Morgan DR, Hanratty CG, Silke B. Nitric oxide modulation of blood vessel tone identified by arterial waveform analysis Clin Sci (Lond). 2001;**100**(4):387-93

Messerli FH, Ventura HO, Amodeo C. Osler's maneuver and pseudohypertension. N Engl J Med. 1985 ;**312**(24): 1548-51.

Michel T. Nitric oxide synthetases: which, where, how, and why. J Clin Invest 1997; 100:2146-2152.

Minino AM, Arias E, Kochanek KD, Murphy SL, Smith BL. Deaths: final data for 2000. Natl Vital Stat Rep. 2002;**50**(15): 1-119.

Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. J Mol Cell Cardiol. 1999; **31**(1): 61-74.

Moncada S. Nitric oxide in the vasculature: physiology and pathophysiology. Ann N Y Acad Sci. 1997; **811**: 60-7; discussion 7-9.

Moncada S, Higgs EA. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. Faseb J. 1995; **9**: 1319-30.

Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;**43**(2): 109-42.

Moreno HJr, Chalon S, Urae A, Tangphao O, Abiose AK, Hoffman BB, et al. Endothelial dysfunction in human hand veins is rapidly reversible after smoking cessation. *Am J Physiol.* 1998;**275**(3 Pt 2): H1040-5.

Moroi M, Zhang L, Yasuda T, Virmani R, Gold HK, Fishman MC, et al. Interaction of genetic deficiency of endothelial nitric oxide, gender, and pregnancy in vascular response to injury in mice. *J Clin Invest.* 1998;101(6):1225-32.

Mosso L, Carvajal C, Gonzales A, Barraza A, Avila F, Montero J, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension.* 2003; **42**:161-5.

Murad F. Cyclic GMP: synthesis, metabolism, and function. Introduction and some historical comments. *Adv Pharmacol.* 1994; **26**: 1-5.

Nachev C, Collier JG, Robinson, BF. Simplified method for measuring compliance of superficial veins.. *Cardiovasc Res.* 1971; (5):147-56.

Nakashima M, Mombouli JV, Taylor AA, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization caused by bradykinin in human coronary arteries. *J Clin Invest.* 1993;**92**(6): 2867-71.

Narkiewicz K. Diagnosis and management of hypertension in obesity. The international for the Study of Obesity. *Obesity Reviews.* 2005; **7**:155-62.

Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2003; **16**(11 Pt 1.): 925-30.

O'Brien E, Beevers G, Lip GY. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part III-automated sphygmomanometry: ambulatory blood pressure measurement. *Bmj*. 2001a;**322**(7294): 1110-4.

O'Brien E, Beevers G, Lip GY. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. Part IV-automated sphygmomanometry: self blood pressure measurement. *Bmj*. 2001b;**322**(7295): 1167-70.

Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolaemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest*. 1993; 91:2546-51.

Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension*. 2006;**47**(3): 345-51.

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, JR. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999; **340**(1): 14-22.

Oparil S. Are there meaningful differences in blood pressure control with current antihypertensive agents? *Am J Hypertens*. 2002;**15**(1 Pt 2): 14S-21S.

Pacak K, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, Chen CC, Whatley M, Goldstein DS. Diagnostic localization of pheochromocytoma: the coming of age of positron emission tomography. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;**970**: 170-6.

Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987 ;**327**(6122): 524-6.

Panza JA. Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin Cardiol*.

1997;**20**(11 Suppl 2): II-26-33.

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**: 22-7.

Panza JA, Quyyumi AA, Callahan TS, Epstein SE. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. J Am Coll Cardiol 1993;**21**:1145-51.

Parati G, Di Rienzo M, Ulian L, Santucci C, Girard A, Elghozi JL, et al. Clinical relevance blood pressure variability. J Hypertens Suppl. 1998; **16**(3): S25-33.

Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Mechanisms and treatment of resistant hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2008a;**10**(3): 239-44.

Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. Arch Intern Med. 1993;**153**(4): 477-84.

Pringle E, Phillips C, Thijs L, Davidson C, Staessen JA, de Leeuw PW. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. J Hypertens. 2003; **21**(12):2251-7.

Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA. Prevalence and trends of prehypertension and hypertension in United States: National Health and Nutrition Examination Surveys 1976 to 2000. Med Sci Monit. 2005;**11**(9): CR403-9.

Raddino R, Scarabelli TM, Ferrari R, Portera C, Sarasso L, Fappani A, et al. [Right ventricular heart failure in hyperthyroidism]. Minerva Cardioangiol. 2001;**49**(5): 335-41.

Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*. 2005; **45**(1):9-14.

Rand CS. Measuring adherence with therapy for chronic diseases: implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1993;**72**(10): 68D-74D.

Rayner BL. Screening and diagnosis of primary aldosteronism. *Cardiovasc J S Afr*. 2002;**13**(4): 166-70.

Rees DD, Palmer RN, Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989; **86**:3375-3378.

Rocchini AP. Obesity hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;**15**(2 Pt 2):50S-52S.

Rossi GP, Seccia TM, Nussdorfer GG. Reciprocal regulation of endothelium-1 and nitric oxide: relevance in the physiology and pathology of the cardiovascular system. *International Review of Cytology*. 2001; **209**:241-272.

Rubira MC, Consolim-Colombo FM. Venous or arterial endothelium evaluation for early cardiovascular dysfunction in hypertension patients? *J Clin Hypertension*. 2007;**9**(11) 1-8.

Sabha M, Tanus-Santos JE, Toledo JC, Cittadino M, Rocha JC, Moreno H Jr. Transdermal nicotine mimics the smoking-induced endothelial dysfunction. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;**68**(2): 167-74.

Savoia C, Schiffrin EL. Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Clin Sci (Lond)*. 2007; **112**:375-84.

Scherrer U, Dartori U. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation*. 1997;**41**:104-14.

Schulte K, Laber L, Meyer-Sabellek E, Distler WA, Gotzen AR. Specific alpha-adrenoceptor-mediated vasoconstriction in human veins and interaction with the calcium entry blockers nifedipine and diltiazem. *J Hypertens Suppl*. 1985;**3**(3):S239-41.

Shiojima I, Walsh K. Role of Akt signaling in vascular homeostasis and angiogenesis. *Circ Res*. 2002;**90**:1243-1250.

Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are neglected, underdiagnosed, and undertreated. *Am J Hypertens*. 1997;**10**(12 Pt 1):1319-25.

Simionescu M, Simionescu N. Functions of the endothelial cell surface. *Annu Rev Physiol*. 1986;**48**: 279-93.

Simon G. Pathogenesis of structural vascular changes in hypertension. *J Hypertens*. 2004;**22**:3-10.

Sinoway LI, Hendrickson C, Davidson WR Jr, Prophet S, Zelis R. Characteristics of flow-mediated brachial artery vasodilation in human subjects. *Circ Res*. 1989;**64**(1): 32-42.

Smith ML, Niedermaier ON, Hardy SM, Decker MJ, Strohl KP. Role of hypoxemia in sleep apnea-induced sympathoexcitation. *J Auton Nerv Syst*. 1996;**56**(3): 184-90.

Sousa MG, Yugar-Toledo J, Moreno H. Hemodinâmica e física da circulação – Novos conceitos. *Rev Bras Clín Terap.* 2001; **27**(4).

Souza-Barbosa LA, Ferreira-Melo SE, Ubaid-Girioli S, Arantes Nogueira E, Yugar-Toledo, JC, Moreno H Jr. Endothelial vascular function in hypertensive patients after renin-angiotensin system blockade. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; **8**(11):803-9; quiz 810-1.

Stewart AD, Jiang B, Millasseau SC, Ritter JM, Chowienczyk P J. Acute reduction of blood pressure by nitroglycerin does not normalize large artery stiffness in essential hypertension. *Hypertension.* 2006; **48**(3):404-10.

Stroes ESG, Kastelein JJ, Cosentino F. Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in hypercholesterolemia. *J Clin Invest.* 1997; **99**:41-6.

Stowasser M, Gordon RD, Rutherford JC, Nikwan NZ, Daunt N, Slater GJ, et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2001; **2**(3): 156-69.

Tamimi, N.A. Resistant hypertension: a methodological approach to diagnosis and treatment. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2007. **18**(3): p. 337-45.

Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension.* 2002; **39**(5): 982-8.

Tanus-Santos JE, Toledo JC, Cittadino M, Sabha M, Rocha JC, Moreno H Jr. Cardiovascular effects of transdermal nicotine in mildly hypertensive smokers. *Am J Hypertens.* 2001; **14**(7 Pt 1): 610-4.

Tanus-Santos JE, Gordo WM, Francisco-DoPrado J, Sampaio RC, Moreno H. Endothelin-1 attenuates bradykinin-induced hypotension in rats. *Eur J Pharmacol.* 2000; **397**(2-3):367-71.

Taylor DW, Sackett DL, Haynes RB, Johnson AL, Gibson ES, Roberts RS. Compliance with antihypertensive drug therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 1978;**304**: 390-403.

Thadhani R, Camargo CAJr, Stampfer MJ, Curhan GC, Willett WC, Rimm EB. Prospective study of moderate alcohol consumption and risk of hypertension in young women. *Arch Intern Med.* 2002;**162**(5): 569-74.

Vallance P, Collier J, Moncada. S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet.* 1989; **2**: 997-1000.

Vallance P, Collier J Moncada S. Nitric oxide synthesised from L-arginine mediates endothelium dependent dilatation in human veins in vivo. *Cardiovasc Res.* 1989; **23**(12):1053-7.

Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med.* 1990;**323**(1): 27-36.

Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1996;**14**(5): p. S83-93.

Virdis A, Ghiadoni L, Versari D, Giannarelli C, Salvetti A, Taddei S. Endothelial function assessment in complicated hypertension. *Curr Pharm Dês.* 2008; **14**(18):1761-70

Vogel RA. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review. *Clin Cardiol.* 1997;**20**(5): 426-32.

Walpola PL, Gotlieb AI, Cybulsky MI, Langille BL. Expression of ICAM-1 and

VCAM-1 and monocyte adherence in arteries exposed to altered shear stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; **15**(1): 2-10.

Walters WA, Shields L. Venous distensibility during the menstrual cycle. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;**84**:697-700.

Walther MM. New therapeutic and surgical approaches for sporadic and hereditary pheochromocytoma. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;**970**: 41-53.

Willians MR, Westerman RA, Kingwell BA, Paige J, Blombery PA, Sudhir K, Komesaroff PA. Variations in endothelial function and arterial compliance during the menstrual cycle. *L Clin Endocrinol Metab.* 2001;**86**:5389-95.

Wolz, M Cutler, J. Roccella, E. J. Rohde, F. Thom, T. Burt, V. Statement from the National High Blood Pressure Education Program: prevalence of hypertension. *Am J Hypertens.* 2000; (1PT1):103-4.

Wu KK. Endothelial prostaglandin and nitric oxide synthesis in atherogenesis and thrombosis. *J Formos Med Assoc.* 1996;**95**(9): 661-6.

Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med.* 1996;**47**: 315-31.

Yakovlevitch M, Black HR. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med.* 1991; **151**(9): 1786-92.

Young WFJr. Primary aldosteronism: management issues. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;**970**: 61-76.

Yugar-Toledo JC, Tanus-Santos JE, Sabha M, Sousa MG, Cittadino M, Tacito LH, et al. Uncontrolled hypertension, uncompensated type II diabetes, and smoking have different patterns of vascular dysfunction. *Chest.* 2004;**125**(3): 823-30.

Yugar-Toledo JC, Ferreira-Melo SE, Sabha M, Nogueira EA, Coelho OR, Consolin Colombo F, et al. Blood pressure circadian rhythm and endothelial function in heavy smokers: acute effects of transdermal nicotine. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005;**7**(12): 721-8.

Yugar-Toledo JC, Bonalume Tacito LH, Ferreira-Melo SE, Sousa W, Consolin-Colombo F, Irigoyen MC, et al. Low-renin (volume dependent) mild-hypertensive patients have impaired flow-mediated and glyceryl-trinitrate stimulated vascular reactivity. *Circ J*. 2005;**69**(11): 1380-5.

Zatz R, Baylis C. Chronic nitric oxide inhibition model six years on. *Hypertension*. 1998; **32**(6): 958-64.

Zieman S, J.Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; **25**(5):932-43.

Zuschke CA, Pettyjohn FS. Pseudohypertension. *South Med J*. 1995; **88**(12) : 1185-90.

Zweifler AJ, Shahab ST. Pseudohypertension: a new assessment. *J Hypertens*. 1993;**11**(1): 1-6.

8- ANEXOS



CEP, 26/09/06.

(PARECER PROJETO: Nº 315/2001)

PARECER

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “AVALIAÇÃO FUNCIONAL DO ENDOTÉLIO E CORRELAÇÃO COM FATORES GENÉTICOS ENVOLVIDOS NA GÊNESE DA HIPERTENSÃO RESISTENTE”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Heitor Moreno Júnior

II - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP tomou ciência e aprovou o Adendo que acrescenta o projeto intitulado: “AVALIAÇÃO FUNCIONAL DO ENDOTÉLIO VENOSO EM PACIENTES COM HIPERTENSÃO ARTERIAL REFRATÁRIA” sob responsabilidade da aluna Leoní Adriana de Souza Barbosa, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, referente ao protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 26 de setembro de 2006.


Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas – SP

FONE (019) 3788-8936
FAX (019) 3788-7187
cep@fcm.unicamp.br

**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA
PESQUISA COM SERES HUMANOS**

Nome do projeto: *Avaliação funcional do endotélio venoso e arterial em
pacientes com hipertensão arterial refratária*

Responsável pela condução das pesquisas: Leoní Adriana de Souza

Nome do paciente:

CPF

RG

nº HC

Responsável Legal do paciente:

CPF

RG

Grau de parentesco

Endereço:

Prova documental:

Local

Data ____/____/____

CARTA DOS DIREITOS DO VOLUNTÁRIO EM PESQUISA MÉDICA

Os indivíduos que participam da pesquisa médica adquirem certos direitos. Esses direitos incluem:

a) Informações e explicações a respeito:

- Dos procedimentos, aparelhos e drogas a serem utilizados;
- Da natureza e proposta da pesquisa;
- De possíveis desconfortos e riscos que possam possivelmente ocorrer ou estarem sujeitos;
- De possíveis benefícios advindos da pesquisa;
- De outras alternativas de tratamento que possam lhe ser vantajosas;
- Da evolução da pesquisa e dos resultados referentes a si próprio;

b) Encaminhamento a tratamento médico, caso complicações ocorram;

c) Fazer questões a respeito dos experimentos ou procedimentos envolvidos;

d) Ser instruído de que o consentimento para participar do estudo pode ser retirado a qualquer momento, inclusive sem justificativas, sem prejuízo do tratamento/seguimento do voluntário por parte da instituição de saúde;

e) Receber uma cópia deste consentimento datada e assinada pelo pesquisador seus auxiliares autorizados para tal;

f) Consentir ou não em participar do estudo sem qualquer coerção ou outro tipo de influência por parte de elementos envolvidos na pesquisa.

Assinatura do voluntário

Data

Assinatura do investigador ou testemunha

Data

CONSENTIMENTO INFORMADO

Você está convidado a participar de um estudo sobre as alterações que podem ocorrer nos vasos sanguíneos das pessoas que tem pressão alta (hipertensão arterial grave, chamada de hipertensão resistente ou refratária). Nós estudaremos as causas que podem estar relacionadas com a hipertensão arterial grave, através de testes (exames) que verificam a função dos vasos sanguíneos, como o exame chamado **veia dorsal da mão e a vasodilatação mediada pelo fluxo**.

A veia dorsal da mão é um exame realizado numa veia da parte de cima da mão. Durante o período deste exame, você ficará deitado no leito por um período de 3 horas, com um dos braços confortavelmente apoiado em um suporte de espuma. Uma agulha será colocada em uma veia de suas mãos, onde será administrado soro fisiológico, durante 30 minutos. Será colocado nesta mesma veia um suporte (tripé) com um pino metálico, que estará ligado a um aparelho que detectará qualquer movimento desta veia. Serão lentamente administrados medicamentos, extremamente diluídos por esta mesma veia, cuja função será verificar como sua veia estará dilatando e contraindo. Ocorrendo qualquer manifestação de alergia às medicações ou qualquer outro efeito indesejável, o teste será interrompido imediatamente e o paciente dispensado do estudo.

A vasodilatação mediada pelo fluxo, que é um exame de ultrassonografia da artéria do braço. O paciente ficará deitado e vai ser colocado um aparelho de pressão no braço, que ficará cheio de ar durante 5 minutos e depois será esvaziado. Durante o período em que o aparelho de pressão estiver cheio de ar, poderá ocorrer formigamento no braço que voltará ao normal assim que esvaziar o aparelho. Este estímulo é necessário para ver se a artéria dilata bem ou não. Se ela dilatar, é uma resposta normal. Se não dilatar, significa que está com problemas. Será também realizado o mesmo teste de dilatação usando um comprimido de nitroglicerina embaixo da língua. Alguns pacientes podem

apresentar dor-de-cabeça após o uso de nitroglicerina, mas este efeito melhora em uma hora.

Enquanto participando deste estudo, você não deve tomar parte em outro projeto de pesquisa sem a aprovação dos pesquisadores envolvidos nos estudos. Isso visa protegê-lo de possíveis problemas para sua saúde como por exemplo, reações desagradáveis por estar usando medicamentos diferentes, ao mesmo tempo, em 2 pesquisas.

O estudo será realizado em ambiente de ambulatório hospitalar. (HC UNICAMP).

Se você decidir participar no estudo, o Prof. Dr. Heitor Moreno Jr. ou outros médicos da equipe descreverão detalhadamente o estudo a você.

Se você é mulher em idade reprodutiva, tem que estar usando método anticoncepcional (pílula ou DIU) por pelo menos 3 meses antes do estudo ou ter sido submetida à cirurgia de esterilização. Isto é, para que se tenha certeza de que você não está grávida e não ficará grávida durante todo o estudo. Você deve também estar ciente de que mesmo o mais efetivo dos métodos anticoncepcionais tem um pequeno risco de permitir a gravidez. Enquanto participando deste estudo, você não deve tomar parte em outro projeto de pesquisa sem a aprovação dos pesquisadores envolvidos nos estudos.

Este estudo poderá nos ajudar a compreender se as alterações nas veias e artérias têm relação com a pressão alta.

NÓS NÃO PODEMOS E NÃO GARANTIREMOS QUE VOCÊ RECEBERÁ QUALQUER BENEFÍCIO DIRETO DESTE ESTUDO.

Qualquer dado que possa ser publicado posteriormente em revistas científicas, não revelará a sua identidade, entretanto, órgãos governamentais ligados à saúde podem solicitar informações a respeito da pesquisa e da identidade dos voluntários envolvidos nela.

Qualquer questão a respeito do estudo ou de sua saúde deve ser dirigida ao Prof. Dr Heitor Moreno Júnior (fone: 19 3256 5801) ou Leoní Adriana de Souza (fone: 19 3296-2980)

Se você tiver algum problema com esta pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (fone: 19 3521-8936) para eventuais denúncias.

Todos os tipos de tratamento ou diagnóstico médico, experimentais ou não, envolvem algum risco de prejuízo à saúde. O estudo será realizado em ambiente ambulatorial do HC-UNICAMP, portanto com os recursos disponíveis para atendimento de possíveis emergências. Apesar de todas as precauções, complicações podem ocorrer decorrentes de sua participação no estudo. Nesse caso, você será encaminhado para assistência médica.

A duração prevista do estudo será de 24 meses.

A SUA ASSINATURA, EM CADA PÁGINA DESTE DOCUMENTO, SIGNIFICA QUE: VOCÊ LEU E ENTENDEU AS INFORMAÇÕES ACIMA; VOCÊ DISCUTIU O ESTUDO COM O INVESTIGADOR PRINCIPAL E/OU SUA EQUIPE; VOCÊ DECIDIU PARTICIPAR DO ESTUDO COM BASE NAS INFORMAÇÕES FORNECIDAS; UMA CÓPIA DESTE CONSENTIMENTO FOI DADA A VOCÊ.

Assinatura do voluntário

Data

Assinatura do investigador ou testemunha

Data

**Doses de fenilefrina utilizadas no protocolo de complacência
de uma veia do dorso da mão**

FENILEFRINA

FRASCO 2%

	STOCK	S. FISIOL.	ng/ml	ng/min	Seqüência de infusão
AP	0.5 ml/STOCK	19.5 ml	500000		
EP	0.1 AP + 0.9 S. FISIOL.	19 ml	2500	750	6
MP	0,1 EP + 0,9 S. FISIOL.	19 ml			
LP	0,1 EP + 0,9 S.FISIOL.	9 ml			
JP	0.3 EP + 0.7 S. FISIOL.	9 ml	75	25	1
IP	0.6 EP + 0.4 S. FISIOL.	9 ml	150	50	2
HP	1.2 EP + 0.8 S. FISIOL.	8 ml	300	100	3
GP	2.4 EP + 0.6 S. FISIOL.	7 ml	600	200	4
FP	5 EP	5 ml	1250	416.6	5
EP	0,1 AP + 0,9 S. FISIOL.	19 ml	2500	750	6
DP	0.2 AP + 0.8 S. FISIOL.	19 ml	5000	1666.6	7
CP	0.4 AP + 0.6 S. FISIOL.	19 ml	10000	3333.3	8
BP	1 AP	19 ml	25000	8333.3	9

Concentração de fenilefrina diluída nas concentrações de acetilcolina e nitroprussiato de sódio para manter o estado de venoconstrição (VC70)

DILUIÇÃO	ng/ml	ml/DILUIÇÃO	ACh/ml e NPS/ml
JP	75	0.25 EP	7 ml
IP	150	0.5 EP	7
HP	300	1.0 EP	7
INTERM	450	1.5 EP	7
GP	600	1.0 DP	7
INTERM	925	1.5 DP	7
FP	1250	1.0 CP	7
INTERM	1850	1.5 CP	7
EP	2500	0.8 BP	7
INTERM	3750	1.2 BP	7
DP	5000	1.6 BP	7
INTERM	7500	2.4 BP	7
CP	10000	3.2 BP	7
INTERM	18750	0.3 AP	7
BP	25000	0.4 AP	7

**Doses de acetilcolina utilizadas no protocolo de complacência
de uma veia do dorso da mão**

Acetilcolina

Frasco 3 mg - 150 mg - 50 ml SF - 100 mg - 33 ml SF

	Stock	Soro fisiol.	ng/ml	ng/min	Seqüência infusão
MAE	3mg	10	300.000		
ACH A	0.4 ml/mãe+0.6 ml S. Fisiol.	9	12.000	3600	7
ACH B	0.2 ml/mãe+0.8 ml S. Fisiol.	9	6.000	1800	6
ACH C	2.0 ml A	8	2.400	720	5
ACH D	2.0 ml B	8	1.200	360	4
ACH E	0.2 ml B+0.8 ml S. Fisiol.	9	120	36	3
ACH F	1.0 ml E	9	12	3.6	2
ACH G	1.0 ml F	9	1.2	0.36	1
ACH H	1.0 ml G	9	0.12	0.036	

OBS: Deixar o volume final de todas as diluições em 7,0 ml.

Doses de nitroprussiato de sódio utilizadas no protocolo
de complacência de uma veia do dorso da mão

NITROPRUSSIATO DE SÓDIO

FRASCO 100 mg - 4ml SF

	STOCK	SORO GLICO.	ng/ml	ng/min	Seqüência infusão
MÃE	100 mg	4 ml	25mg/ml		
NPSA	0.1 ml/mãe+0.9 S. GLIC.	19	125000	39625	5
NPSB	1 ml/ A	19	6250	1981.2	4
NPSC	0.5 ml/A+0.5 S. GLIC.	19	3125	990.6	3
NPSD	0.25 ml/A+0.75 S. GLIC.	19	1562.5	495.3	2
NPSE	2 ml/D	18	156.2	49.5	1

OBS: Deixar o volume final de todas as diluições em 7,0 ml.