

História da Pressão Arterial

O conceito de pressão arterial é relativamente recente, datando do século XIX, embora o início da análise da onda de pulso se dilua na noite dos tempos. A percepção da importância deste simples sinal vital foi reconhecida quer no antigo Egito, quer China, fazendo parte do fluxo diagnóstico das suas medicinas milenares.

A descrição do vaso foi mais recente, sendo pela primeira vez referido na Grécia por Hipócrates (460-377 a.C.) e Aristóteles (384-322 a.C.) e tendo sido posteriormente em Roma, por Cláudio Galeno (131-201). Estes autores referiram-se aos vasos e ao coração, mas o papel que lhes atribuíam em nada se assemelhava aquele que nos nossos dias pensamos que eles desempenham.

No século XVI, Andreas Vesalius (1514—1564), na sua obra *De Humani Corporis Fabrica*, referiu-se igualmente aos vasos; contudo, foi o anatomista italiano Fabricius, que no século XVII, ao estudar as válvulas nas veias dos membros inferiores, considerou que a função destas fosse a condução de sangue.

Tinha sido descrito um componente, mas o todo só foi compreendido em 1628, quando William Harvey (1578-1657), no seu trabalho *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*, conceptualizou o modelo global da circulação, atribuindo ao coração a função de bomba e ao vaso a de condutor.

O modelo teorizado apresentava-se incompleto, faltava o componente de ligação da veia à artéria – o capilar. A principal dificuldade resulta do seu tamanho ser infinitamente mais pequeno que o dos outros, e só será descrito por Marcelo Malpighi (1628 - 1694) na sua observação do glomérulo renal.

O modelo completo é puramente mecanicista. Os vasos são encarados de uma forma simplista. São, apenas, tubos que levam e trazem sangue – a sua única função é condutora.

A avaliação da pressão arterial só foi realizada no século XVIII (1732-33), por Stephen Hales (1677 – 1761)¹, que no cavalo e de uma forma artesanal, utilizando tubos de vidro mediu a altura a que se elevava o sangue.

A história da hipertensão foi iniciada, pela descrição de lesões em órgãos-avlos. Em 1827, Richard Bright (1789–1858)², publicou um estudo sobre doença renal, onde referiu as alterações cardíacas observadas naqueles doentes. Estas alterações foram objecto de novo relato por Gull e Suttom (1872), em doentes falecidos de glomerulonefrite, tendo sido denominadas de *fibrose arterio-capilar*.

Os médicos do século XIX – Bright. Poiseuille, Faivre. Marey, Mahomed, Broabent, Mackenzie e outros – descreviam a pressão arterial em termos de valor médio e flutuação em torno deste ponto^{3,4}, sendo a hipertensão arterial diagnosticada com base na dureza (a estimativa da

pressão arterial média era baseada na palpação), amplitude do e contorno do pulso (presença de pico sistólico atrasado sem onda diastólica).

Frederick Akbar Mahomed, na sua curta vida como médico (1872 – 1884), estabeleceu os fundamentos da análise da onda de pulso, baseado em esfignogramas, onde esta de forma pouco precisa era avaliada, sendo calculada a pressão arterial de forma indirecta. Descreveu a onda de pulso radial normal e carotídeo, e mostrou a diferença entre elas⁵, no indivíduo normal e no doente hipertenso. Relatou o efeito do envelhecimento a nível arterial e as alterações por ele provocadas na onda de pulso⁶, tendo estas alterações servido para o racional dos estudos de sobrevivência das companhias de seguro realizados na última metade do século XIX⁷.

Embora Mahomed seja o primeiro a reconhecer a diferença entre as ondas de pulso em artérias centrais ou periféricas, a explicação deste fenómeno – em termos de onda de reflexão – só foi apresentado por McDonald⁸, muito mais tarde, ao validar, com o seu colega J.R.Womersley, o conceito de linearidade na árvore arterial⁹.

Quer o equipamento utilizado por Mahomed, quer o esfignograma de Dudgeon utilizado por Sir James MacKenzie eram aparelhos mecânicos que apresentavam muitos artefactos na leitura.

Em 1886, ao apresentar em Turim o esfignomanómetro de braçadeira insuflável, Riva-Rocci deu um grande salto qualitativo, pois proporcionou uma forma indirecta, fácil de executar e reprodutível de avaliar a pressão arterial, que se manteve até aos nossos dias.

Esta evolução se, por um lado, permitiu aumentar a precisão e a reprodutibilidade da medição de pressão arterial, por outro lado, reduziu a análise do perfil da onda de pulso à determinação de dois valores: os limites superior e inferior da pressão arterial.

A possibilidade de avaliar periféricamente a pressão arterial, não implicou que o conceito enunciado por Mahomed fosse imediatamente aplicado. Assim, ainda no século passado, o Elycio de Moura opinou que: “cada homem tem a tensão arterial de que precisa”¹⁰. A importância mórbida da pressão arterial só foi reconhecida em 1959, com a publicação do *Build and Blood Pressure Study*, pela Sociedade Americana de Actuários¹¹, onde ficou demonstrado que os indivíduos hipertensos viviam menos que os normotensos.

Neste intervalo de tempo, foram descritas múltiplas alterações em órgãos-alvos:

Gunn – 1898-99 – Identificaram-se os sinais retinianos das arteriopatas;

Marchand – 1904 – Cria a palavra arteriosclerose, a partir da sua descrição da estrutura da placa de ateroma;

Janeway – 1913 – Definiu a “Doença Cardiovascular Hipertensiva”;

Volhard e Fahr – 1914 – Descrevem as fases malignas e benignas da hipertensão;

Paullim – 1926 – JAMA – Descreve as consequências últimas da

hipertensão essencial;

Clawson – Num ensaio sobre cerca de mil casos de “esclerose coronária”, no qual foi alargado o âmbito além do previsto, revela que 62% de uma série de quase 10.000 falecidos de causas cardíacas tinham sido hipertensos;

Keith, Wagener e Barker – Estabeleceram os graus retinianos de gravidade de hipertensão arterial.

Os sintomas e sinais de doença oclusiva arterial, a nível da carótida, foram descritos inicialmente por C. Miller Fisher em 1951¹².

A perspectiva clinico-epidemiológica da hipertensão arterial foi primeiro facultada por Bechgaard (1946), através do seu estudo de acompanhamento de doentes individuais e, finalmente, com o estudo de Framingham, iniciado em 1949 e publicado em 1970, no qual foi demonstrado que os hipertensos têm mais morbidade e mortalidade que os normotensos:

Mortalidade geral: duas vezes mais frequente;

Mortalidade cardiovascular: três vezes mais frequente;

Acidente Vascular Cerebral: sete vezes mais frequente;

Insuficiência Cardíaca: quatro vezes mais frequente;

Doença Coronária: três vezes mais frequente;

Arteriopatia dos Membros Inferiores: duas vezes mais frequente.

A medição da pressão arterial é, sem dúvida, o componente mais importante no exame clínico do doente hipertenso, tendo sido introduzida em 1904, por intermédio de uma publicação de 300 páginas de Theodore Janeway¹³, onde a metodologia da avaliação era abordada detalhadamente. Embora a metodologia da medição date do início do século XX, trabalhos publicados recentemente por McKay¹⁴ demonstraram que dos médicos inquiridos nenhum seguia as normas da Associação Americana de Hipertensão para a sua avaliação.

A pressão arterial é uma variável com ritmo circadiano, pelo que a determinação de um único valor poderá não ser representativo dos valores tensionais de um indivíduo, tendo nos últimos 10 anos sido aumentada substancialmente a utilização da automedicação e da medição ambulatória da pressão arterial.

Estas metodologias de medição, inicialmente apenas utilizadas para investigação, têm vindo a modificar, de modo radical, a abordagem do doente hipertenso, permitindo o diagnóstico de várias formas de hipertensão (hipertensos “de bata-branca”, hipertensos ocultos, hipertensos “*dippers*” e “*não-dippers*”).

A expansão da utilização destes dois métodos (automedicação e medição ambulatória da pressão arterial) decorreu, principalmente, por dois motivos:

Aumento da desconfiança em relação à exactidão do método clássico como representativo da pressão arterial – avaliação ocasional;

Avanços tecnológicos que permitiram, quer a miniaturização dos aparelhos, quer um aumento da fiabilidade das medições efectuadas com sistemas electrónicos por pessoas não treinadas.

Métodos de Avaliação da Pressão Arterial

Método Invasivo

Este método, que foi o primeiro a ser utilizado e, ainda hoje, é considerado o *gold standard* – só muito pontualmente é utilizado, sendo reservado para as unidades de cuidados intensivos ou em casos particulares de investigação. Quando, em 1828, o médico J. Poiseuille (1799-1869) estabeleceu o milímetro de mercúrio (mmHg) como unidade de pressão arterial, ainda se tornava necessário canalizar uma artéria e ligá-la ao manómetro. Esta situação manteve-se, praticamente, até ao final do século XIX.

O método invasivo, teoricamente o mais correcto, encontra-se limitado pela frequência de resposta da coluna líquida que se interpõe entre a artéria e o transdutor. O diâmetro da coluna influencia igualmente a medição – quanto mais fina for a coluna mais correcta é a medição¹⁵ –, assim como o cuidado, havido na montagem do sistema¹⁶.

Temos ainda que considerar a frequência de ressonância do sistema que deve ser, pelo menos, cinco vezes superior a qualquer componente avaliado, pelo que, no caso da pressão arterial, não deverá ser inferior a 25 Hz. Se for inferior, o que acontece é que, quanto mais próxima for do componente avaliado, maior será o efeito de ampliação exercido pelo componente, levando à sobreavaliação da pressão real do doente.

Métodos não Invasivos

Existem quatro métodos de avaliação não invasiva da pressão arterial – método auscultatório, método oscilométrico, pletismografia e método ultrasonográfico – sendo os mais divulgados os métodos auscultatório e oscilométrico.

Método Auscultatório

Este método de medição da pressão arterial é o mais utilizado na prática clínica. A sua realização pressupõe que o observador é competente na interpretação do sinal (som de Korotkov) produzido pela onda de pulso no sujeito observado e transmitido através de um instrumento (esfigmomanómetro). Este procedimento pode ser sujeito a erros, quer por parte do operador, quer por parte do observado, quer pelo instrumento utilizado¹⁷⁻⁸.

Existem várias publicações com normas sobre como avaliar a pressão arterial¹⁹⁻²¹, ainda que não sejam regularmente aplicadas.

Na medição da pressão arterial, devemos considerar os seguintes factores²²⁻³:

Por parte do doente

Postura

Existem várias posições que o doente pode adoptar para a avaliação da pressão arterial, pela primeira vez, sendo quatro as que mais frequente-

mente se utilizam:

Leitura efectuada cinco minutos após o doente se sentar;

Leitura efectuada cinco minutos após o doente se deitar;

Leitura efectuada no instante em que se levanta;

Leitura efectuada dois minutos após estar de pé.

As duas últimas são utilizadas na detecção de alterações posturais²⁴, abordagem particularmente importante em doentes idosos, diabéticos ou que fazem terapêutica com fármacos anti-hipertensivos.

Nas consultas de seguimento, ou numa avaliação de despiste, é possível efectuar somente um conjunto de leituras, sendo normalmente adoptadas a primeira ou a última posição, com o braço apoiado a nível do coração²⁵ ou paralelo ao tronco²⁶, respectivamente.

Ambiente

O paciente não deve ingerir café, chá, fumar ou ingerir qualquer medicamento, mesmo tópico (ex.: gotas vasoconstritoras nasais ou descongestionantes oftálmicos) nos trinta minutos anteriores à medição, pois estas substâncias podem elevar a pressão arterial devido a estimulação adrenérgica.

O ambiente circundante deve ser calmo e ameno, podendo a medição numa sala fria (a 12°C) provocar uma elevação entre 8-15 mmHg nos valores tensionais.

A automedicação – medição efectuada pelo paciente – deverá sempre ser efectuada após um repouso de cinco minutos, com as medições repetidas, se existirem, a distarem pelo menos de dois minutos.

Pelo monitor

A causa da maioria dos erros na avaliação da pressão arterial é a falta de manutenção²⁷⁻⁸ dos esfignomanómetros que, no caso dos de mercúrio, necessitaria de ser efectuada de 6/6 meses (se em ambiente hospitalar) e 12/12 meses (no caso dos consultórios).

Na avaliação tensional com este tipo de aparelhos, devemos ter em atenção as seguintes normas: a posição da coluna de mercúrio deve estar à altura do coração; quando a braçadeira estiver completamente desinsuflada, o mercúrio deve situar-se no zero e deve deslizar livremente no acto da desinsuflação.

Este tipo de esfignomanómetro foi retirado da prática clínica devido a problemas ambientais, sendo substituído pelo aneróide e pelos automáticos e semi-automáticos, que requerem um plano de manutenção com aferições mais frequentes²⁹⁻³⁰. Na maioria dos casos, a não existência deste plano é a causa mais importante de medições erróneas³¹⁻².

A velocidade de insuflação não afecta os valores tensionais, contudo existe um espaço de silêncio auscultatório – descrito inicialmente por Krylon³³, em 1907, e, posteriormente, de forma exaustiva, por Pickering³⁴ – que poderá interferir na avaliação da pressão sistólica.

Os esfignomanómetros automáticos e semi-automáticos geralmente utilizam o método oscilométrico, não sendo afectados por este facto.

A velocidade de desinsuflação – factor independente do operador³⁵ nos esfignomanómetros automáticos – é responsável pela elevação da pressão arterial (se for inferior a 2 mmHg³⁶ por segundo), que deverá situar-se entre 2 e 3 mmHg/s, para uma avaliação correcta.

Tamanho da braçadeira

A medição é efectuada utilizando uma braçadeira não elástica, colocada à volta do braço, contendo um compartimento insuflável que envolve e cobre pelo menos 4/5 deste e deve estar situado sobre a artéria braquial para prevenir leituras falsamente elevadas³⁷⁻⁸. A dimensão desta braçadeira é um factor crítico na correcta avaliação tensional, pois, se for demasiado estreita, sobrestima o valor da pressão arterial³⁹⁻⁴⁰, ao passo que, se for excessivamente larga, a subestima⁴¹.

No adulto, com um perímetro de braço entre 35-42 cm, é consensual que a braçadeira tenha 35 cm por 12 cm⁴², devendo ser maior⁴³ ou menor⁴⁴, respectivamente, de acordo com as dimensões do membro.

Na tabela seguinte (Tabela I), apresentamos uma das normas⁴⁵⁻⁶, utilizadas para as dimensões da braçadeira; contudo, esta informação encontra-se registada em cada braçadeira.

Tabela I – Dimensões da braçadeira em função do perímetro do braço

Perímetro do Braço	Dimensão da braçadeira
22 a 26 cm	12 por 22 cm
27 a 34 cm	16 por 30 cm
35 a 44 cm	16 por 36 cm
45 a 52 cm	16 por 42 cm

No indivíduo idoso, devido à calcificação das artérias, a medição da pressão arterial, por este método, pode apresentar valores superiores em 10 mmHg, quando comparados com a medição intra-arterial o que é conhecido como pseudo-hipertensão arterial do idoso⁴⁷.

Técnica

Número de leituras

A primeira vez que se avalia um doente, deveriam efectuar-se pelo menos duas leituras em cada membro, temporalmente o mais separadas possível, mas nunca menos de dois minutos. Caso a diferença entre estas duas medições seja superior a 5 mmHg, obriga à realização de uma medição adicional.

Nas consultas subsequentes, deveria ser utilizado o braço que apresentasse o valor tensional mais elevado.

Se os valores tensionais obtidos nos membros inferiores forem inferiores a 90% do valor mais elevado obtido nos braços, fazem suspeitar de doença vascular ou de coarctação da aorta, dependendo, respectivamente,

de o doente ter uma idade superior ou inferior a 30 anos.

O diagnóstico de hipertensão arterial ligeira – na ausência de lesões em órgãos-alvos – não deverá ser efectuado até existirem, pelo menos, duas consultas espaçadas de uma semana⁴⁸. A avaliação tensional, na primeira e na terceira consulta, demonstrou, por vezes, uma descida de 10 a 15

Execução das leituras

A técnica mais utilizada foi descrita por Korotkoff, em 1905⁵¹, e por Ettinger, em 1907⁵². A braçadeira é insuflada, rapidamente, até 20 mmHg acima da pressão arterial sistólica documentada pelo desaparecimento da onda de pulso. Ao desinsuflar a braçadeira 2-3 mmHg/s, o início da percepção dos ruídos (Fase I) determina a pressão arterial sistólica, enquanto o seu desaparecimento (Fase V) indica a pressão arterial diastólica. Contudo, quer estes permaneçam audíveis até à desinsuflação completa, quer exista uma grande diferença entre a Fase IV e V (ex.: na criança) a pressão arterial diastólica ser-nos-á dada pelo amortecimento dos ruídos (Fase IV).

A origem dos sons de Korotkoff originou um enorme debate, durante largos anos, tendo sido atribuídos ao movimento induzido pela pressão ou ao fluxo turbulento do sangue comprimido pelas paredes dos vasos. McCutcheon e Rushmer⁵³, ao demonstrarem que existem dois componentes - som transitório inicial, devido ao movimento da parede, seguido de um murmúrio mais prolongado, associado ao aumento do fluxo devido a compressão arterial - integraram as duas teorias.

Na execução da medição, quer o doente, quer o operador deverão estar em silêncio, sendo o estetoscópio colocado sobre a artéria braquial, sem grande pressão, para não aumentar a turbulência e atrasar o desaparecimento dos sons. Os valores da pressão sistólica ou diastólica devem ser aproximados até aos 2 mmHg, nunca devendo ser utilizado o arredondamento para os 5 ou 10 mmHg.

No doente obeso poderá ser mais prática a medição da pressão a nível do pulso, o qual, durante a avaliação, deverá ser colocado a nível do coração.

Registos

Os registos da pressão arterial de um paciente devem conter a seguinte informação: valores da pressão arterial sistólica, diastólica e valor da frequência cardíaca; posição do doente na altura da avaliação; membro e local onde foi realizada; tamanho da braçadeira.

Os estudos realizados ⁵⁴sugerem que a maioria dos médicos não segue uma ou mais recomendações, e que apenas 5% dos médicos, no final do primeiro ano de prática clínica, cumprem as normas para a avaliação correcta da pressão arterial

O observador

O observador poderá cometer três tipos de erros⁵⁵: o erro sistemático, o erro por preferência de dígito final e o erro aleatório.

O treino formal na avaliação e registo da pressão arterial é ministrado em todas as escolas de medicina e enfermagem, mas a avaliação da eficácia desse treino, para a qualidade da medição, raramente é efectuado, pelo menos de uma forma sistemática.

Além dos erros enunciados, existem outros factores que influenciam os valores da pressão arterial, nomeadamente a elevação durante a medição – o fenómeno “da bata-branca” é mais evidente quando o observador é médico⁵⁶ –, a afinidade populacional e o sexo – os homens e as mulheres tendem a ter valores de pressão mais elevados quando avaliados por pessoas do sexo oposto⁵⁷.

Valores tensionais normais

Os estudos observacionais recentemente realizados demonstraram uma relação contínua entre os valores de pressão arterial sistólica e diastólica e a sintomatologia cardiovasculares, ao contrário dos resultados em trabalhos anteriores publicados que associavam estes eventos principalmente aos valores da pressão diastólica.

A pressão arterial apresenta-se como uma curva unimodal⁵⁸, existindo relação com o risco cardiovascular, a partir dos valores de 115-110 mmHg e 75-70 mmHg para a sistólica⁵⁹ e diastólica, respectivamente, apresentando ambas relações independentes com doença vascular periférica⁶⁰ e doença renal terminal⁶¹.

Tabela II – Classificação segundo os valores de pressão arterial

Categoria	Sistólica		Diastólica
Ótima	<120	e	<80
Normal	120 – 129	e/ou	80-84
Normal Alta	130-139	e/ou	85/89
Hipertensão grau I	140-159	e/ou	85/89
Hipertensão grau II	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão grau III	≥ 180	e/ou	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	e	<90

Contudo, na prática clínica, manteve-se a tabela de classificação utilizada anteriormente, com algumas ressalvas: a categoria aplicada é a mais elevada, se os valores de pressão arterial sistólica e diastólica estiverem em categorias diferentes; a hipertensão sistólica isolada deve ser classificada em graus de acordo com os valores de pressão arterial sistólica; a necessidade de tratamento deverá ser considerada de acordo com o perfil de risco cardiovascular total.

Tabela III – Factores que influenciam o prognóstico da hipertensão

Factores de risco

Valores tensionais de sistólica e diastólica;

Níveis de pressão do pulso (no idoso);

Idade (homem > 55 anos; mulher > 65 anos);

Consumo de tabaco;

Dislipidémia:

Colesterol total > 190 mg/dl

LDL-Colesterol > 115 mg/dl

HDL-Colesterol: Homem <40 mg/dl; Mulher <48 mg/dl

Triglicéridos > 150 mg/dl

Glicemia em jejum 102-125 mg/dl;

Teste sobrecarga de glicemia anormal;

**Obesidade abdominal (Perímetro abdominal homem > 102 cm;
mulher > 88 cm);**

**História familiar de doença cardiovascular prematura (Homem
<55 anos; Mulher <65 anos);**

Diabetes *mellitus*

Glicemia em jejum \geq 126 mg/dl)

ou medições repetidas de

Glicemia pós-pandrial > 198 mg/dl

Lesão subclínica em órgãos-alvos

Hipertrofia ventricular esquerda

- **Electrocardiograma (Sokolow Lyon > 38 mm; Comell > 2440 mm*ms)**
- **Ecocardiograma (Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo: Homem \geq 125 g/m²;
Mulher \geq 110 g/m²)**
- **Espessamento carotídeo (Interface média-intima > 0,9 mm) ou presença de placas**
- **Índice pulso/ tornozelo > 0,9**
- **Elevação ligeira da creatinemia (Homem 1,3 – 1,5 mg/dl; Mulher 1,2 – 1,4 mg/dl)**
- **Filtração glomerular calculada baixa (< 60 ml/min/1,73m²)**
- **ou Depuração de creatinina (< 60 ml/min)**
- **Microalbuminúria 30 – 300 mg/24**
- **ou relação albumina/creatinina Mulher \geq 22 mg/g; Homem \geq 31 mg/g**

•Doença cardiovascular ou renal estabelecida

ODOença cérebro vascular:

Na classificação com o objectivo terapêutico, consideraram-se não apenas os valores tensionais, mas os também os factores de risco encontrados no doente

A atribuição de um risco cardiovascular, que irá determinar a decisão terapêutica a adoptar naquele doente, será fornecida pela tabela IV em função dos resultados obtidos nas tabelas II e III.

Tabela IV – Risco cardiovascular

Factores de risco ou doenças	Valores tensionais (mmHg)				
	Normal PAS: 120-129 ou PAD: 80-84	Normal Alta PAS:130-139 ou PAD: 85-89	HT Grau I PAS: 140-159 ou PAD: 90-99	HT Grau II PAS:160-179 ou PAD: 100-109	H T Grau III P AS: ≥ 180 ou PAD ≥ 110
Sem outros factores	Normal	Normal	Risco	Risco moderado	Risco Elevado
1-2 factores de risco	Risco baixo	Risco baixo	Risco Moderado	Risco Moderado	Risco muito elevado
3 ou mais factores, Diabetes, MS ou OD	Risco Moderado	Risco elevado	Risco elevado	Risco elevado	Risco muito elevado
Doença Cardiovascular estabelecida ou doença renal	Risco muito elevado	Risco muito elevado	Risco muito elevado	Risco muito elevado	Risco muito elevado

Método Oscilométrico

Neste método, primeiramente utilizado por Marey⁶², as ondas resultantes da oscilação da parede arterial durante a desinsuflação da braçadeira são transmitidas a uma sonda oscilométrica podendo ser registadas com recurso a um algoritmo.

A correlação e a semelhança – verificação de discrepância entre os valores de pressão arterial diastólica e os da pressão arterial sistólica – encontradas, com a avaliação intra-arterial, foram excelentes⁶³. Justifica-se assim que este método fosse utilizado pela maioria dos monitores de avaliação automática da pressão arterial, inclusive os monitores para a determinação ambulatória da pressão arterial, com resultados muito fiáveis, excepto em doentes com arritmias cardíacas.

A maior vantagem deste método é a de não ser afectado pelo ruído ambiente, o que apresenta mais-valias, no caso da medição ambulatória. A sua maior desvantagem: o ser afectado pela actividade física do membro onde se avalia, o que pressupõe que os doentes suspendam, pelo menos parcialmente, a sua actividade, durante a avaliação da pressão arterial.

Os problemas relacionados com o paciente, que se colocaram no caso da medição pelo método auscultatório, colocam-se, igualmente, neste método.

Método de Ultrassonografia

Neste método, avalia-se a pressão arterial sistólica, medindo o início do fluxo sanguíneo através de *doppler* contínuo quando se desinsufla a braçadeira.

A sua aplicação é principalmente na criança ou em protocolos de investigação de patologia arterial periférica no adulto.

Método da Pletismografia

Este método regista as variações de volume do segmento onde se efectua a medição (i.e.: antebraço, perna) induzida pela chegada da corrente sanguínea no decurso da desinsuflação da braçadeira. Não é utilizado vulgarmente para avaliação da pressão arterial. Contudo, é a metodologia que se encontra subjacente aos monitores de medição da pressão arterial digital, muito pouco fiáveis, mas que combinam o método oscilométrico com o pletismográfico.

Automedição da pressão arterial

O aparecimento e divulgação de aparelhos electrónicos de avaliação da pressão arterial para autoavaliação difundiu bastante o seu uso, embora tenha existido por parte das organizações responsáveis um vazio normativo sobre quem e como se devem utilizar estes equipamentos.

A automedição é um método preciso, quer para o doente avaliar a sua pressão arterial⁶⁴, quer para avaliar o resultado da administração de

medicação anti-hipertensiva⁶⁵. A automedicação é estatisticamente mais precisa, uma vez que com ela se pode obter um maior número de leituras em relação à medição pelo clínico em consulta.

No doente normotenso, as avaliações em casa e no consultório tendem a ser semelhantes, mas no doente hipertenso estas últimas apresentam um valor superior⁶⁶ de 5 a 10 mmHg.

Os valores da automedicação são influenciados pelas circunstâncias no momento da medição, com particular importância da hora na qual é realizado: estado pós-prandial (diminui os valores), pós-exercício (diminui os valores), consumo de tabaco (aumenta os valores) e consumo de bebidas com cafeína (aumenta os valores)⁶⁷.

A relação custo/benefício deste método é francamente positiva, como foi demonstrado num estudo, com a duração de um ano, realizado em São Francisco⁶⁸, onde os custos dos doentes que praticavam a automedicação foram inferiores em 29%, em relação ao dos doentes que só faziam medições no consultório. Não existe nenhum estudo sobre a eficácia da automedicação, em Portugal.

Este método é recomendado na maioria dos doentes hipertensos, apresentando as seguintes vantagens: distinção entre hipertensão sustida e hipertensão “de bata-branca”; a monitorização da eficácia da terapêutica anti-hipertensiva; aumento da adesão do doente ao tratamento, podendo reduzir os custos globais.

Os esfignomanómetros aconselhados são apenas os automáticos de braço, preferencialmente com registadores (ou memória): a sua precisão é aceitável, não necessita de grandes conhecimentos por parte do operador (o que reduz o período de aprendizagem), para além de que a actividade muscular utilizada para insuflar a braçadeira pode elevar a pressão arterial entre 120/90 mmHg, efeito que se pode manter entre 5 a 20 segundos⁶⁹. A memória ou registador tem como objectivo o correcto registo dos seus valores tensionais, impedindo o fenómeno⁷⁰ (já descrito em doentes diabéticos) de registo de valores inferiores ao real. Contudo, a presença de registador aumenta consideravelmente o preço do aparelho, facto que não costuma ocorrer na aquisição de aparelho com memória, mas que diminui a relação custo/benefício.

A frequência de avaliações pelo doente decorre da sua situação clínica, podendo o doente avaliar várias vezes, durante a semana. Na generalidade dos casos, há quem defenda que não é aconselhável a medição várias vezes por dia; contudo, há autores que preconizam a avaliação de 12/12 horas, durante 7 dias, consecutivamente, para confirmação do diagnóstico de hipertensão⁷¹⁻².

No doente recentemente diagnosticado, é aconselhável a avaliação em vários dias por semana. Contudo, a recomendação de avaliar várias vezes ao dia não nos parece aconselhável, devido à baixa adesão dos doentes e à ansiedade que acarreta a determinação repetida. Quando o doente já se encontra numa situação de relativa estabilidade, as medições podem ser

obtidas espaçadamente.

De ressaltar que este método não está indicado para doentes com arritmias cardíacas ou com grande obesidade.

O Serviço Nacional de Saúde deveria compartilhar os aparelhos para a medição da pressão arterial, da mesma maneira que compartilha os de glicemia capilar, para promover uma maior divulgação da sua utilização, pois os benefícios daí resultantes para a saúde pública compensam largamente o investimento efectuado.

Medição Ambulatória da Pressão Arterial

Monitores e Tecnologia

A medição ambulatória da pressão arterial encontrava-se disponível para investigação desde 1962⁷³. Em 1966, Sokolow e col. demonstraram que os valores obtidos na medição ambulatória se relacionavam melhor que os do consultório, para a determinação da mobilidade e mortalidade⁷⁴⁻⁵. Somente em 1978, a medição ambulatória começou a ser utilizada com objectivos clínicos⁷⁶, com o desenvolvimento de bombas compactas e memórias em “estado-sólido”, que deram origem a novos sistemas, como o SpaceLabs 90207⁷⁷ e o CH-Druck⁷⁸, capazes de, automaticamente, avaliar a pressão durante as 24 horas. Estes sistemas são praticamente livres de efeitos secundários, podendo ser utilizados de uma forma quase indiscriminada, sendo apenas limitada a sua utilização pelos custos do exame. Alguns modelos permitem a integração do sinal de electrocardiograma (i.e.:

Diasys), necessitando, para tal, da ligação de três eléctrodos ao doente, o que melhora a eliminação de artefactos dada a sua não correspondência a complexos QRS. Estes monitores estão particularmente indicados para fornecerem registos de boa qualidade, em condições difíceis.

Indicações para a realização

A medição ambulatória da pressão arterial é realizada fora do ambiente do hospital ou do consultório, não produz um alerta significativo à insuflação a braçadeira, apresenta atenuação do efeito “de bata-branca”⁷⁹, representa uma estimativa mais precisa da pressão arterial do paciente em relação ao método convencional⁸⁰⁻¹, permitindo o diagnóstico de hipertensão “de bata-branca”⁸².

A medição ambulatória da pressão arterial, ao registar a pressão durante as várias actividades do paciente, permite identificar doentes de alto risco, com necessidade de terapêutica imediata, sendo cada vez mais incorporada na rotina clínica⁸³⁻⁴.

Em contraste com medições casuais, o elevado número de medições feitas com dispositivos de registo ambulatório durante as horas de vigília e as horas de sono, que identificam as variações diárias da pressão arterial, possibilitam que o clínico disponha de um quadro mais preciso do perfil da pressão arterial do doente.

A indicação clínica para a utilização da medição ambulatória da pressão arterial não se encontrava claramente estabelecida. Num relatório

em 1993, emitido pelo *American College of Physicians*, concluiu-se que “a prova disponível não permitia a indicação, para a utilização indiscriminada, ou por rotina, da medição ambulatória da pressão arterial”⁸⁵.

Apareceram seguidamente as recomendações do *National High Blood Pressure Educations Program* para as seguintes situações:

Disfunção autonómica;

Síncope do seio carotídeo;

Hipertensão resistente a fármacos;

Pressão arterial normal com lesão em órgãos-alvos;

Síndromes de *pacemaker*;

Hipertensão paroxística;

Dispneia ou angina nocturna resistente;

Hipotensão sintomática em doentes medicados;

Hipertensão “de bata-branca”.

O *American College of Cardiology* recomendava a utilização da medição ambulatória “no tratamento de doentes hipertensos seleccionados” sem dar outras recomendações⁸⁶, tendo, em 1990, um consenso internacional sugerido as seguintes indicações:

a) Assegurar a necessidade de utilização de fármacos em doentes sem lesões de órgãos-alvos e cuja pressão arterial diastólica no consultório fosse

inferior a 110 mmHg;

b) Fornecer pistas para o diagnóstico e tratamento de certas causas de hipertensão secundária;

c) Avaliar a falta de resposta a fármacos anti-hipertensivos⁸⁷.

Em 1991, outro consenso internacional incluía a sua utilização para:

a) Hipertensão *borderline*;

b) Hipotensão postural;

c) grupos especiais (crianças e adolescentes, idosos, raça negra, e hipertensão induzida pela gravidez).

Finalmente, em 2007, a Sociedade Europeia de Hipertensão⁸⁸ considerou que existe indicação para a utilização da medição ambulatória, nas seguintes circunstâncias:

Grande variabilidade nas medições ocasionais;

Presença de valores elevados em doentes que apresentavam baixo risco cardiovascular;

Grande discrepância entre valores avaliados no consultório e em casa;

Suspeita de hipertensão resistente;

Suspeita de episódio de hipotensão, particularmente em idosos e diabéticos;

Doentes grávidas com pressão arterial elevada no consultório e suspeita de pré-eclampsia.

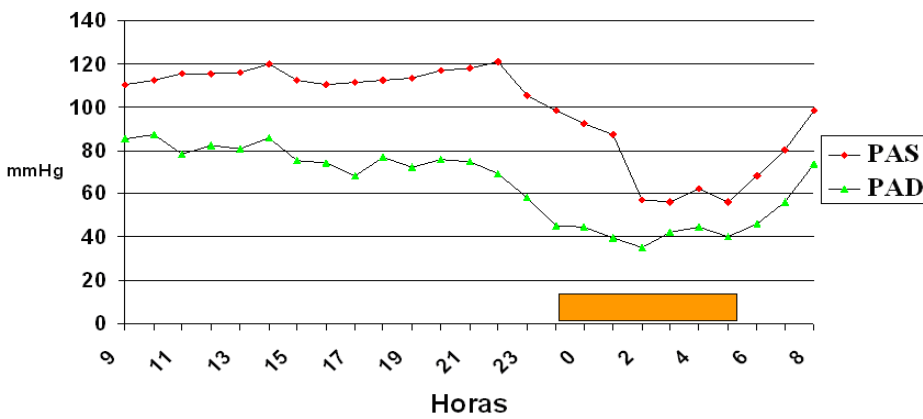
Avaliação de resultados

Perfil normal

A medição ambulatória da pressão arterial é uma técnica não invasiva que permite obter, de forma automática, múltiplas medições indirectas da pressão arterial, de um a três dias.

A pressão arterial apresenta um padrão claramente circadiano, tendência para apresentar um pico durante o período diurno e um vale durante o período nocturno. Ao acordar, a pressão arterial sobe rapidamente atingindo os níveis diurnos, num curto espaço de tempo⁹⁰, sendo a actividade diária dos doentes um factor determinante importante dos valores tensionais⁹¹.

Figura 1 – Perfil tensional ambulatório normal *dipper*



Não existe consenso sobre qual o melhor método de análise da pressão arterial em ambulatório, mas os resultados que mais frequentemente se apresentam são:

O valor médio, o desvio-padrão e a percentagem de valores superiores ao valor de referência da pressão arterial sistólica, diastólica, média e pressão de pulso (diferença entre pressão arterial sistólica e diastólica), durante as 24 horas;

O valor médio, o desvio-padrão e a percentagem de valores superiores ao valor de referência da pressão arterial sistólica, diastólica, média e pressão de pulso (diferença entre pressão arterial sistólica e diastólica) dos períodos diurnos e nocturnos (estes períodos são ajustados de acordo com o diário do doente);

Os valores tensionais obtidos e a média horária dos valores obtidos;

Os perfis circadiários dos valores obtidos e da média horária;

Histograma de frequências da pressão arterial sistólica, diastólica, média e a frequência de pulso, das 24 horas e dos períodos diurno e nocturno.

A análise da pressão arterial deve ser relacionada com as actividades diárias do doente, sendo que os períodos não devem ser pré-estabelecidos mas personalizados para cada indivíduo, tendo em atenção a hora a que adormeceu e se levantou. A qualidade do sono é igualmente importante para a análise, pois a qualidade do sono pode interferir com o registo da

pressão arterial (e.i.: dificuldade em dormir, devido ao ruído do monitor).

Foram conduzidos vários estudos no sentido de determinar os valores normais da pressão arterial em ambulatório⁹²⁻³tendo O'Brien⁹⁴ publicado os seguintes valores como valores de referência:

Tabela V – Valores de referência da pressão arterial de ambulatório publicados por O'Brien

Parâmetro	Homens	Mulheres
Média das 24 horas (mmHg)	122 – 75	113 – 69
Média diurna (mmHg)	129 – 81	118 – 75
Média noturna (mmHg)	110 – 63	102 – 58

Staessen⁹⁵, ao realizar uma meta-análise, apresentou valores semelhantes.

Tabela VI – Valores de referência da pressão arterial de ambulatório por Staessen

Parâmetro	Média: (Intervalo de Conf. a 95%)	
	Sistólica	Diastólica
Média das 24 horas (mmHg)	117: (97 – 137)	72: (56 – 87)
Média diurna (mmHg)	122: (101 – 143)	77: (62 – 91)
Média noturna (mmHg)	106: (86 – 127)	64: (48 – 79)

Na medição ambulatória da pressão arterial, a população de controlos estudada no nosso centro, apresenta os seguintes valores (Tabela VII).

Tabela VII – Valores tensionais encontrados na nossa população de controles

Parâmetros	Média: (Intervalo de Confiança. a 95%)	
	Sistólica	Diastólica
Média das 24 horas (mmHg)	116: (101 – 131)	72: (56 – 88)
Média diurna (mmHg)	123: (103 – 143)	77: (57 – 92)
Média nocturna (mmHg)	104: (84 – 124)	62: (48 – 76)

Existe uma discrepância entre os valores obtidos pelo método tradicional e os valores obtidos pelo método ambulatório, sendo esta diferença de 12-16 mmHg para a sistólica e de 6 – 10 mmHg para a diastólica.

Os valores que actualmente são mais aceites como de referência foram publicados por Pickering⁹⁶, tendo sido validados por outros autores, (Tabela VIII)⁹⁷⁻⁹.

Tabela VIII – Valores tensionais normais em ambulatório

mmHg	Valores de referência	<i>Borderline</i>	Valores Anormais
Média da pressão arterial sistólica			
Acordado	<135	135 – 140	>140
A dormir	<120	120 – 125	>125
Total 24 horas	<130	130 – 135	>135
Média da pressão arterial diastólica			
Acordado	<85	85 – 90	>90
A dormir	<75	75 – 80	>80
Total de 24 horas	<80	80 – 85	>85

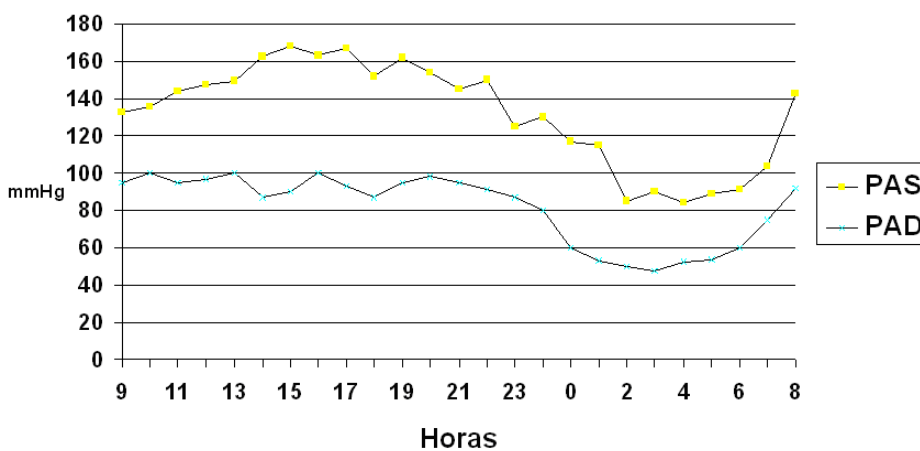
Tabela VIII (continuação)– Valores tensionais normais em ambulatório

Porcentagem	Valores de referência	<i>Borderline</i>	Valores Anormais
Carga tensional sistólica			
Acordado	<15	15 – 30	>30
A dormir	<15	15 – 30	>30
Carga tensional diastólica			
Acordado	<15	15 – 30	>30
A dormir	<15	15 – 30	>30

Para o cálculo das cargas o limite das pressões deverá estar colocado a 140/90 mmHg, durante o período diurno, e 120/80 mmHg, durante o período nocturno¹⁰⁰

O perfil tensional – como já se referiu – depende de um componente circadiano, apresentando a avaliação deste componente grande interesse, pois a presença de perturbações do perfil circadiário da pressão arterial tem mostrado correlação prognóstica com vários índices de risco.

Figura 2 – Perfil tensional de doente hipertenso *dipper*

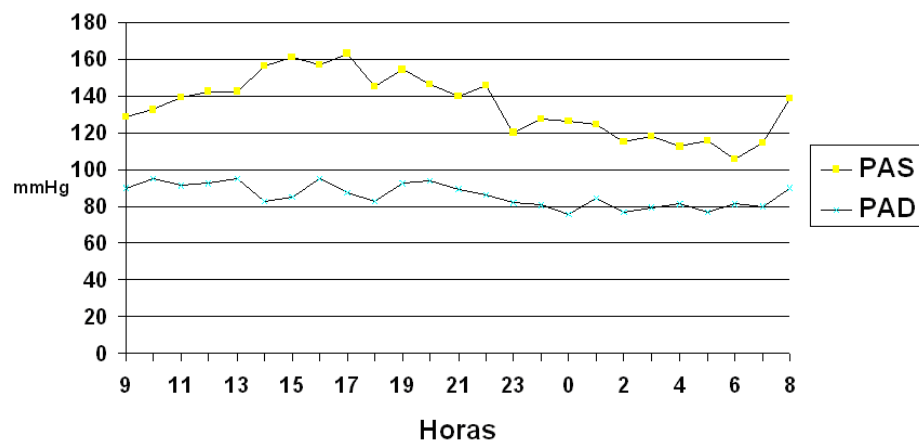


Existem basicamente dois tipos de perfil circadiano da pressão arterial:

Os indivíduos *dipper* – cuja média de valores tensionais nocturnos é inferior em 10-20% aos diurnos, com a maioria dos autores a considerar 10% como valor de referência;

Os indivíduos *não-dipper* – cuja média de valores tensionais nocturnos não é inferior a 10%, em relação aos diurnos.

Figura 3 – Perfil tensional de doente hipertenso não-dipper



O tipo de perfil circadiano da pressão arterial demonstrou interesse devido à associação do perfil *não-dipper* com agravamento das lesões a nível de órgãos-alvos. O mecanismo associado à descida tensional nocturna é desconhecido, mas existe a possibilidade de associação com defeito intrínseco renal¹⁰¹⁻² bem como a uma alteração do metabolismo da melatonina¹⁰³. A favor desta última hipótese, detectou-se uma diminuição da concentra-

ção de melatonina nestes doentes, enquanto a sua administração em doentes não-*dipper* provocou a diminuição tensional¹⁰⁴⁻⁵.

A idade parece ter interferência no perfil, existindo dados que demonstram que no indivíduo idoso¹⁰⁶ a descida poderá ser menor. Na população idosa, ao contrário da jovem, encontra-se descrito um novo perfil – *dipper* extremo – que apresenta uma descida tensional nocturna superior a 20% e está associado ao aumento de incidência de isquémia cerebral¹⁰⁷⁻⁸.

Nos doentes com perfil não-*dipper* deverão ser excluídas causas secundárias de alteração deste perfil, nomeadamente a síndrome de apneia nocturna no adulto, que associada à obesidade, poderá ser causa desta alteração.

A importância do perfil *dipper* e não-*dipper* foi referida em vários estudos, sendo o perfil não-*dipper* um factor de risco cardiovascular. Existem estudos que demonstram que os doentes não-*dipper* apresentam maior prevalência de lesões cerebrais (24% versus 3% nos *dipper*)¹⁰⁹, maior índice de hipertrofia ventricular esquerda¹¹⁰⁻¹, bem como microalbuminúria e progressão rápida de doença renal¹¹². Um estudo prospectivo, com 1187 doentes, demonstrou que o número de eventos cardiovasculares (fatais e não fatais), em doentes normotensos, hipertensos *dipper* e hipertensos não-*dipper* era, num seguimento de 7,5 anos¹¹³, respectivamente de: 0,47, 1,79 e 4,99.

Dois estudos - um multinacional com 7458 doentes e outro com 3957 doentes - demonstraram que a pressão arterial nocturna ajustada para a pressão diurna, apresentava valores preditivos de mortalidade cardiovascular e total, melhor índice preditivo do que a pressão diurna¹¹⁴⁻⁵.

As lesões em órgãos-alvos, associadas ao perfil tensional não-*dipper*, foram descritas em vários estudos, nomeadamente um aumento do índice de massa do ventrículo esquerdo, maior prevalência de lesões cerebrais (24% versus 3%) e um aumento da microalbuminúria com progressão rápida da doença renal.

Este perfil, encontra-se associado, igualmente, a mau prognóstico cardiovascular.¹¹⁶⁻⁷ Este mesmo resultado foi demonstrado em doentes com insuficiência renal crónica, onde o perfil não-*dipper* se associava a insuficiência renal terminal e morte¹¹⁸⁻⁹.

Prognóstico dos valores tensionais obtidos pelo MAPA

No doentes hipertensos, os valores tensionais obtidos através da medição ambulatória da pressão arterial apresentam maior relação com as lesões nos órgãos-alvos e eventos que os valores obtidos no consultório.

Este facto foi evidenciado em dois estudos, com seguimento de oito anos, efectuados a nível de comunidade, com 1700 doentes¹²⁰ e 5292 doentes¹²¹, onde foi demonstrado que apenas os valores obtidos na medição ambulatória apresentavam valores significativos para a predição, quer da

mortalidade cardiovascular, quer da total.

A evolução da doença renal apresentava, de igual modo, correlação superior com os valores tensionais de ambulatório do que com as medições no consultório, sendo particularmente importante os valores tensionais nocturnos¹²².

Pressão arterial marginal e hipertensão mascarada

Os doentes com valores tensionais no limite superior do normal, mas com lesões em órgãos-alvos, deverão efectuar uma medição ambulatória da pressão arterial, com o objectivo de clarificar se as lesões observadas são devidas a uma doença hipertensiva ou têm outra origem.

Cerca de 10-40% (esta percentagem varia imenso entre os vários autores) dos doentes que apresentam valores tensionais normais em consultório¹²³⁻⁴ podem apresentar valores elevados na medição ambulatória da pressão arterial. Este padrão de doente hipertenso, que foi descrito como hipertensão “mascarada”, apresenta particular importância, devido ao diagnóstico ser difícil de realizar e vários autores¹²⁵⁻⁷ o terem relatado como de elevado risco cardiovascular.

Pressão arterial “de bata-branca”

O diagnóstico obriga à realização de medição ambulatória da pressão arterial em ambulatório. Como critério de diagnóstico, o valor obtido no consultório deverá ser superior a 140/90 mmHg e o valor registado em medição ambulatória ser inferior a 135/85 mmHg.

A percentagem de doentes que apresentam esta alteração – hipertensão “de bata-branca” -, situa-se, segundo alguns autores, entre 20 e 25% dos doentes. Caracteriza-se por os doentes, após medirem a pressão arterial, apresentarem os valores de diastólica entre 90 e 104 mmHg¹²⁸, com uma incidência menor fora deste intervalo e tendendo para uma raridade, quando o valor obtido de pressão arterial diastólica é superior a 105 mmHg¹²⁹.

Uma explicação encontrada para este perfil tensional era a activação do sistema nervoso simpático, o que levaria a prever uma frequência cardíaca mais elevada, quando a pressão era avaliada no consultório. Todavia, este resultado não foi encontrado no estudo SYST-EUR¹³⁰.

Associada a este tipo de hipertensão arterial, alguns autores encontraram anomalias funcionais discretas em órgãos-alvos¹³¹, nomeadamente aumento da massa do ventrículo esquerdo¹³²⁻³. Estas alterações serão abordadas, com maior detalhe, ao longo do trabalho e discutidas no Capítulo 8.

Hipotensão postural e outras patologias

A medição ambulatória da pressão arterial é utilizada não só para o diagnóstico de hipotensão postural¹³⁴ mas em todas as situações clínicas de disautonomia neurovegetativa, onde constitui um auxiliar importante na avaliação das variações tensionais, bem como de aferição da eficácia da terapêutica eventualmente utilizada.

A medição ambulatória da pressão arterial pode contribuir para o

diagnóstico da hipertensão associada ao freocromocitona e a outras patologias neuroendócrinas nas quais o perfil circadiano da pressão arterial se encontra profundamente alterado.

Quer no diagnóstico, quer na terapêutica, a medição ambulatória da pressão arterial apresenta contributos válidos na identificação de patologia rara e permite a optimização da terapêutica (incluindo a hora da administração – cronoterapia).

A medicação utilizada apresenta sempre relações temporais e de eficácia entre o efeito mínimo e o máximo, podendo os registos desta técnica ser a chave que fornece a distinção entre hipertensão resistente e cobertura diária incompleta da medicação administrada.

Finalmente, não podemos esquecer que, associado ao perfil tensional, coexiste uma distribuição de eventos cardiovasculares heterogénea, com preponderância matinal, fenómeno cuja origem não se encontra completamente clarificada mas que poderá estar associado à forma de administração da terapêutica anti-hipertensiva.

A terapêutica ideal é aquela que mantém a pressão arterial controlada, durante as 24 horas, e o perfil circadiano normal (incluindo a diminuição nocturna) sem implicar um aumento na variabilidade da tensional.

Patogénese da Hipertensão Essencial

Contribuição dos marcadores genéticos

A hipertensão essencial – doença poligénica complexa, que decorre da interacção entre o ambiente e a susceptibilidade genética¹³⁷ – apresenta-se como um grave problema de saúde pública, afectando 25% da população mundial.

O componente genético encontra-se bem documentado nos doentes com história familiar de acidentes vasculares cerebrais e doença coronária, onde podemos verificar que 10 a 15% das famílias com história positiva são responsáveis por 70 a 90% de doenças cardiovasculares¹³⁸. Este componente encontra-se igualmente comprovado nos estudos realizados com gémeos mono e heterozigóticos¹³⁹.

Existem dados que demonstram que o ambiente *in utero* é muito importante na programação dos vários sistemas fisiológicos envolvidos na doença cardiovascular do adulto¹⁴⁰⁻². Na hipertensão arterial, cuja patogénia continua ainda, em grande parte, desconhecida, a susceptibilidade ambiental interactiva com o risco genético, estima-se ser responsável por uma variação da pressão arterial da ordem de grandeza de 30 a 50%¹⁴³.

Pretende-se, actualmente, identificar os genes que predisõem para aquela susceptibilidade genética. A sua identificação permitirá esclarecer a fisiopatogenia da hipertensão e definir a estratificação de risco, com base

no genótipo individual e identificar alvos susceptíveis de intervenção terapêutica.

Todavia, os estudos genéticos até aqui realizados no homem continuam inconclusivos, principalmente devido à falta de potência dos estudos, e à heterogeneidade da população, exceptuando-se neste panorama os estudos na síndrome de Liddle¹⁴⁴ e hiperaldosteronismo¹⁴⁵.

A maioria dos polimorfismos detectados é irrelevante, sendo apenas importantes aqueles que promovem uma alteração funcional no produto do gene. Os fenótipos terão de ser fáceis de detectar e a associação entre os genótipos e os fenótipos deverá ser lógica e existir em vários indivíduos.

Os genes que se perfilam como candidatos, são:

Receptor da adenosina tipo A_{2a};

Alfa-aducina;

Receptor adrenérgico beta₂;

Receptor da angiotensina tipo 1;

Angiotensinogénio;

Receptor e o péptido natriurético auricular;

Receptor da bradicinina tipo 2

Receptor da dopamina D₁;

Sintetase endotelial do monóxido de azoto:

Endotelina 1 e2;

Beta-subunidade do canal epitelial de sódio;

Beta₃-subunidade da proteína C;

Desidrogenase do 11-beta-hidroxiesteroide;

Factor de crescimento 1 “insulina – like”;

Endopeptidase neutral;

Sintase da prostaciclina;

Receptor EP₂ da prostaglandina;

Renina;

Canal de sódio sensível ao amiloride

Cotransportador de sódio sensível á clorotiazida;

Cotransportador de sódio sensível ao potássio;

Factor de crescimento B₁.

Os genes mais recentemente estudados pertencem aos seguintes sistemas:

Sistema renina-angiotensina-aldosterona;

Sistema de gestão de sódio;

Função endotelial.

Sistema renina-angiotensina-aldosterona

Os polimorfismos mais importantes associados a este sistema são:

Angiotensinogénio

Enzima Conversor da Angiotensina

Sintetase da aldosterona

Polimorfismo M235T

Polimorfismo I/D

Polimorfismo SF1 e intron 2.

Angiotensinogénio

O gene do angiotensinogénio codifica o angiotensinogénio I valores sérica elevado foram encontrados em famílias com aumento dos valores de pressão arterial¹⁴⁶. Estudos de lincagem confirmam uma associação entre o *locus* do gene do angiotensinogénio e a hipertensão; foram identificados, neste *locus* 10, polimorfismos bialélicos, sendo a variante que mais interesse gerou caracterizada pela mutação na posição 235 da metionina pela treonina. Esta variante está associada aos níveis de angiotensinogénio, sendo mínimos nos homozigóticos para a variante M235 e máximos para a variante M235T. Esta última variante está associada a uma variação na zona promotora do gene, o que afecta o nível basal de transcrição. A importância destes resultados para a terapêutica foi evidenciada no estudo MONICA – *Monitoring Trends and Determinants of Cardiovascular Disease*,

onde se demonstrou que o genótipo T235 influenciava a número de fármacos utilizados para controlar os doentes hipertensos¹⁴⁷.

Enzima conversora da angiotensina

O “*Quantitative Trait Locus*”, que se demonstrou conter o gene da enzima conversora da angiotensina, foi descoberto no cromossoma 10 do rato¹⁴⁸ e, posteriormente, detectado um polimorfismo para este gene no cromossoma 17 do homem. Este polimorfismo é caracterizado pela presença (inserção) ou ausência (delecção) do fragmento 287 no “intrão” do gene, e foi demonstrado que era responsável pela variação da concentração sérica e tecidual desta enzima. Doentes homozigóticos para a delecção do alelo apresentavam o dobro dos níveis da enzima conversora da angiotensina em relação aos homozigóticos para a inserção¹⁴⁹

, tendo sido encontrada uma associação entre hipertensos do sexo masculino e o genótipo DD¹⁵⁰

Sintase da aldosterona

O excesso de aldosterona, como acontece na Síndrome de Conn, é responsável pela retenção de sódio, hipocaliémia e hipertensão. A via metabólica é regulada pela sintase da aldosterona, pelo que polimorfismos associados a esta enzima se tornaram interessantes na hipertensão essencial. Os polimorfismos associados a esta enzima incluem uma variação de um

nucleótido (citosina para timina), que altera o centro activo, e normalmente está associada à conversão do intrão 2 do gene da sintase da aldosterona para o gene que codifica a 11 beta-hidroxilase¹⁵¹. Os estudos existentes são contraditórios em parte, mas sugerem existir influência do gene da sintase da aldosterona.

Sistema gestão do sódio

No rim

Aducina

A aducina é uma proteína do citoesqueleto que regula a actividade da ATPase $\text{Na}^+\text{-K}^+$ e, consequentemente, o transporte transmembranar de sódio. Na iniciação e manutenção da hipertensão, as proteínas relacionadas com o metabolismo do sódio apresentam grande interesse, pois uma alteração neste sistema terá, seguramente, grande importância nos valores tensionais. O gene desta proteína foi implicado na origem da hipertensão, ao ser verificada a existência no rato que se associou ao aumento da pressão arterial¹⁵². Os estudos realizados no homem apresentaram resultados controversos e, na maioria dos trabalhos, não se detectaram alterações.¹⁵³⁻⁴.

Canal epitelial de sódio

A regulação da reabsorção do sódio no rim é da responsabilidade destes canais. Na síndrome de Liddle, uma forma rara de hipertensão, a alteração funcional das subunidades deste canal implica a absorção aumentada de sódio, a nível do túbulo distal. O interesse pelos polimorfismos associa-

dos a este gene resulta da sua potencial importância na hipertensão essencial¹⁵⁵⁻⁶.

Nas células em geral – Proteína G – Subunidade beta-3

Muitos estímulos vasoativos e proliferativos têm como segundo mensageiro intra-celular a proteína G. Foi descrita uma mutação (C825T) no exão 10 do gene que codifica a unidade beta-3 da proteína G, que estaria implicado no metabolismo do sódio¹⁵⁷. Contudo, o seu papel foi muito diminuído após os resultados dos estudos PEGASE – *Project d'Étude des Gènes de l'Hypertension Artérielle Sévère modérée Essentielle* e ECTIM – *Étude de Cas-Témoins de l'Infartus du myocarde*, onde a frequência de alelos se encontravam no equilíbrio Hardy-Weinberg, sem diferenças nas frequências do alelo e no genótipo entre os casos e os controlos.

Endotélio

Óxido nítrico/Monóxido de azoto

A hipertensão essencial está associada à disfunção endotelial. Assim, alterações de genes que codificam as proteínas que regulam a produção de monóxido de azoto, apresentam interesse como genes que poderão estar relacionados com a hipertensão essencial. A enzima responsável pela geração do monóxido de azoto é uma sintase endotelial; entre os vários polimorfismos que apresenta, apenas um, (com alteração do nucleótido, no exão 7, resulta numa alteração do aminoácido (alteração de aspartato por glutamina, no resíduo 298). Contudo, os resultados de vários trabalhos não

são conclusivos.

Endotelina 1 e receptores A e B

A endotelina 1 é um potente vasoconstritor produzido pela clivagem do seu precursor pela enzima conversora da endotelina. A endotelina 1 exerce o seu efeito fixando-se aos receptores A e B da endotelina nas células musculares lisas dos vasos, contribuindo para a manutenção do tónus vascular. Por este motivo, os genes responsáveis pela codificação da endotelina e dos receptores são atractivos para explicar a hipertensão essencial. Os dados obtidos com estudos realizados, nomeadamente o ECTIM158 e o estudo Ohasama159, não se revelaram conclusivos.

Em resumo, podemos afirmar que, embora os estudos familiares apontem para a importância do factor genético e para a variação de cerca de 30-40% dos valores tensionais nos caucasianos e, provavelmente, uma percentagem maior nos africanos160, ainda falta muito para identificar os genes associados à hipertensão e mapeá-los nas várias regiões genómicas. Muitos trabalhos publicados afirmam existir associação entre determinado gene e a hipertensão, contudo poucos foram replicados. Neste campo, é necessário realizar mais estudos e com metodologias mais poderosas, com vista a obter resultados mais credíveis.

Débito Cardíaco

O aumento do débito cardíaco poderá ser responsável pela hiperten-

são de duas formas: por aumento do líquido circulante (pré-carga) e/ou por aumento da contractilidade por estímulo neuronal (aumento da frequência cardíaca). Contudo, se o aumento do débito estiver associado ao início do desenvolvimento do quadro, não se mantém, pois, no indivíduo hipertenso, o que normalmente se encontra é aumento do intervalo PR com débito normal, podendo este intervalo já estar aumentado antes do aparecimento da hipertensão arterial.

O aumento da frequência cardíaca é um factor predictor independente do desenvolvimento de hipertensão arterial¹⁶¹; por seu lado, a associação da hipertensão arterial à diminuição da variabilidade é factor predictor de mortalidade cardiovascular¹⁶².

O aumento do volume circulante não se verifica na maioria dos hipertensos, que, pelo contrário, apresentam menor volume circulante. Contudo, o volume circulante encontra-se redistribuído, com aumento do componente central ou cardiopulmonar, devido ao aumento da resistência vascular periférica, por vasoconstrição. Este processo de auto-regulação, foi inicialmente descrito por Guyton e Coleman¹⁶³, e compreende o facto de, quando se aumenta o débito cardíaco, a quantidade de sangue fornecida aos tecidos ser superior à necessária, condicionando, por parte destes, uma resposta pressora, com aumento da resistência, de que resulta diminuição do débito e aumento do intervalo PR. Esta teoria não é consensual, existindo defensores como Ledingham¹⁶⁴ e opositores como Julius¹⁶⁵, que não a consideram suficiente para explicar este aumento do intervalo PR.

Excesso de ingestão e retenção de sódio pelo rim

O papel do rim na génese da hipertensão foi, desde sempre, focado. Assim, em 1900, Starling, ao relacionar a hipertensão com a regulação do volume intravascular, enfatizou a importância da retenção líquida no aumento da pressão arterial.

O papel da regulação renal da excreção de sódio foi, em 1960, quer por Guyton, quer por Borst-de Geus, implicado aos valores tensionais. O papel da função excretora de sódio na hipertensão manteve-se bastante controverso, principalmente porque não se detectaram alterações óbvias na retenção renal de sódio, na maioria dos hipertensos. Contudo, o facto de uma excreção normal de sódio (semelhante à ingerida) ser mantida, independente dos valores tensionais, indicava que, na hipertensão crónica, a natriurese se encontrava alterada, devido à pressão. Hall166, em 2003, demonstrou que, em todas as formas de hipertensão investigadas pelo seu grupo, se encontra um desvio para a direita da curva pressão renal/natriurese que inicia e mantém a hipertensão.

A hipertensão primária e o aumento da pressão relacionada com a idade está virtualmente ausente nas populações que consomem menos de 50 mmol/dia, sendo principalmente observadas em populações que consomem mais de 100 mmol/dia. Contudo, muitos indivíduos que consomem mais de 100 mmol/dia não são hipertensos, parecendo, assim, que o consumo de sal entre 50 e 100 mmol/dia é necessário mas não suficiente para o desenvolvimento da hipertensão.

O estudo INTERSALT – *International Study of Salt and Blood Pressure* que incluiu 10.079 indivíduos de 32 continentes, mostrou uma associação entre o aumento da pressão arterial, durante um período de trinta anos – aumento de 5 mmHg na pressão sistólica e de 3 mmHg na diastólica – e o consumo de sal, se este fosse superior a 50 mmol/dia¹⁶⁷.

Este estudo deu origem, em 2002, às indicações do *Comité do National High Blood Pressure Education Program*, no sentido de diminuir a ingestão de sódio e aumentar a de potássio nos alimentos, principalmente nas formas que não contêm cloro, como é o caso das frutas e legumes. Devemos ter presente que as alterações, a nível dos catiões, dependem principalmente do processamento dos alimentos. Cerca de 12% do sódio provém dos alimentos, sendo 80% adicionado durante o processamento e, apenas, 8 % adicionada durante a confecção ou na mesa.

Sistema nervoso autónomo

Vasodilatação e vasoconstrição dos vasos de resistência são fundamentais para os ajustes a aumentos e diminuições da demanda metabólica dos tecidos.

Durante os ajustes de fluxo regional, que ocorrem em situações fisiológicas, como exercício, mergulho, etc., o simpático domina e coordena o grau de vasoconstrição nas diversas regiões da circulação sistémica. Essa resposta neural capacita a rápida redistribuição do fluxo sanguíneo nas áreas funcionalmente importantes para actividades específicas. Essa redis-

tribuição do fluxo sanguíneo é coordenada por uma combinação de actividade simpática, gerada centralmente, e pela sua modulação por receptores localizados em posições estratégicas do aparelho cardiovascular (sensores de tensão na parede dos grandes vasos e coração), principalmente os pressorreceptores arteriais.

Além disso, a actividade tónica basal do simpático contribui, de maneira importante, para o tónus basal dos vasos de resistência. A importância da contribuição do sistema nervoso simpático para o tónus vascular normal é aparente pela queda, em cerca de 30 mmHg, na pressão arterial média que se segue ao bloqueio farmacológico alfa-adrenérgico.

O nível de tónus miogénico é variável de região para região, sendo maior no coração, cérebro e músculo-esquelético e menor nos rins. A vasoconstricção produzida pela activação simpática eleva a resistência acima do tónus basal por vasoconstricção activa, mas somente pode diminuir a resistência, abaixo do tónus basal, por dilatação também activa.

É importante reconhecer que o fluxo sanguíneo e a resistência periférica estão, intimamente, ligados à taxa metabólica em vários territórios. Um aumento na actividade metabólica nesses leitos normalmente resulta em vasodilatação, que suplanta a acção vasoconstritora do simpático.

A contribuição do simpático para a patogénese da hipertensão arterial é, ainda, controvertida. Modelos experimentais, utilizando manipulações de aferentes neurais, bem como de núcleos do sistema nervoso central

que exercem inibição tónica sobre o simpático, apresentam elevações discretas da pressão arterial, não sustentáveis quando o tónus simpático se normaliza.

Também diferentes modalidades de *stressee* somente elevam a pressão arterial enquanto durar o estímulo. Isso indica que alterações isoladas do simpático em animais, sem outro factor predisponente à hipertensão arterial, não induzem alterações estruturais permanentes, por serem suficientes para a manutenção do estado de resistência periférica elevada, característica da hipertensão estabelecida. Há evidência de que indivíduos com hipertensão *borderline* ou leve apresentam hipertonía simpática demonstrada em estudos farmacológicos com bloqueio selectivo de receptores adrenérgicos cardíacos e vasculares, pela presença de níveis plasmáticos de catecolaminas e, mais recentemente, por aumento na actividade do nervo simpático. Durante o curso da hipertensão, o tónus simpático tende a normalizar.

No entanto, o simpático continua sendo um factor importante para a manutenção de níveis elevados de resistência periférica e da pressão arterial. Na hipertensão estabelecida, os vasos de resistência apresentam hipertrofia da camada média vascular arterial. As respostas de vasos hipertrofiados tornam-se amplificadas a agentes vasoconstritores, sendo a menor descarga neural simpática necessária para manter o mesmo grau de vasoconstricção. Outra indicação de que o simpático pode estar envolvido na manutenção de níveis elevados de pressão arterial, em doentes hipertensos,

é fornecida pela análise da variabilidade da pressão arterial no passado de 24 horas.

Os doentes hipertensos apresentam aumento significativo na variabilidade da pressão arterial. O aumento de amplitude nas variações de pressão arterial, durante situações comportamentais específicas, mas dependem basicamente do componente neurogénico, estaria implicados na maior variabilidade verificado em pacientes hipertensos, além de contribuir para os níveis elevados de pressão arterial nas 24 horas.

Em síntese, a hipertensão arterial é uma doença multifactorial, em que o substrato genético alterado predispõe o indivíduo à acção de factores ambientais, como sal e álcool em excesso e *stress*. Estes factores desencadeiam o desequilíbrio dos complexos sistemas (hipertensores e hipotensores) que regulam a pressão arterial, provocando a hipertensão.

Hipertensão – lesões de órgãos-alvos

A hipertensão representa o maior factor de risco para as doenças cardiovasculares, sendo mais frequente e grave que o tabaco, dislipidémia e diabetes, entre outros¹⁶⁸. Este facto ficou comprovado no estudo INTERHEART¹⁶⁹, no qual a hipertensão foi determinada como o primeiro factor de risco de enfarte do miocárdio.

A hipertensão aumenta o risco de doenças cardiovasculares, nomeadamente: o acidente vascular cerebral, doença coronária, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica, insuficiência renal.

O risco de doença coronária e de acidente vascular cerebral aumenta progressivamente com o aumento da pressão arterial a partir de 115/75 mmHg¹⁷⁰⁻¹, facto que não demonstra por si a relação/causa efeito. No entanto, a melhoria das complicações cardiovasculares com o tratamento e controlo da hipertensão é a melhor prova da relação entre estes dois factores.

Coração

Hipertrofia ventricular esquerda

O coração é habitualmente considerado apenas um dos órgãos-alvos da hipertensão arterial. Contudo, poderá ter importância na génese da mesma hipertensão.

A hipertensão condiciona dois tipos de perturbações complexas sobre o coração, que são:

- a hipertrofia e dilatação ventricular esquerda;
- a doença coronária – cardiopatia isquémica.

A hipertrofia ventricular esquerda é relativamente comum em doentes hipertensos e pode ser diagnosticada com electrocardiograma ou ecocardiograma¹⁷²⁻³. A ecocardiografia é, normalmente, o procedimento de escolha, devido ao facto de a sensibilidade do electrocardiograma ser apenas de 7 a 35% no caso de hipertrofia ventricular esquerda ligeira e entre 10 a 50% no caso de hipertrofia ventricular esquerda moderada a grave¹⁷⁴.

A principal alteração induzida pela hipertensão é a hipertrofia concêntrica do miocárdio, com aumento da espessura da parede e da massa muscular do ventrículo esquerdo. O índice cardíaco e a fracção de ejeção são habitualmente normais. Contudo, quer a resistência coronária, quer a reserva de fluxo coronário diminuem, isto é, diminui a capacidade de dilatação das artérias coronárias, impedindo a capacidade de resposta ao aumento das necessidades de circulação coronária.

Em nossa opinião, portanto, o despiste de lesões neste órgão- alvo deve ser efectuado através de ecocardiograma.

Definição de hipertrofia ventricular esquerda

Na hipertrofia ventricular esquerda – repete-se – existe aumento da

massa do ventrículo esquerdo, que pode ser secundário ao aumento da espessura da parede e/ou um aumento do tamanho da cavidade. Este fenómeno é resultado principalmente da pós-carga do ventrículo esquerdo. Os valores de referência de massa no ventrículo esquerdo são 135 g/m² no homem e 71 g/m² na mulher.

Dos vários critérios descritos para o diagnóstico de hipertrofia ventricular esquerda no ecocardiograma um dos mais utilizados é o índice de massa do ventrículo esquerdo, superior a 134 g/m² no homem e superior a 110 g/m² na mulher¹⁷⁵⁻⁶.

Alem do aumento absoluto da massa ventricular, o padrão geométrico do ventrículo esquerdo poderá ser igualmente importante¹⁷⁷. Doentes sem um aumento absoluto da massa ventricular, mas com um aumento da espessura relativa ou da espessura da parede em relação ao diâmetro da cavidade (remodelagem concêntrica) apresentam o mesmo risco que aqueles em que aumenta a massa e a espessura das paredes (hipertrofia concêntrica)¹⁷⁸. A elevação do risco de eventos cardiovasculares ou morte ocorre em ambas as circunstâncias e é independente dos valores da pressão arterial¹⁷⁹.

Factores de risco associados à hipertrofia ventricular esquerda

A medição ambulatória da pressão arterial sugere que existem dois riscos adicionais associados à hipertrofia ventricular esquerda:

- Carga tensional diária;

- Hipertensão noturna (ou doentes com perfil tensional não *dipper*)

180.

Dados obtidos do Framingham *Heart Study*¹⁸¹ demonstraram uma correlação entre os valores tensionais e a hipertrofia ventricular esquerda, havendo associação entre o aumento da massa ventricular e a subida da pressão arterial em observações subsequentes. Esta observação pode estar relacionada com o facto de ambas as circunstâncias – o aumento da pressão arterial e a hipertrofia ventricular esquerda – serem desencadeadas pelos mesmos factores – aumento da estimulação simpática, com aumento da angiotensina II, adrenalina e noradrenalina.

Esta relação foi demonstrada no rato, onde o aumento da adrenalina e da noradrenalina é essencial para o desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda¹⁸².

O estudo Framingham demonstrou que a hipertrofia ventricular esquerda electrocardiográfica estava associada a pior prognóstico nos doentes hipertensos. Nos doentes com critérios electrocardiográficos de hipertrofia ventricular esquerda, o risco de doença coronária foi três vezes superior e o risco de acidente vascular cerebral foi cinco vezes superior¹⁸³.

O aumento de massa do ventrículo esquerdo¹⁸⁴, determinada por ecocardiografia, constitui um factor de risco superior à pressão arterial sistólica ou diastólica ocasional¹⁸⁵, à concentração sérica de colesterol e à idade, na ocorrência de eventos cardiovasculares. Assim, a hipertrofia ventricular

esquerda detectada por ecocardiografia parece indicar um aumento do risco de eventos cardiovasculares, estando a ocorrência destes eventos igualmente associada ao tipo de padrão de geometria do ventrículo¹⁸⁶.

Neste caso, a hipertensão está interligada à hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, talvez como resultado da remodelagem concêntrica, e esta implica um aumento de mortalidade e morbidade de cerca de quatro vezes¹⁸⁷.

Por outro lado, a hipertrofia excêntrica – que pode ser verificada como resposta ao exercício nos atletas – aumenta o risco apenas cerca de duas vezes.

Embora existam múltiplos factores, hemodinâmicos e não hemodinâmicos, que condicionam a hipertrofia ventricular esquerda na hipertensão arterial, o estímulo considerado como essencial no seu desenvolvimento é o aumento do stresse da parede. De acordo com Braz Nogueira¹⁸⁸, os principais factores condicionantes na hipertrofia ventricular esquerda são:

1. Valores tensionais (duração, forma de início, variabilidade);
2. Outras variáveis hemodinâmicas (stresse da parede ventricular, resistência vascular periférica, volemia, contractilidade miocárdica e rigidez arterial);
3. Factores genéticos, raça, sexo, idade e peso;
4. Factores neuro-humorais (sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema neuro-adrenérgico), factores de cresci-

mento e proto-oncogenes;

5. Doenças associadas à hipertensão (doença coronária, diabetes, obesidade, etc.);
6. Ingestão de sal e medicamentos;
7. Factores hemorreológicos.

Os doentes hipertensos com perfis tensionais não-dipper ou com grandes diferenças tensionais entre o perfil nocturno e diurno apresentam hipertrofia ventricular. A hipertrofia ventricular esquerda pode ocorrer antes do desenvolvimento de hipertensão arterial¹⁸⁹, indiciando que o coração poderia ser um factor etiológico na elevação dos valores tensional.

Em doentes submetidos a cateterização cardíaca¹⁹⁰ foi demonstrada a importância prognóstica da hipertrofia ventricular esquerda, independentemente da existência de doença coronária.

Após seguimento de 4 anos, os doentes com hipertrofia ventricular esquerda apresentavam risco superior de evento (cerca de quatro vezes) se não tivessem doença coronária, contra apenas duas vezes se tivessem doença coronária sem hipertrofia ventricular esquerda.

Na doença cardíaca avançada existe aumento do volume telediastólico do ventrículo e do stresse sistólico da parede ventricular, sendo a dilatação excêntrica e ficando a reserva de fluxo coronário bastante afectada. À medida que o coração dilata – ou perante a evolução de doença coronária grave – reduz-se a distensibilidade do miocárdio.

A fase terminal da cardiopatia hipertensiva pode ser vista como insuficiência hipertensiva do ventrículo esquerdo.

Existem outras causas de morbidade cardíaca nos doentes hipertensos. O risco de morte súbita devida a arritmias está aumentado duas a três vezes, sendo um factor independente da existência simultânea de doença coronária; contudo, a presença de hipertrofia ventricular esquerda aumenta o risco de arritmias de quatro a dez vezes. O mecanismo das arritmias não é conhecido mas uma das hipóteses que se coloca é a existência de fibrose e cicatrizes no miocárdio.

Encontram-se, muitas vezes, indícios e/ou provas de cardiopatia isquémica, sob a forma de angina de peito ou prova de esforço positiva, nos doentes hipertensos com artérias normais, o que sugere alterações a nível da microcirculação. Demonstrou-se existirem alterações bioquímicas nos miócitos de vários modelos de animais hipertensos que explicariam a diminuição de contractilidade, alterações do relaxamento isovolumétrico, e a menor resposta inotrópica e cronotrópica à estimulação adrenérgica, as quais têm sido descritas em fases mais ou menos precoces da cardiopatia hipertensiva.

Sistemas envolvidos na hipertrofia ventricular esquerda

A hipertrofia ventricular esquerda que ocorre na hipertensão arterial envolve vários sistemas, de que examinaremos sumariamente os principais:

Sistema renina-angiotensina-aldosterona – Este sistema é importante no desenvolvimento da hipertrofia ventricular associada à hipertensão arterial¹⁹¹. Esta importância é demonstrada pelo aumento da libertação de angiotensina pelos miócitos cardíacos quando submetidos a estiramento¹⁹², e pela hipertrofia desenvolvida por ratos transgénicos com excesso de expressão do gene da angiotensina¹⁹³.

Os estudos realizados no homem são a favor de a angiotensina ser um factor relevante no desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda¹⁹⁴, podendo a relação entre os valores de angiotensina II e a hipertrofia ventricular esquerda ser independente dos valores da pressão arterial.

Sistema da endotelina – Estudos realizados principalmente no rato¹⁹⁵⁻⁶ sugerem que o endotélio vascular poderá desempenhar um importante papel na hipertrofia ventricular esquerda, tendo sido proposto que a endotelina I tem uma acção na indução da hipertrofia ventricular esquerda através da sua actuação a nível das catecolaminas numa fase muito inicial, funcionando como *triggering factor* na indução da hipertrofia ventricular esquerda¹⁹⁷.

Sistemas das proteínas G – Muitas hormonas actuam no músculo cardíaco através do sistema de proteína G, nomeadamente a angiotensina II e a endotelina. A importância deste sistema encontra-se demonstrada em animais transgénicos que desenvolvem menor grau de hipertrofia miocárdica em comparação com os controlos¹⁹⁸; contudo outros autores questionaram a importância deste sistema na hipertrofia ventricular esquerda¹⁹⁹.

Importância do património genético – Os factores condicionantes de hipertrofia ventricular esquerda são múltiplos²⁰⁰, podendo dizer-se, tal como Fagard e Kuznetsova²⁰¹, que a massa ventricular esquerda resulta da interacção complexa

entre factores genéticos e variáveis hemodinâmicas, neuro-humorais e ambientais no contexto de um conjunto muito complexo de circuitos de regulação (e retrocontrolo). Os genes mais estudados, potencialmente ligados ao desenvolvimento da hipertrofia ventricular esquerda, têm sido os que codificam as proteínas do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Gene da enzima conversora da angiotensina

Múltiplos estudos analisaram a relação entre os polimorfismos do gene da enzima conversora da angiotensina (inserção/delecção - I/D) e a hipertrofia ventricular esquerda. O genótipo DD parece acompanhar-se de níveis de enzima conversora da angiotensina circulante e tecidual mais elevados, pelo menos nas populações europeias e japonesas²⁰².

Schunkert e colab.²⁰³ chamaram a atenção para a associação entre o polimorfismo DD e a hipertrofia ventricular esquerda electrocardiográfica especialmente em normotensos e no sexo masculino. Posteriormente Iwai e colabs.²⁰⁴, Gharavi e colabs.²⁰⁵, Kimura e colabs.²⁰⁶, Cellentano e colabs.²⁰⁷ e Takahashi e colabs.²⁰⁸ encontraram uma associação entre a hipertrofia ventricular esquerda e o polimorfismo de delecção do gene da enzima conversora da angiotensina, mas existem estudos de outros autores que não encontraram esta relação²⁰⁹⁻¹⁰. Estes resultados contraditórios poderão estar relacionados não só com diferenças raciais e de concepção dos estudos mas com o facto de a terapêutica anti-hipertensiva prévia modular a associação entre o polimorfismo I/D do gene da enzima conversora da angiotensina e a hipertrofia ventricular esquerda. Esta modulação foi sugerida em

meta-análise recente, demonstrado aumento de risco de hipertrofia ventricular esquerda dos genótipos DD relativamente ao II nos hipertensos não medicados²¹¹. Foram também referidas diferenças na resposta da hipertrofia ventricular esquerda à terapêutica anti-hipertensiva, consoante o genótipo da enzima conversora da angiotensina presente. Assim, Sasaki e colabs.²¹² verificaram que a utilização de um inibidor da enzima conversora da angiotensina em hipertensos anteriormente não tratados induzia uma maior regressão da hipertrofia ventricular esquerda nos hipertensos com genótipo DD que nos ID e II.

Também o aumento da massa do ventrículo esquerdo induzida pelo exercício físico poderá ser condicionada pelo polimorfismo genético (I/D) da enzima conversora da angiotensina. Com efeito, Montgomery e colabs.²¹³ demonstraram a existência de uma associação entre o genótipo DD e o aumento da massa ventricular esquerda secundária ao exercício físico, enquanto Diet e colabs. verificaram que o efeito do treino em atletas era mais evidente quando coexistiam polimorfismos dos genes da enzima conversora da angiotensina (DD) e do angiotensinogénio (M235T).

Gene do angiotensinogénio

Se bem que existam alguns estudos que relacionem o gene do angiotensinogénio²¹⁴ e alguns polimorfismos genéticos (M235T e T174M)²¹⁵ com a elevação tensional, não são muitas as publicações sobre a sua associação com a hipertrofia ventricular esquerda, sendo os seus resultados inconcludentes²¹⁶⁻⁷.

Genes dos receptores AT₁ e AT₂ da angiotensina II

Também tem sido investigada a existência de polimorfismos genéticos, do gene que codifica o receptor AT₁ da angiotensina II, que estejam relacionados com a predisposição para a hipertrofia ventricular esquerda. O polimorfismo mais estudado tem sido o A 1166C, mas os resultados são contraditórios²¹⁸.

Gene da sintetase da aldosterona

O gene da sintetase da aldosterona (CYP11B2) tem sido igualmente estudado, sendo o mais frequente o polimorfismo localizado na região promotora (-344C/T) e, provavelmente, o mais funcionalmente relevante²¹⁹. São dúbios, contudo, os resultados sobre a possível associação do alelo C ou do alelo T com a hipertensão arterial. Relativamente à associação deste polimorfismo (-344C/T) com a estrutura do ventrículo esquerdo, Kupari e colabs.²¹⁹ encontraram resultados positivos num estudo de 84 jovens saudáveis, sendo a massa do ventrículo esquerdo maior na presença do alelo C. Contudo, num estudo populacional maior, (envolvendo doentes jovens e idosos), Schunkert e colabs.²²⁰ não confirmaram ainda esta associação.

Gene do receptor activado pelo proliferador do peroxisoma

Dada a importância demonstrada quando a acção do receptor activado pelo proliferador do peroxisoma (PPAR α) na regulação da expressão dos genes envolvidos no captação e oxidação dos ácidos gordos

pelos miócitos cardíacos, podendo assim influenciar o crescimento cardíaco²²¹, foi publicado um estudo que demonstrou a importância de determinados polimorfismos do gene do PPAR α na hipertrofia ventricular esquerda fisiológica e patológica.

Jamshidi e cols.²²² verificaram que o maior incremento da massa do ventrículo esquerdo ocorria nos indivíduos que apresentavam, concomitantemente, genótipo CC do gene do PPAR α e DD do gene da enzima de conversão da angiotensina; estes resultados parecem confirmar que o PPAR α desempenha um importante papel na regulação da massa do ventrículo esquerdo em resposta quer ao exercício físico quer à elevação tensional.

Gene da subunidade β_3 da proteína G

Também tem sido estudada a relação entre polimorfismos da subunidade β_3 da proteína G, de sinalização intracelular, e a estrutura e função do ventrículo esquerdo, na sequência de ter sido encontrada uma associação do polimorfismo C825T com hipertensão arterial, se bem que o efeito absoluto sobre a pressão arterial fosse pequeno²²³⁻⁴. Contudo, os resultados destes estudos têm sido contraditórios²²⁵⁻⁶.

Outros genes

O desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda está igualmente associado ao polimorfismo do gene do receptor 2 da bradicinina (B2BKR). Indivíduos com deleção 9 bp do receptor do gene (+9), submetidos a treino, apresentam níveis menores de bradicinina e de receptores

para a bradicinina com aumento do grau de hipertrofia ventricular esquerda.

Por outro lado, a expressão aumentada no gene responsável pela cinase C estão igualmente implicada no desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda. O modelo transgénico com aumento da expressão da proteína cinase C está associado a aumento gradual da hipertrofia ventricular esquerda e alterações do relaxamento diastólico²²⁷.

A compreensão das bases genéticas e moleculares da hipertrofia ventricular esquerda poderá contribuir, não só para uma mais correcta interpretação da patogenia desta alteração tão frequentemente encontrada na hipertensão arterial, como poderá ter uma importância decisiva na capacidade para se individualizar o tratamento que maior probabilidade de fazer regredir este importante factor de risco, maximizando, assim, a redução da morbimortalidade cardiovascular na hipertensão arterial²²⁸.

Função sistólica

A função sistólica não apresentou diferenças significativas entre os dois perfis tensionais. Segundo Laragh²²⁹ existe a possibilidade de alguns factores neuro-humorais, – susceptíveis de influenciar directamente a hipertrofia cardíaca –, poderem ter também alguma influência na função cardíaca. Assim, a angiotensina II, pelo seu possível efeito directo deletério sobre o fluxo sanguíneo coronário, poderia ser responsabilizada por depressão da função sistólica. A inibição do sistema renina-angiotensina local, a

nível do coração, contribui para uma melhoria funcional, como tem sido ultimamente demonstrado em casos de insuficiência cardíaca congestiva e isquémia do miocárdio.

Para a depressão funcional sistólica poderá contribuir a coexistência de doença coronária, frequente na hipertensão arterial, bem como a alteração da microcirculação e conseqüente diminuição da reserva coronária, que poderão induzir isquémia miocárdica, com aparecimento de episódios de isquémia silenciosa²³⁰.

A hipertensão é o factor de risco mais importante no desenvolvimento de insuficiência cardíaca, facto que é consistente com um crescimento hipertrófico do miocárdio na insuficiência cardíaca²³¹. A doença hipertensiva cardíaca origina, primeiro, hipertrofia ventricular e, posteriormente, dilatação e perda de contractilidade²³². Existe como já descrevemos uma associação entre a massa cardíaca e a ocorrência de incidentes adversos²³³⁻⁴. Contudo, além da medição isolada da massa, o padrão da remodelação hipertrófica é relevante. A disfunção sistólica pode ocorrer com hipertrofia concêntrica²³⁵⁻⁶; contudo, na hipertrófica excêntrica, a disfunção é mais grave²³⁷⁻⁸. Por estes motivos, o risco de disfunção sistólica associado à hipertrofia ventricular esquerda está em relação com o facto desta ser concêntrica ou excêntrica²³⁹⁻⁴⁰.

Função diastólica

Está a ser atribuída importância crescente à função diastólica do

ventrículo esquerdo e tem tido um aumento crescente de importância²⁴¹. Esta importância encontra-se relacionada com o facto de cerca de 30%-40% das insuficiências cardíacas terem índices de função sistólica normal, sendo os sintomas e sinais clínicos consequência da disfunção diastólica – insuficiência cardíaca com função sistólica preservada.

Na hipertensão arterial, a alteração funcional diastólica é, em geral, muito precoce, existindo habitualmente na ausência de qualquer alteração funcional sistólica e, mesmo, antes de se desenvolver hipertrofia ventricular esquerda²⁴².

Vários trabalhos têm demonstrado que a *compliance* ventricular depende da espessura das paredes e da rigidez miocárdica. A rigidez miocárdica depende, fundamentalmente, do grau de fibrose intersticial, e não tanto da hipertrofia muscular, e tem sido evidenciado um aumento exponencial da rigidez miocárdica quando a percentagem de fibrose intersticial ultrapassa os 20%²⁴³.

No indivíduo normal, a velocidade de enchimento ventricular e a velocidade do fluxo sanguíneo são maiores no início da diástole, imediatamente após a abertura da mitral, correspondendo a uma onda E elevada no registo de *doppler*. A passagem de sangue da aurícula para o ventrículo decorre predominantemente nos primeiros 2/3 da diástole, o que implica que a contracção auricular (onda A) seja relativamente pequena, com relação E/A superior a 1, chegando a aproximar-se de dois nos indivíduos jovens²⁴⁴⁻⁵.

Quando existe disfunção diastólica, diminui a quantidade de sangue que passa da aurícula para o ventrículo na fase inicial da diástole – diminuição da onda E – e aumenta a importância da contração auricular – aumento da onda A e conseqüente diminuição da relação onda E/onda A.

A avaliação por *doppler* apresenta algumas limitações, em virtude do padrão de enchimento do ventrículo esquerdo variar em função de múltiplos factores. Assim, o aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo e a relação E/A poderão “normalizar” por alterações na pressão auricular. Na disfunção diastólica grave e com padrões restritivos, o tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo poderá diminuir e a relação E/A aumentar²⁴⁶ - pseudo-normalização.

Um dos padrões de enchimento ventricular mais frequente na hipertensão arterial é o que se traduz por diminuição da onda E e aumento da onda A, com a relação E/A diminuída e tempo de relaxamento isovolumétrico e de desaceleração prolongados. Este padrão é mais acentuado nos doentes não *dipper*, o que pressupõe um maior grau de lesão cardíaca.

Mesmo após a terapêutica anti-hipertensiva mantém-se o padrão de disfunção diastólica²⁴⁷⁻⁹. A detecção da disfunção diastólica é importante não só pela sua precocidade, mas também pela sua possível interferência na regulação hemodinâmica da hipertensão arterial e na gênese da insuficiência cardíaca.

Péptido amino-terminal do procolagénio tipo III (PIIIP)

A hipertensão contribui igualmente para a fibrose intersticial²⁵⁰. Ambos os factores contribuem para o aumento da rigidez do ventrículo esquerdo de que resulta disfunção diastólica e elevação da pressão tele-diastólico ventricular. Também factores metabólicos, como a diminuição da tolerância à glicose, podem contribuir para o desenvolvimento da fibrose e da disfunção diastólica²⁵¹.

A fibrose intersticial reactiva, ou acumulação de colagénio tipo I e tipo III, na ausência de necrose dos miócitos, foi encontrada no coração de animais com diferentes formas de hipertensão e no doente hipertenso.

Estas alterações são acompanhadas de alterações na síntese e degradação de colagénio, bem como proliferação dos fibroblastos mediada provavelmente pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona, e promovem o desenvolvimento de fibrose nos doentes hipertensos.

O crescimento desproporcionado do conteúdo em colagénio do músculo cardíaco vai ter repercussões na rigidez cardíaca e repercutir-se em alterações da função cardíaca.

O procolagénio tipo III é sintetizado nos fibroblastos como precursor da biossíntese e libertação do colagénio tipo III. Na formação do colagénio tipo III, a porção amino-terminal vai ser clivada e libertada na corrente sanguínea, sendo posteriormente excretada pela bÍlis. Assim em condições de normal excreção de bÍlis, a medição da concentração plasmática de

PIIIP encontra-se relacionada com a síntese de colagénio. Vários artigos revelam que um nível elevado de PIIIP se relaciona com a existência de fibrose tecidual²⁵².

Avaliação da Parede Vascular

Os estudos epidemiológicos demonstraram que as alterações observadas nas grandes artérias constituem um factor *major* para uma elevada morbidade e mortalidade cardiovascular observada em doentes com hipertensão arterial²⁵³. A pressão arterial está associada a uma aumento de risco de doença arterial carotídea, aumento da espessura da parede e estenose²⁵⁴, aneurisma aórtico, dissecção da aorta e doença arterial vascular periférica.

Espessamento da parede vascular

A elasticidade arterial pode estar aumentada ou diminuída apesar da redução dos valores da pressão arterial.

Na doença hipertensiva os valores elevados de pressão arterial vão conduzir a espessamento da parede arterial e aumento da relação média-intima versus lúmen. Os dados existentes em relação às pequenas e médias artérias²⁵⁵, confirmaram os dados obtidos em arteríolas isoladas de tecido subcutâneo²⁵⁶ e artérias intramiocárdicas²⁵⁷. As modificações morfológicas observadas são diferentes na “remodelagem” e na “hipertrofia”, dependendo do aumento ou diminuição do diâmetro externo respectivamente²⁵⁸.

As consequências funcionais da alteração da relação média-intima/lúmen nas artérias de pequeno calibre e arteríolas estão ainda em estudo, bem como o facto destas alterações serem meramente adaptativas ou desempenharem um papel primordial na génese da hipertensão arterial²⁵⁹.

O espessamento da parede com aumento da relação média-íntima/lúmen pode contribuir para aumentar a resistência ao fluxo sanguíneo, servir como amplificador de estímulos pressores, diminuir a capacidade de vasodilatação presente na isquémia e interferir com a auto-regulação dos vasos²⁶⁰.

Na hipertensão, um dos factores determinantes da pressão de pulso que poderá estar implicado na hipertrofia ventricular esquerda é a diminuição da distensibilidade dos grandes vasos. A importância deste facto decorre de recentemente ter sido descrita uma relação entre a hipertrofia ventricular esquerda e a pressão de pulso, independentemente dos valores da pressão arterial média²⁶¹.

Os sintomas e sinais de doença oclusiva arterial a nível da carótida foram descritos inicialmente por C Miller Fisher em 1951²⁶². A lesão na artéria carótida é normalmente mais grave cerca de 2 cm abaixo da bifurcação da carótida comum e envolve, predominantemente, a parede posterior.

A redução da pressão arterial pode reduzir o aparecimento das alterações arteriais induzidas pela pressão, mas a redução farmacológica da

hipertensão pode não fazer regredir a hipertrofia²⁶³⁻⁴ ou a fibrose e conteúdo em colagénio²⁶⁵ nas grandes artérias, ou poderá ainda haver uma completa dissociação entre a hipertrofia ventricular esquerda e as alterações de regressão da hipertrofia arterial. A hipertrofia ventricular poderá regredir, mas as alterações estruturais arteriais (aórticas), permanecerem sem alterações.

Placas de ateroma vasculares

A aterosclerose terá origem numa disfunção ou lesão endotelial, que tende a agravar-se ao longo dos anos, na dependência de diversos factores de risco, com destaque para a hipertensão arterial e dislipidémia.

As lesões incipientes, por infiltração e depósito local de lípidos, evoluem progressivamente para placas de ateroma com localização e extensão variáveis, em geral nas proximidades de bifurcação vascular e dos sectores com maior turbulência de fluxo sanguíneo arterial.

A rotura da placa de ateroma põe em contacto directo o respectivo núcleo lipídico com factores pró-coagulantes do sangue intravascular. Daqui poderá resultar o desenvolvimento de um trombo, com obstrução parcial ou completa da circulação sanguínea local. A rotura da placa de ateroma estará dependente da sua instabilidade às forças de cisalhamento do fluxo sanguíneo local.

Várias características das placas estão associadas ao risco de evento cardiovascular. As principais características que têm influência no risco

são:

- Ulceração da placa;
- Constituição da placa;
- Tamanho da placa.

A rotura das placas depende de vários factores, nomeadamente:

- Tamanho e consistência da zona ateromatosa;
- Espessura e conteúdo em colagénio da cápsula fibrosa;
- Inflamação da cápsula;
- Fragilidade da cápsula.

A ulceração na placa poderá não ser, por si só, um factor de risco²⁶⁶. A ulceração existirá em placas que condicionam elevado grau de estenose, sendo um marcador de estenose grave, contudo a estenose grave é um factor de risco²⁶⁷.

A composição das placas é um factor importante na sua estabilidade e na probabilidade de rotura delas²⁶⁸⁻⁹. A rotura, conforme estudos realizados nas artérias coronárias, está associada à existência de placas com aumento de conteúdo lipídico no seu interior e com uma cápsula fibrosa fina²⁷⁰. Estas placas associam-se a concentrações elevadas de colesterol, LDL-colesterol e Apo B, que parecem ser factores de predisposição para esta rotura²⁷¹.

Para a instabilidade da placa contribuem dois factores, a inflamação e a degradação do colagénio e de outros componentes da matriz²⁷².

O local onde decorre a ruptura é marcado por um processo inflamatório muito activo que consiste em monócitos e macrófagos activados e em menor quantidade células T²⁷³⁻⁴.

A inflamação desempenha uma acção importante na destabilização da cápsula fibrosa e no risco de aparecimento de eventos.

Os mediadores inflamatórios que parecem envolvidos são o gamma interferão, (produzido pelas células T activadas) – que interferirá na síntese do colagénio – e a interleucina 18275 (citocina proinflamatória secretada pelos leucócitos) que pode estar implicada na fragilidade da cápsula. Estas actividades podem ter um reflexo a nível sérico com o aumento das concentrações séricas de proteína C reactiva e interleucina 6²⁷⁶.

Quer o facto da maioria dos componentes celulares da placa instável serem linfócitos CD4 e macrófagos, quer a elevação concentração sérica da proteína C reactiva sugerem um sinergismo de acção destes dois componentes na ruptura das placas²⁷⁷.

Existe um aumento da degradação plaquetária nas áreas das placas de ateroma. Este aumento poderá ser mediado pela libertação de metaloproteínas pelos macrófagos e TNF-alfa (factor de necrose tumoral) das células *mast*²⁷⁸. A activação de *células espomosas* para promoverem a síntese de metaloproteínas pode ser induzida por citocinas, tais como interferão

gamma, factor de necrose tumoral alfa e interleucina 1, que foram identificadas nas placas de ateroma²⁷⁹.

No modelo animal, a redução da concentração sérica de colesterol promove a redução dos macrófagos e da actividade das metaloproteínas, permitindo uma maior estabilidade da placa²⁸⁰.

A angiotensina II e os receptores AT₁ estão localizadas em lesões arteriomatosas²⁸¹. O mecanismo sugerido é que a angiotensina II será produzida localmente e que induza a ruptura da placa por intermédio da interleucina-6 e das metaloproteínas²⁸².

Factores hemodinâmicos, – particularmente a tensão de cisalhamento – podem estar implicados na instabilidade da placa, estando a ruptura das placas associada a hipertrofia ventricular esquerda, podendo assim a mesma causa desencadear acções diferentes em diferentes locais²⁸³.

O *stresse* oxidativo, particularmente a peroxidação das LDL que contêm ácido araquidónico e linoleico, pode conduzir à instabilidade das placas e agravar o processo de aterosclerose²⁸⁴.

Nem sempre a ruptura da placa produz um evento cardiovascular. Por vezes a ruptura das placas leva à proliferação do músculo liso, síntese de colagénio, que restaura a continuidade da íntima, reendoteliza e, como resultado, há agravamento do processo de aterosclerose²⁸⁵, que se traduz normalmente por um estreitamento do vaso.

A hipertensão (particularmente a hipertensão sistólica) está associa-

da ao aumento de prevalência da arteriosclerose²⁸⁶. Contudo, a arteriosclerose com e sem hipertensão pode ter um desenvolvimento diferente a nível dos vasos. A arteriosclerose afecta principalmente a íntima dos vasos de grande e médias dimensões, ao passo que no doente hipertenso a lesão é principalmente a nível de média de toda a árvore vascular. Os mecanismos pelos quais a hipertensão aumenta o desenvolvimento de arteriosclerose não é totalmente conhecido, mas as tensões de cisalhamento envolvidas, bem como o aumento de pressões a nível vascular podem contribuir muito para o quadro clínico. Na hipertensão existe normalmente disfunção do endotélio, aumento de transporte de lipoproteínas, e coexistindo uma diminuição da pressão de oxigénio no interior da parede vascular²⁸⁷, que poderá levar à formação de radicais de oxigénio²⁸⁸, o que amplificará o processo de infiltração lipídica.

Célula endotelial

As células endoteliais circunscvem o meio intravascular e funcionam como sensores “transdutores” aos estímulos humorais e hemodinâmicos e medeiam processos de contractilidade das células musculares.

Na hipertensão é possível admitir o envolvimento da disfunção endotelial, mas há que reconhecer que não é sistemático e não está claro que seja definitivo.

Assim, a tensão mecânica induz fosforilação do receptor do factor de crescimento derivado das plaquetas(PDGF-R) nas células musculares lisas da aorta de rato sinalizando um conjunto de reacções típicas de crescimento.

to²⁸⁹. Após a lesão da célula endotelial, liberta-se o factor de crescimento do fibroblasto (FGF-2) que actua de modo autócrino e parácrino nas células endoteliais e nas do músculo liso²⁹⁰, promovendo o aumento do factor de crescimento²⁹¹.

Entre os factores de contracção derivados da célula endotelial há a endotelina²⁹² e os radicais de oxigénio.

A célula endotelial pode produzir o factor de contracção dependente do endotélio em resposta ao estiramento, à hipoxia e à oxidação das lipoproteínas.

A disfunção endotelial pode ocorrer com infiltração de monócitos que, ao evoluírem para macrófagos na célula muscular lisa, libertam interleucina-1 e factor de necrose tumoral-alfa os quais podem, após ligação aos receptores da célula endotelial, induzir a libertação de interleucina-6 e interleucina-8.

O endotélio disfuncional pode alterar o equilíbrio hemostático, com produção excessiva de factor de von Willebrand, da trombomodulina, do inibidor do activador do plasminogénio (PAI-I) e do factor XII. Quando a célula endotelial está danificada, aumenta a concentração da enzima convertora da angiotensina em circulação, da trombomodulina, do factor de necrose tumoral alfa, do factor activador das plaquetas. Estes factores em conjunto proporcionam a maior ocorrência de eventos trombóticos.

A célula endotelial danificada vai diminuir a regulação positiva do inibidor do NF-kB (via radicais livres) e por consequência aumentar a produção de moléculas de adesão e citocinas²⁹³.

A célula endotelial é uma célula metabolicamente muito activa que produz múltiplos factores que vão influenciar o tónus do vaso, quer no sentido da sua diminuição, quer no sentido do seu aumento. A maioria desses factores tem uma semivida muito curta. Na disfunção endotelial existe um predomínio de factores vasoconstritores em relação aos vasodilatadores.

Parâmetros hemorreológicos

A complexidade das interrelações entre hipertensão arterial essencial e alterações hemorreológicas é um dado adquirido. São múltiplas as alterações descritas em vários parâmetros hemorreológicos na hipertensão arterial, tendo-se tentado mais recentemente relacionar estas alterações com as complicações cardiovasculares que podem surgir na evolução da hipertensão²⁹⁴.

Na hipertensão essencial a principal alteração hemodinâmica é a elevação da resistência vascular periférica. Para esta alteração contribui com um enorme peso, a viscosidade sanguínea. O fibrinogénio é um dos determinantes *major*²⁹⁵⁻⁶ da viscosidade sanguínea.

As alterações reológicas estão igualmente relacionadas com alterações neuro-humorais ou metabólicas presentes na hipertensão arterial, nomeadamente, a actividade da renina plasmática²⁹⁷, a actividade simpática²⁹⁸, a resistência à insulina²⁹⁹, a excreção urinária de sódio e as alterações ao nível da membrana eritrocitária³⁰⁰⁻¹.

Foram igualmente descritas correlações entre as alterações hemor-

reológicas e as repercussões a nível de órgãos-alvos, nomeadamente hipertrofia ventricular esquerda³⁰² a nível cardíaco e as alterações vasculares retinianas³⁰³.

Embora estejam demonstradas alterações em vários parâmetros hemorreológicos na hipertensão arterial – elevação do hematócrito, da viscosidade plasmática e sanguínea, do fibrinogénio, etc. – e existam associações entre as complicações cardiovasculares e a gravidade das alterações hemorreológicas, continuam a persistir muitas dúvidas relativamente a serem estas a causa ou a consequência da elevação tensional ou das complicações desenvolvidas.

São contraditórios os resultados dos estudos que têm avaliado as relações entre o fibrinogénio e os valores tensionais ou as alterações estruturais cardíacas. Estes estudos sugerem a intervenção do fibrinogénio na patogenia quer da hipertensão essencial, quer da hipertrofia ventricular esquerda³⁰⁴⁻⁶.

Nas membranas celulares foram descritas alterações funcionais e estruturais relacionadas com o transporte iónico e a sua composição proteica e lipídica³⁰⁷⁻⁸. Estas alterações contribuem para a modificação da microviscosidade das membranas, influenciando a deformabilidade eritrocitária, o que contribuirá para o aumento da viscosidade sanguínea e consequente aumento da resistência periférica total. O papel etiológico destas alterações da membrana na hipertensão arterial essencial tem sido investigado sugerindo-se que sejam geneticamente determinadas já que não existem na

hipertensão secundária³⁰⁹⁻¹⁰.

Foram descritas³¹¹⁻³ correlações entre a viscosidade sanguínea total, o hematócrito, a viscosidade plasmática e a pressão arterial (em especial pressão arterial diastólica).

A agregação eritrocitária é a capacidade dos glóbulos formarem agregados mediados por proteínas plasmáticas (fibrinogénio, imunoglobulinas, albumina) adsorvidas à sua superfície. A tendência agregante é influenciada pelo movimento do fluxo sanguíneo (interacções, colisões, forças de cisalhamento), pelas propriedades globulares (deformabilidade, carga superficial e morfologia), pelo hematócrito³¹⁴ e pela osmolaridade plasmática. A carga eléctrica negativa do glicocálice cria forças de repulsão entre os eritrocitos dificultando a agregação e promovendo a desagregação. Enriquecendo o meio intraglobular com cálcio aumenta-se a tendência agregante dos glóbulos vermelhos, sendo este o mecanismo proposto para explicar o aumento da agregação eritrocitária em situações patológicas de normal concentração de fibrinogénio.

As moléculas de fibrinogénio aceleram a agregação eritrocitária quatro vezes mais do que as imunoglobulinas IgG, verificando-se o inverso quando o ácido siálico é removido da superfície globular³¹⁵. A neuramidase, ao hidrolisar as ligações glicosídicas estabelecidas entre o ácido siálico e as proteínas da membrana, aumenta a superfície de contacto entre eritrocitos deformáveis acelerando o processo de agregação.

Fibrinogénio

É uma das principais glicoproteínas solúveis do plasma, actuando como precursor da fibrina. Na coagulação é muito importante na formação do rolhão hemostático e tem um papel predominante na viscosidade plasmática. As principais funções em que intervém são³¹⁶:

1. Funções de hemostase e fibrinólise;
 - Formação da fibrina;
 - Activação da agregação plaquetária;
 - Regulação da activação e inactivação da trombina;
 - Activação do factor XIII;
 - Activação da fibrinólise.
2. Acções hemorreológicas
 - Determinante da viscosidade plasmática (e sanguínea);
 - Activação da agregação eritrocitária.
3. Acção aterotrombótica;
 - Formação de depósitos de fibrina na íntima;
 - Fixação das lipoproteínas na placa fibrosa;
 - Formação da placa de ateroma e microtrombos locais.

O fibrinogénio fora dos contextos de agressão – quer traumática quer

inflamatória – apresenta variações na sua concentração sérica em função de vários factores, incluindo factores de risco de doença vascular:

- Factores genéticos;
- Idade;
- Hiperlipidémia
- Tabagismo;
- Hipertensão arterial;
- Obesidade;
- Diabetes *mellitus*;
- Contraceptivos orais.

A importância do fibrinogénio na doença cardiovascular³¹⁷⁻⁸ e na arteriosclerose está bem documentada³¹⁹.

Vários estudos associam a concentração de fibrinogénio do plasma com o risco de eventos cardiovasculares³²⁰, nomeadamente:

no estudo PRIME³²¹, existe uma associação entre o fibrinogénio e a doença cardiovascular;

segundo o *Physicians Health Study*, o risco de enfarte miocárdio duplicava para aqueles que tinham o fibrinogénio superior a 340 mg/dl³²²;

os níveis de fibrinogénio estavam correlacionados com o número de vasos atingidos e a gravidade da doença cardíaca³²³;

a concentração de fibrinogénio tem valor previsor na oclusão dos enxertos femoropoplíteus e estenose da carótida³²⁴;

os estudos PROCAM e ECAT demonstraram uma relação entre o colesterol, LDL e fibrinogénio. Segundo este estudo, os níveis de fibrinogénio elevado aumentam o risco cardiovascular³²⁵⁻⁶;

o estudo Framingham *offspring* demonstrou, igualmente, uma relação entre os níveis de fibrinogénio e o risco cardiovascular³²⁷.

O polimorfismo do gene beta do fibrinogénio (-455G/A) foi identificado e está associado aos níveis de fibrinogénio³²⁸, tendo sido demonstrado uma associação entre o genótipo do fibrinogénio, os níveis de fibrinogénio e o risco de arteriosclerose³²⁹.

Foram descritos vários mecanismos pelos quais o fibrinogénio pode promover o desenvolvimento de arteriosclerose³³⁰⁻¹:

Pode infiltrar-se na parede arterial onde se fixa às LDL-colesterol e a outros factores de coagulação;

Pode ser o precursor do trombo mural;

Os produtos da degradação podem estimular a proliferação do músculo liso das artérias e a quimiotaxia para os macrófagos.

Elevação da viscosidade plasmática e sanguínea;

Aumento da agregação plaquetária – o fibrinogénio fixa-se ao receptor da glicoproteína IIb/IIIa da plaqueta e aumenta a capacidade de agre-

gação entre as plaquetas. Outra acção a nível plaquetário é o seu aumento de reactividade, sendo este fenómeno independente da sua fixação ao receptor³³²;

Aumento da concentração de fibrina no trombo.

Viscosidade sanguínea

O parâmetro reológico mais vulgarizado é a viscosidade sanguínea, que representa a relação entre a força que induz a deslocação da substância e a velocidade a que esta passa a deslocar-se. A viscosidade é uma variável complexa, que depende não só da tensão e da relação de cisalhamento mas ainda é influenciada pelo tempo, temperatura e hematócrito.

No sistema circulatório, a tensão de cisalhamento reflecte a pressão local de perfusão.

Na generalidade dos casos, a viscosidade sanguínea tende a diminuir à medida que aumenta a relação de cisalhamento, recuperando os valores iniciais quando cessa a aplicação da força externa. Esta característica, designada viscoelasticidade, baseia-se na variação do ordenamento relativo dos diversos constituintes sanguíneos sob diferentes tensões de cisalhamento. A variabilidade da viscosidade sanguínea *in vivo* justifica que a determinação *in vitro* seja efectuada a níveis da tensão ou relação de cisalhamento que reproduzem os do fluxo. Pelo contrário, a viscosidade plasmática (e sérica) terá um valor igual em todos os compartimentos vasculares e, portanto, constante sob qualquer relação de cisalhamento a que for subme-

tida.

A coexistência de anomalias da distribuição fosfolipídica e maior microviscosidade da membrana, associadas a um aumento da actividade da enzima $\text{Ca}^{2+} - \text{ATPase}$, sugere que a formação de lesões localizadas na superfície globular estarão na origem da maior rigidez eritrocitária³³³⁻⁴.

Os doentes com hipertensão “de bata-branca” evidenciam valores significativamente aumentados para a viscosidade plasmática e fibrinogénio³³⁵⁻⁶, contudo inferiores aos de doentes hipertensos, com ou sem medicação.

Estudos em doentes hipertensos não-*dipper* demonstraram que estes apresentavam valores significativamente mais elevados de fibrinogénio e viscosidade plasmática (não havendo diferença em outros parâmetros hemorreológicos, como a agregação e deformabilidade eritrocitárias) do que os *dipper*³³⁷⁻⁸.

Estas alterações são concordantes com as daqueles autores que sugerem que o fibrinogénio estará implicado na patogénese da hipertensão.

Avaliação dos parâmetros renais

A etiologia da insuficiência renal terminal³³⁹ em cerca de 20% dos doentes é a hipertensão arterial. Por outro lado, cerca de 90% dos doentes com insuficiência renal terminal apresentam hipertensão.

Em todos os casos, a hipertensão arterial acelera o declínio da filtra-

ção glomerular associada com a idade e com a doença renal intrínseca e aumenta o risco de complicações cardiovasculares, por sua vez, responsáveis pelo excesso de mortalidade cardiovascular (50%) em doentes com insuficiência renal terminal.

No caso dos doentes não-*dipper*, – devido à ausência de diminuição nocturna fisiológica da pressão arterial – prolonga-se a exposição à hipertensão arterial, agravando-se os riscos de deterioração da função renal.

Alterações anatomopatológicas – Nefrosclerose

A nefrosclerose, caracterizada histologicamente por envolvimento vascular, glomerular e tubulointerstitial³⁴⁰, é comumente associada à hipertensão arterial, estando identificados outros factores, além do nível tensional.

A doença vascular consiste num espessamento da íntima e estreitamento do lúmen das artérias renais de pequeno e médio calibre, bem como a nível dos glomérulos. Este tipo de lesão é mediado através de dois processos:

Resposta hipertrófica com espessamento da íntima e hipertrofia da média, com estreitamento do lúmen vascular³⁴¹;

Depósito de material hialino na zona de lesão³⁴².

O glomérulo mostra envolvimento focal e global, sendo este último associado a lesão isquémica do glomérulo.

Estas alterações hemodinâmicas poderão estar associadas a alterações do metabolismo do monóxido de azoto³⁴³.

A hipertensão intraglomerular resultante da transmissão da hipertensão arterial tem um efeito deletério ao longo do tempo. Este efeito está bem documentado em doentes com doença glomerular (ex.: nefropatia diabética) com estenose unilateral da artéria renal. Do lado da estenose, o rim encontra-se poupado, pois a hipoperfusão confere uma protecção relativa³⁴⁴⁻⁵.

A pressão intraglomerular encontra-se relacionada com o desenvolvimento da insuficiência renal e, pelo menos, três mecanismos podem estar envolvidos nesta alteração da hemodinâmica renal³⁴⁶:

Resposta compensatória da perda de nefrónios, de modo a manter o filtrado glomerular;

Vasodilatação renal (ex.: diabetes);

Nas doenças glomerulares uma adaptação compensatória à diminuição da permeabilidade da membrana à água e pequenas moléculas³⁴⁷.

O mecanismo pelo qual a hipertensão glomerular vai desencadear lesão glomerular não é completamente entendido. Vários factores estão envolvidos, nomeadamente³⁴⁸:

Lesão da célula endotelial, da mesma forma que acontece no vaso;

Aumento da tensão da parede e o aumento do diâmetro do capilar

pode implicar perda do revestimento endotelial. Este facto associa-se a acumulação de macromoléculas³⁴⁹ no espaço subendotelial, conduzindo a estenose do capilar.

O aumento de exposição das células mesangiais estimula-as na produção de matriz extracelular e citocinas³⁵⁰ (*Transforming Growth Factor- β* – *TGF- β*) o que contribui para a lesão glomerular.

A doença vascular e glomerular associam-se, frequentemente, na nefrite intersticial. O mecanismo pelo qual se desenvolve esta nefrite ainda é desconhecido. Sabe-se, contudo, que a estenose grave da artéria renal é responsável pelo desenvolvimento de nefrite intersticial, embora exista igualmente um componente imunológico que é desencadeado pelas modificações antigénicas induzidas pela isquémia³⁵¹.

Factores de risco na Nefrosclerose

A nefrosclerose aparece normalmente com o envelhecimento, mas é exacerbada pela hipertensão arterial³⁵². A nefrosclerose está associada a três factores de risco (hereditariedade, hipertensão arterial, nefropatia).

Hereditariedade

O efeito da hereditariedade encontra-se documentado em vários trabalhos, nomeadamente:

Indivíduos de origem africana apresentam maior incidência deste tipo de lesões³⁵³;

Descendentes directos de pais hipertensos, onde ficou demonstrado que existia associação entre o facto de terem parentes com albuminúria e o facto de desenvolverem albuminúria.

Hipertensão arterial

Quanto maiores forem os valores tensionais, mais acentuada e mais rápida é a evolução para nefrosclerose.

A elevação da pressão arterial vai condicionar o aumento da pressão da microcirculação renal. Este aumento da pressão glomerular – bem como o aumento do fluxo sanguíneo – vai influenciar a depuração renal de proteínas³⁵⁴.

O aumento da pressão intraglomerular pode ser importante na génese da lesão renal coexistindo em várias doenças³⁵⁵⁻⁶. A hiperfiltração renal, que está perfeitamente documentada nos estádios iniciais da nefropatia diabética³⁵⁷⁻⁸, pode ocorrer igualmente na gravidez³⁵⁹⁻⁶⁰ e nos rins transplantados e está associada ao desenvolvimento de microalbuminúria.

Na hipertensão arterial, a taxa de filtração glomerular mantém-se normal ou elevada, mas o fluxo renal tende a diminuir, tendo como consequência que a fracção de filtrado aumenta³⁶¹⁻². A hipertensão capilar condiciona um aumento da pressão de filtração através da membrana glomerular o que favorece a perda de proteínas. Ao serem comparados normotensos, hipertensos *borderline* e hipertensos ligeiros, a excreção urinária de albumina estava relacionada com os valores da pressão diastólica ambula-

tória diurna, sugerindo uma relação entre a perda de proteínas nos capilares e os valores tensionais³⁶³⁻⁵.

Doenças renais crônicas

Doentes com doenças crônicas que lesem o rim apresentam risco mais elevado de nefrosclerose. O paradigma deste tipo de doenças é a diabetes.

A doença renal é uma complicação frequente da diabetes. As alterações do tipo microvascular são as responsáveis pela nefropatia diabética, caracterizada por uma histologia típica, pela presença de proteinúria persistente (> 0,5 g/24 horas) e por insuficiência renal progressiva.

Proteinúria

Na nefrosclerose, a excreção proteica é, normalmente, pouco elevada (menos de 1 g/dia), reflectindo a natureza focal do envolvimento glomerular. A proteinúria é produzida principalmente pelos glomérulos menos afectados, com hipertrofia compensatória e com pressão intraglomerular aumentada.

Vários estudos têm demonstrado maior prevalência de eventos cardiovasculares em doentes com proteinúria, quando comparados com doentes sem proteinúria.

Vários estudos demonstraram a relação entre a proteinúria e os eventos cardiovasculares. Podemos ver, seguidamente, alguns dos principais

estudos que estabeleceram esta relação.

No estudo *Islington*, detectou-se uma relação entre proteinúria e a pressão arterial, quer sistólica, quer diastólica. Doentes com microalbuminúria apresentavam valores tensionais diastólicos mais elevados³⁶⁹.

Num estudo prospectivo de 5451 hipertensos, os doentes que apresentavam proteinúria tiveram um número significativo de mortes maior que os doentes sem proteinúria³⁷⁰.

No *San Antonio Heart Study*, doentes que apresentavam microalbuminúria tinham valores tensionais mais elevados e maior prevalência de cardiopatia isquémica.

A hipertrofia ventricular esquerda é um factor previsor de mortalidade e morbidade em doentes com hipertensão arterial³⁷¹, verificando-se correlação positiva entre índice de hipertrofia ventricular esquerda e pressão intraglomerular³⁷². Foi demonstrada a existência de associação entre hipertrofia ventricular esquerda e a excreção de microalbuminúria.

Incidência da insuficiência renal

A velocidade de progressão para insuficiência renal em doentes hipertensos é geralmente lenta e apenas alguns doentes atingem este estágio. Este dado pode ser obtido analisando três ensaios:

o *Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*, onde a incidência de evolução para a duplicação do valor da creatinina (2,0 mg/dl) é ape-

nas de 0,2%, em sete anos³⁷³;

o *Hypertension Detection and Follow-up Program*, onde a incidência de insuficiência renal (atingir 2 mg/dL de creatinina), aos 5 anos, é 1,3%³⁷⁴;

a análise retrospectiva de 2125 doentes que atingiram 2 mg/dl de creatinina, em 5 anos, é 2%³⁷⁵.

O facto de muitos doentes com insuficiência renal terminal terem como causa a hipertensão arterial deve-se ao facto de o número de doentes hipertensos ser de tal forma elevado que uma pequena percentagem destes corresponde a um número significativo de doentes. A velocidade de progressão para insuficiência renal ajustada à idade neste grupo de doentes é de 0,34%, aos 16 anos.

Objectivo do Trabalho

Introdução

Os estudos epidemiológicos, baseados em medições de consultório, que demonstraram claramente a existência de uma relação entre os valores tensionais e os eventos cardiovasculares³⁷⁶, apresentaram resultados contraditórios, quando a relação era efectuada com as lesões a nível de órgão-alvo³⁷⁷⁻⁸.

A pressão arterial é uma variável circadiana – apresentando no indivíduo normal uma diminuição nocturna associada a hipoestimulação simpática³⁷⁹ – e, como tal, apresenta com baixa reprodutibilidade quando avaliada em tempos diferentes, o que poderá explicar a baixa existente entre os valores tensionais de consultório e as lesões dos órgãos-alvos.

A modificação do perfil tensional poderá estar associada inicialmente a uma hiperactividade do sistema nervoso simpático, com hipercinésia circulatória³⁸⁰, posteriormente contrariada pela hiporreacção vascular, após lesão a nível dos órgãos-alvos³⁸¹.

O perfil tensional, que deverá ser efectuado através de medição ambulatória da pressão arterial – pois além do perfil, permite avaliar a variabilidade e a carga tensional – apresenta, comparado com as avaliações de consultório, correlação superior nas lesões dos órgãos-alvos, nomeadamente o índice de massa do ventrículo esquerdo³⁸².

Os órgãos-alvos que, classicamente, são o cérebro, o coração, o rim e os sistema nervoso central, adquiriram novo componente, nomeadamente o vaso, que, desde fases iniciais de doença, apresenta disfunção do endotélio e espessamento da interface média-íntima, com alteração da distensibilidade arterial³⁸³⁻⁵.

As lesões nestes órgãos apresentam relação com os valores tensionais ambulatorios³⁸⁶ e não com os valores obtidos no consultório, o que veio alterar a nossa percepção relacionada com a doença hipertensiva.

Objectivo do estudo

A nossa hipótese de trabalho teve como pressuposto que a doença hipertensiva era uma doença multifacetada, com vários perfis tensionais, correspondendo cada perfil tensional identificado a uma fase da doença com um conjunto de lesões nos órgãos-alvos.

A hipertensão “de bata-branca” seria um dos estádios precoces da doença em causa, devendo ser encarado como uma situação de risco aumentado cardiovascular e não como uma variante do normal sem riscos.

No sentido da clarificação desta hipótese, realizámos um trabalho de investigação com dois componentes – um transversal e outro longitudinal.

O objectivo do componente transversal foi a determinação e comparação das características de quatro amostras de quatro populações com perfis tensionais diferentes – normotensos *dipper*, hipertensos “de bata-branca”, hipertensos mantidos *dipper* e hipertensos mantidos não-*dipper* –

que correspondem a quatro fases diferentes da doença hipertensiva.

O objectivo do componente longitudinal – realizado na amostra de doentes hipertensos “de bata-branca” – foi avaliar a evolução deste perfil ao longo de 5 anos e detectar, na medida do possível, eventuais factores predictores da sua evolução.

Material e Métodos

As populações foram identificadas em indivíduos enviados à Consulta de Hipertensão, no Hospital de S. Maria. As características que levaram à identificação das populações foram:

- Normotensos *dipper* – indivíduos com valores tensionais de consultório normais (pressão arterial sistólica inferior a 135 mmHg e diastólica inferior a 80 mmHg), com valores de ambulatório normais (média das pressões sistólica de 24 horas inferior a 130 mmHg e diastólica inferior a 75 mmHg), com perfil tensional *dipper* (média dos valores tensionais diurnos superiores à média dos valores nocturnos, em pelo menos 10%;

- Hipertensos “de bata-branca” – doentes com valores tensionais no consultório elevados e valores ambulatorios normais, com perfil tensional *dipper*;

- Hipertensos mantidos *dipper* – doentes com valores tensionais elevados no consultório e em ambulatório, apresentando perfil tensional *dipper*;

- Hipertensos mantidos não-*dipper* – doentes com valores tensionais elevados no consultório e em ambulatório, apresentando perfil tensional não-*dipper*;

De cada população foi seleccionada uma amostra de entre 75 e 95 pacientes, que tivessem os seguintes critérios de selecção:

- Não estavam tratados;
- Idade compreendida entre 40 e 75 anos;
- Hipertensão diagnosticada recentemente (há menos de 2 anos), sem critérios de gravidade;
- Excluída a hipertensão secundária;
- Ausência de: insuficiência cardíaca, enfarte miocárdio prévio, história de doença coronária ou *bypass*, doenças valvulares, diabetes, acidentes cardiovasculares – nomeadamente acidente cerebrovasculares –, doença renal primária ou insuficiência renal de qualquer etiologia e apneia do sono;
- Não apresentavam condições que dificultassem a realização de medição ambulatória da pressão arterial (ex.: fibrilhação auricular ou outras disritmias major);
- Uma segunda medição ambulatória da pressão arterial, realizada entre 15 dias a 1 mês após a primeira, apresentava o mesmo perfil tensional;
- Boa qualidade do ecocardiograma e da ecografia carotídea;
- Não ingestão de medicação de forma continuada para nenhuma doença específica;
- As mulheres utilizavam como método contraceptivo o dispositivo intra-uterino, sendo critério de exclusão na mulher a gravidez;

- A medição ambulatória da pressão arterial apresentava mais de 85% de medições válidas e o aparelho não interferir com o sono do paciente;
- Registo assinado de consentimento informado.

Na primeira consulta, foram efectuados a todos os doentes a avaliação clínica, análises ditas de rotina, electrocardiograma, despiste de hipertensão secundária e pedido de consentimento informado.

Após admissão no estudo, foram realizados ecocardiograma, ecografia carotídea, medição ambulatória da pressão arterial, depuração de creatinina, doseamento da excreção urinária de albumina – microalbuminúria –, doseamento do péptico amimo terminal do procolagénio III – PIIIP, e parâmetros hemorreológicos (viscosidade plasmática e fibrinogénio).

Avaliação clínica

A avaliação clínica foi efectuada entre as 9:00 e as 12:00 horas, não tendo o doente, nos trinta minutos, anteriores ingerido alimentos ou fumo.

A avaliação da pressão arterial foi efectuada pelo método auscultatório – de acordo com as normas existentes³⁸⁷⁻⁹ – com utilização de um esfigmomanómetro de mercúrio, com a braçadeira mais adequada ao diâmetro do braço, tendo-se realizado em cada membro duas medições com um intervalo de, pelo menos, dois minutos. Contudo, realizou-se uma terceira medição adicional, caso as duas anteriores apresentassem uma diferença supe-

rior a 6 mmHg.

Foi executada uma avaliação em cada membro, na posição de decúbito dorsal, e uma em cada braço, na posição de sentado, com o braço apoiado ao nível do coração³⁹⁰⁻¹: foi considerada como valor tensional do paciente a média entre as duas medições mais próximas, no braço que apresentava o maior valor.

A braçadeira foi insuflada com uma pressão 20 mmHg superior à que provocava o desaparecimento da onda de pulso, considerando-se o valor de pressão arterial sistólica o correspondente à fase I³⁹² dos sons de Korotkoff e o valor da pressão arterial diastólica o correspondente à fase V³⁹³.

Os pacientes foram observados pelo menos três vezes, no intervalo de duas semanas, tendo sido colocado o diagnóstico de valores tensionais elevados se apresentavam pelo menos três valores tensionais diastólicos (Fase V de Korotkoff) superiores a 95 mmHg.

A avaliação dos parâmetros analíticos foi efectuada entre as 9:00 e as 12:00 hora, após um período de jejum nocturno de 12 horas.

Medição ambulatória da pressão arterial

Como se referiu acima, o perfil tensional ambulatório normal da pressão arterial apresenta valores baixos durante o período nocturno, uma rápida subida ao acordar³⁹⁴ e um período diurno com valores mais elevados, os quais estão relacionados com a actividade do doente³⁹⁵.

A medição da pressão arterial foi efectuada com recurso a um esfigmomanómetro marca SpaceLabs 90027, colocado no braço não dominante, programado para uma periodicidade diurna (entre as 07:00 e as 23:00 horas) de uma medição em cada vinte minutos e uma periodicidade nocturna (entre as 23:00 e as 07:00 horas) de 30 minutos.

A análise do registo foi efectuada, considerando o período nocturno de acordo com o ciclo registado pelo doente, sendo os resultados expressos em média, desvio-padrão e percentagem de valores superiores aos de referência, quer considerando o período de 24 horas, quer os períodos diurno e nocturno.

Considerou-se *dipper* os doentes que apresentavam uma redução da média de valores das pressões arteriais nocturnas de, pelo menos, 10% em relação à média das pressões arteriais diurnas.

Avaliação cardíaca

As lesões cardíacas foram avaliadas através de ecocardiograma modo B, e *doppler*, sendo as medições efectuadas de acordo com a normas da Sociedade Americana de Ecocardiografia³⁹⁶. A metodologia foi a seguida por Braz Nogueira J³⁹⁷, tendo avaliado o grau de hipertrofia ventricular esquerda através do índice de massa do ventrículo esquerdo e do índice de hipertrofia concêntrica, calculados, respectivamente, pela fórmula de Devereux e Reicher³⁹⁸⁻⁹, dividida pela superfície corporal e pela divisão do dobro da espessura da parede posterior pela dimensão interna. A fracção de

ejecção e a de encurtamento foram calculadas de acordo com Quinones e col.⁴⁰⁰, tendo a relação entre a onda E e a onda A, bem como o tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo (TRIVE), obtidos por metodologias de *doppler*.

A presença de hipertrofia ventricular esquerda foi estabelecida quando o índice de massa ventricular esquerda foi superior a 130 g/m² no homem e superior a 110 g/m² na mulher.

Na avaliação do índice de fibrose utilizou-se a determinação sérica do péptido amino-terminal do procolagénio Tipo III (PIIIP), que é formado durante a biosíntese do colagénio tipo III.

As amostras de soro para a determinação do PIIIP foram obtidas através de colheita de sangue e conservadas congeladas a menos 70°C, sendo a determinação da concentração efectuada através de técnica de radioimuno-ensaio, na variante descrita por Risteli e col.⁴⁰¹.

Avaliação da parede vascular

A ecografia vascular – com uma tecnologia ecográfica modo-B de alta definição – foi efectuada na parede mais distal da carótida, aproximadamente um centímetro proximal à bifurcação, devido ao facto de, nessa zona, as paredes do vaso serem paralelas e dever colocar-se a sonda perpendicularmente a elas, obtendo-se, assim, uma melhor definição de imagens. Após a fixação das imagens, aplicou-se o sistema de medição linear incorporado no aparelho, tendo-se realizado, nas três melhores imagens obtidas,

as medições da espessura das camadas meia e íntima, no ponto onde existia maior espessamento dessas camadas.

A detecção e contagem das placas foram igualmente efectuadas com utilização desta tecnologia.

Avaliação renal

A determinação da albumina urinária foi efectuada através do cálculo da média de dois doseamentos, realizados com intervalo inferior a 2 semanas, em colheitas de urina de 24 horas. Optou-se pelo período de 24 horas para reduzir a influência do ritmo circadiano de secreção da albumina, que apresenta maiores valores de excreção durante o período diurno⁴⁰².

Foram excluídas situações que pudessem afectar a excreção de albumina, nomeadamente o exercício extenuante⁴⁰³, a sobrecarga hídrica⁴⁰⁴ ou proteica⁴⁰⁵, as infecções urinárias e a gravidez.

Avaliação dos parâmetros hemorreológicos

Os parâmetros hemorreológicos estudados foram a concentração sérica de fibrinogénio e a viscosidade plasmática. A medição da viscosidade plasmática foi efectuada utilizando um viscosímetro capilar (*Harkness method* in a Coulter Electronics LTD) e a medição da concentração de fibrinogénio foi efectuada por um Fibrintimer da DADE Berh-ring, utilizando uma modificação do método de *Clauss*. Foram efectuados no Instituto de Bioquímica da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Componente longitudinal

A amostra de doentes da população hipertensa “de bata-branca” foi objecto de seguimento durante um período de 5 anos, com observações anuais.

Avaliação Estatística

Na análise descritiva das variáveis foram utilizados tabelas de frequência e histograma com desenho da curva normal, sendo calculado os seguintes parâmetros: média, mediana, moda, variância, desvio-padrão e erro- padrão.

Os resultados, dependendo da distribuição, são apresentados em termos de média e desvio-padrão⁴⁰⁶, no caso de apresentar uma distribuição normal ou em termos de mediana, e intervalo de confiança a 95%.

Os modelos utilizados para a análise das variáveis contínuas foram, no caso da distribuição ser normal, o modelo de análise de variância *one-way*, com teste de homogeneidade da variância e teste de comparação múltipla de Scheffé (a opção pelo método de Scheffé deve-se ao facto da não exigência da satisfação de nenhuma condição, no que diz respeito ao equilíbrio dimensional das amostras, podendo ser aplicado de forma mais lata que o método de Turkey⁴⁰⁷). Nas variáveis com distribuição não paramétrica utilizaram-se os modelos de Kruskal-Wallis H e o de Mann-Whitney.

As variáveis discretas foram comparadas com a utilização do teste

do χ^2 , com correcção de Yates⁴⁰⁸.

Nos modelos de relação, foram utilizados os modelos de correlação e Spearman e o modelo de regressão linear pelo método dos mínimos quadrados com análise de resíduos.

Foram considerados com significado estatístico valores de $p < 0,01$ (*two-tailed significant*).

Todos os testes foram realizados utilizando as rotinas do programa SPSS versão 14.0.

Resultados

O número total de indivíduos estudados foi de 346, divididos em quatro populações (normotensos *dipper*, hipertensos de “bata-branca”, hipertensos mantidos *dipper*, hipertensos mantidos não *dipper*), sendo cada amostra, respectivamente de 92, 91, 85 e 78 indivíduos.

Os resultados estão expressos em Tabelas, que contêm conjuntos de variáveis agrupadas por características de semelhança. Na última coluna, é assumido o valor de p , resultante da comparação entre os quatro grupos, pela utilização do modelo de ANOVA ou de Krukál-Wallis. No caso de existirem diferenças significativas na variável estudada, é efectuada a representação gráfica da variável, com indicação dos resultados obtidos na aplicação dos modelos de Scheffé – paramétrica – ou de Mann-Whitney – não paramétrica.

Características clínicas

As amostras estudadas apresentavam características biométricas e cronométricas semelhantes, não se detectando diferenças significativas entre elas (Tabela VIII).

Tabela IX – Características biométricas e cronométricas dos indivíduos estudados

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i>	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos <i>dipper</i>	Hipertensos não- <i>dipper</i>	Valor de p
Numero de elementos (n)	92	91	85	78	
Idade (anos)	56,1 ± 10,3	55,3 ± 11,4	58,1 ± 9,4	57,6 ± 9,8	n.s.
Sexo (Masc./Fem.)	47/45	46/45	44/41	42/36	n.s.
Altura (cm)	174,1 ± 8,8	175,4 ± 10,2	173,4 ± 9,5	175,2 ± 9,2	n.s.
Peso (Kg)	81,5 ± 14,3	83,1 ± 12,5	83,0 ± 13,3	84,1 ± 11,9	n.s.
Duração da hipertensão (anos)	-	0,6(0,3 – 1,5)	0,9(0,4 – 1,8)	0,8(0,3 – 1,7)	n.s.
Índice de massa corporal (kg/m ²)	26,8 ± 2,5	27,1 ± 3,8	27,8 ± 3,5	27,2 ± 3,1	n.s.
Fumadores (%)	13,0	16,5	17,6	12,8	n.s.
Período de sono (horas)	6,9 ± 2,1	6,4 ± 1,8	6,8 ± 1,9	7,1 ± 1,8	n.s.

Características hematológicas e bioquímicas

As amostras estudadas não apresentavam diferenças significativas em relação aos parâmetros hematológicos e bioquímicos estudados (Tabela X). Os valores médios de colesterol e ácido úrico eram superiores nos hipertensos, embora não houvesse diferença estatística.

Tabela X – Características hematológicas dos indivíduos estudados

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i>	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos <i>dipper</i>	Hipertensos não- <i>dipper</i>	Valor de p
Hemoglobina (g/dL)	15,2 ± 1,6	14,4 ± 1,7	14,8 ± 1,2	14,7 ± 1,3	n.s.
Hematócrito (%)	45,2 ± 2,6	43,4 ± 1,9	43,4 ± 1,9	42,6 ± 2,4	n.s.
Contagem leucocitária (10 ⁶ /L)	5800 ± 1200	8790 ± 1500	6890 ± 1700	7640 ± 2000	n.s.
Velocidade de Sedi- mentação (mm/h)	7,2 ± 3,6	6,8 ± 5,3	9,1 ± 5,3	10,1 ± 6,2	n.s.
Contagem de plaquetas (10 ⁶ /L)	234 ± 54	158 ± 65	178 ± 78	210 ± 95	n.s.
<i>International Normalized Ratio (INR)</i>	1,10 ± 0,12	1,02 ± 0,11	0,98 ± 0,12	0,97 ± 0,13	n.s.

Tabela XI – Características bioquímicas dos indivíduos estudados

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i>	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos <i>dipper</i>	Hipertensos não- <i>dipper</i>	Valor de p
Glicose (mg/dL)	15,2 ± 1,6	14,4 ± 1,7	14,8 ± 1,2	14,7 ± 1,3	n.s.
Creatinina (mg/dL)	45,2 ± 2,6	43,4 ± 1,9	43,4 ± 1,9	42,6 ± 2,4	n.s.
Ureia (mg/dL)	37,2 ± 12,1	28,3 ± 13,1	39,5 ± 13,2	39,7 ± 14,5	n.s.
Colesterol (mg/dL)	210,6 ± 23,7	205,4 ± 16,7	219,1 ± 35,8	225,4 ± 34,6	n.s.
Triglicéridos (mg/dL)	156,3 ± 20,3	159,1 ± 18,2	165,9 ± 25,8	169,4 ± 29,8	n.s.
HDL – Colesterol (mg/dL)	66,8 ± 11,2	57,2 ± 11,5	55,2 ± 10,9	56,5 ± 12,7	n.s.
Aspartato amino- transferase – AST (U/L)	25,4 ± 6,9	24,5 ± 5,2	28,8 ± 9,4	27,1 ± 8,7	n.s.
Alanina aminotrans- ferase – ALT (U/L)	31,2 ± 7,3	28,1 ± 4,9	33,1 ± 8,9	34,5 ± 9,6	n.s.
Gama-GT – Gama glutamyltranspeptida- se	18,9 ± 6,7	21,2 ± 8,7	19,2 ± 7,3	18,1 ± 8,1	n.s.
Ácido úrico (mg/dL)	3,7 ± 1,4	4,2 ± 1,6	4,5 ± 1,9	4,8 ± 2,1	n.s.
Fosfatase alcalina (U/L)	103,2 ± 14,3	98,4 ± 12,7	104,5 ± 9,7	102,3 ± 8,3	n.s.

Tabela XI – Características bioquímicas dos indivíduos estudados (Continuação)

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i>	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos <i>dipper</i>	Hipertensos não- <i>dipper</i>	Valor de p
Sódio (mEq/L)	142,2 ± 3,2	144,3 ± 2,9	143,7 ± 2,9	142,1 ± 3,4	n.s.
Potássio (mEq/L)	3,6 ± 0,3	3,8 ± 0,3	3,8 ± 0,4	3,9 ± 0,4	n.s.
Cloro (mEq/L)	101,2 ± 4,3	100,8 ± 3,8	100,3 ± 3,8	102,3 ± 5,6	n.s.

Medição ambulatória da pressão arterial

A diferença detectada entre as pressões arteriais ocasionais (sistólica, diastólica e média) é motivada pela diferença em relação aos normotensos *dipper* ($p < 0,01$), não se detectando diferenças entre as outras amostras .

Tabela XII – Valores da pressão arterial dos indivíduos estudados

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i>	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos <i>dipper</i>	Hipertensos não- <i>dipper</i>	Valor de p
Valores de ocasional					
Pressão arterial sistólica (mmHg)	123,2 ± 11,3	148,3 ± 10,8	149,0 ± 12,2	154,5 ± 12,8	< 0,01
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76,2 ± 6,7	96,4 ± 10,2	102,8 ± 7,9	106,5 ± 8,8	< 0,01
Pressão arterial média (mmHg)	89,7 ± 8,1	113,8 ± 10,4	116,2 ± 9,8	120,6 ± 10,1	< 0,01
Frequência cardíaca (p.p.m.)	72,3 ± 13,2	76,8 ± 11,1	74,2 ± 12,9	74,2 ± 11,8	< 0,01
Valores de ambulatório global					
Pressão arterial sistólica (mmHg)	116,7 ± 10,2	118,4 ± 11,2	143,0 ± 11,0	148,9 ± 12,3	< 0,01
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76,2 ± 6,7	70,8 ± 5,9	102,8 ± 7,9*	106,5 ± 8,8*	< 0,01
Pressão arterial média (mmHg)	89,7 ± 8,1	86,6 ± 8,6	116,2 ± 9,8*	120,6 ± 10,1*	< 0,01
Frequência cardíaca (p.p.m.)	72,3 ± 16,2	72,3 ± 12,1	75,4 ± 18,1	82,6 ± 27,1	< 0,01

**Tabela XII – Valores da pressão arterial dos indivíduos estudados
(continuação)**

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i>	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos <i>dipper</i>	Hipertensos não- <i>dipper</i>	Valor de p
Valores de ambulatório diurno					
Pressão arterial sistólica (mmHg)	128,1 ± 12,05	129,2 ± 12,8	154,7 ± 19,2*	150,3 ± 18,2	< 0,01
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,0 ± 8,01	75,3 ± 4,9	98,4 ± 11,2*	101,1 ± 12,1*	< 0,01
Pressão arterial média (mmHg)	84,3 ± 10,3	93,5 ± 8,1	117,3 ± 16,2	117,5 ± 16,8	< 0,01
Frequência cardíaca (p.p.m.)	79,4 ± 10,6	74,3 ± 13,1	80,2 ± 8,48	85,3 ± 9,2	n.s.
Valores de ambulatório noturnos					
Pressão arterial sistólica (mmHg)	101,1 ± 7,3	103,2 ± 9,8	127,0 ± 18,2*	143,2 ± 21,2	< 0,01
Pressão arterial diastólica (mmHg)	51,2 ± 6,8	58,9 ± 8,4	62,4 ± 7,9*	82,3 ± 10,2	< 0,01
Pressão arterial média (mmHg)	67,6 ± 7,2	73,5 ± 9,1	83,7 ± 13,6	102,6 ± 15,4	< 0,01
Frequência cardíaca (p.p.m.)	58,3 ± 9,8	72,1 ± 12,9	67,4 ± 20,2	74,3 ± 24,5	< 0,01
Carga tensional global					
Pressão arterial sistólica (% valores)	0	12	67	72	< 0,01
Pressão arterial diastólica (% valores)	0	9	63	69	< 0,01
Valores de ambulatório diurnos					
Pressão arterial sistólica (% valores)	0	16	74	79	< 0,01
Pressão arterial diastólica (% valores)	0	12	67	71	< 0,01
Valores de ambulatório noturnos					
Pressão arterial sistólica (% valores)	0	9	62	68	< 0,01
Pressão arterial diastólica (% valores)	0	6	57	65	< 0,01

Nas pressões arteriais global, diurna e nocturna em ambulatório (sistólica, diastólica e média), não se detecta diferença entre os normotensos *dipper*(ND) e os hipertensos “de bata-branca”(HTBB) e entre os hipertensos *dipper*(HTD) e não-*dipper*(HTND), embora a pressão arterial nocturna apresente diferença significativa entre os hipertensos *dipper* e os hipertensos não-*dipper*. Existem diferenças significativas entre os normotensos *dipper* e os hipertensos mantidos *dipper* e não-*dipper* ($p < 0,01$), bem como entre os hipertensos “de bata-branca” e os hipertensos mantidos *dipper* e não-*dipper* ($p < 0,01$). A nível e carga tensional, podemos verificar que não existem diferenças entre os hipertensos *dipper* e não-*dipper*, bem como entre normotensos *dipper* e hipertenso “de bata-branca”, existindo contudo diferenças entre os hipertensos *dipper* e não-*dipper* e os normotensos *dipper* e hipertensos “de bata-branca” (Tabela XII).

Figura 4 – Valores tensionais ocasionais

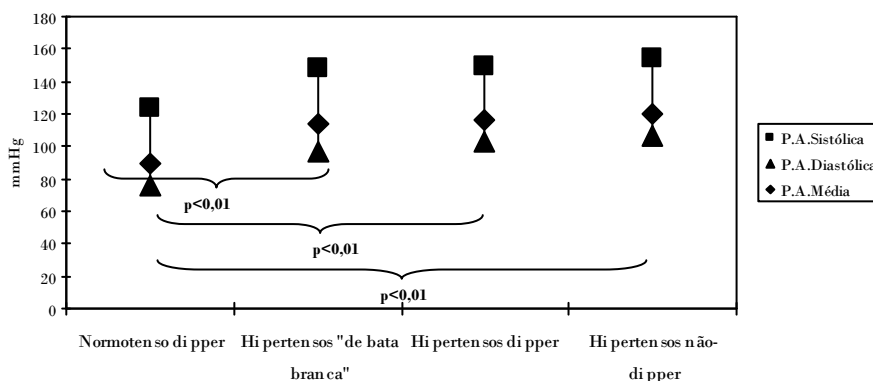


Figura 5 – Valores tensionais ambulatoriais globais

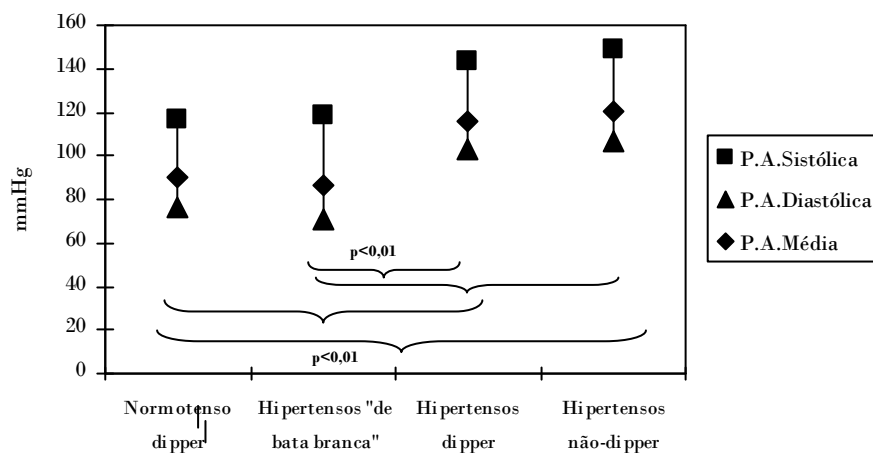


Figura 6 – Valores tensionais ambulatoriais diurnos.

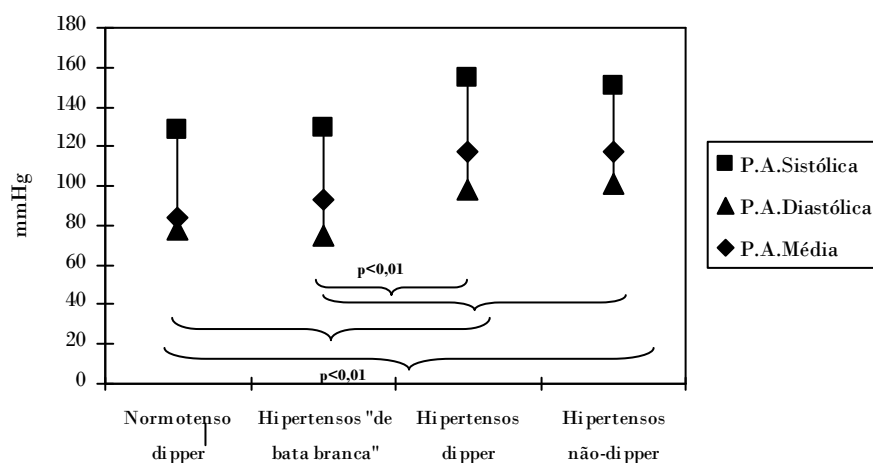
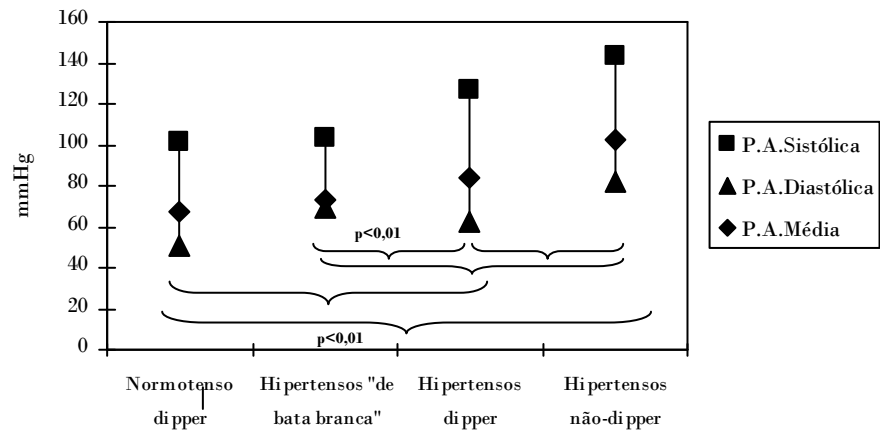


Figura 7 – Valores tensionais ambulatoriais nocturnos.



Avaliação cardíaca

As amostras estudadas apresentavam diferenças significativas em relação ao índice de massa do ventrículo esquerdo, ao tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo (T.R.I.V.E.), à relação da onda E/onda A e ao índice de hipertrofia concêntrica.

Tabela XIII – Características cardíacas avaliadas por ecografia

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i>	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos <i>dipper</i>	Hipertensos não- <i>dipper</i>	Valor de p
Índice de massa do ventrículo esquerdo (g/m ²)	93,2 ± 18,7	115 ± 21,2	134,2 ± 21,2*	152,5 ± 24,2	< 0,01
Fracção de encurtamento (%)	48,1 ± 6,2	47,2 ± 6,3	46,1 ± 4,2	44,2 ± 3,2	n.s.
T.R.I.V.E (ms)	89,2 ± 7,4	103,4 ± 11,8	106,2 ± 10,2*	115,0 ± 10,2	< 0,01
Relação da Onda E/onda A (s.d.)	1,07 ± 0,4	1,02 ± 0,5	0,95 ± 0,3*	0,94 ± 0,8	< 0,01
Índice de hipertrofia concêntrica (s.d)	0,37 ± 0,08	0,40 ± 0,05	0,42 ± 0,06*	0,55 ± 0,07	< 0,01

Em relação ao índice de massa do ventrículo esquerdo, as quatro amostras apresentam diferenças significativas. Em relação ao TRIVE e ao índice de hipertrofia concêntrica existem diferenças entre as várias amostras, excepto os hipertensos “de bata-branca” e os hipertensos mantidos *dipper* que não apresentam diferenças significativas. Já em relação à relação E/A todos os grupos apresentam diferenças significativas entre si, excepto os grupos de hipertensos mantidos – *dipper* e não-*dipper*

Figura 8 – Índice de massa ventricular esquerdo.

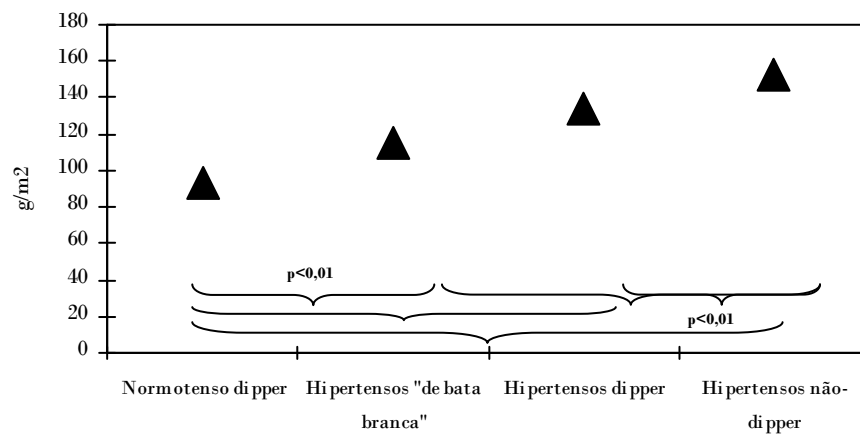


Figura 9 – Tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo

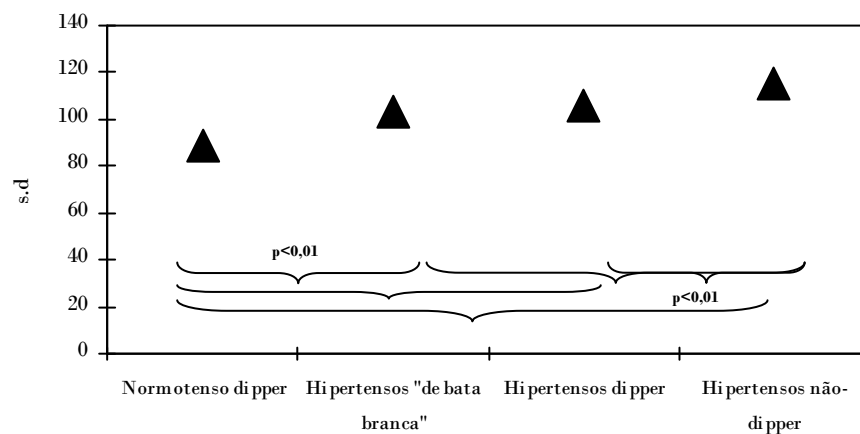


Figura 10 – Relação onda E/onda A

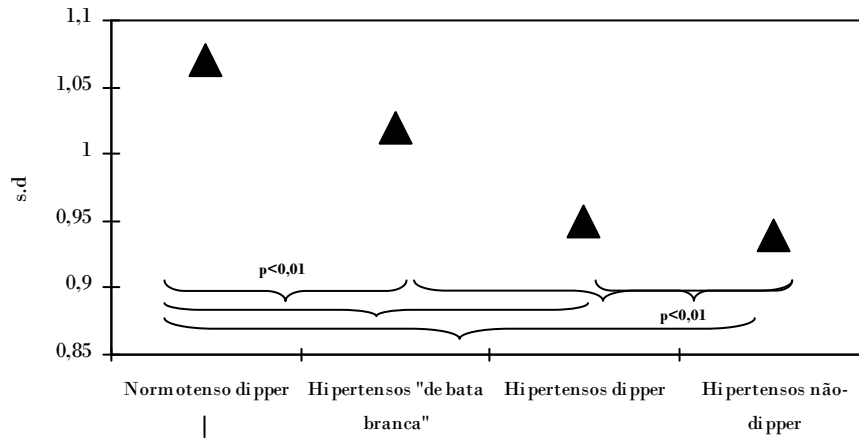
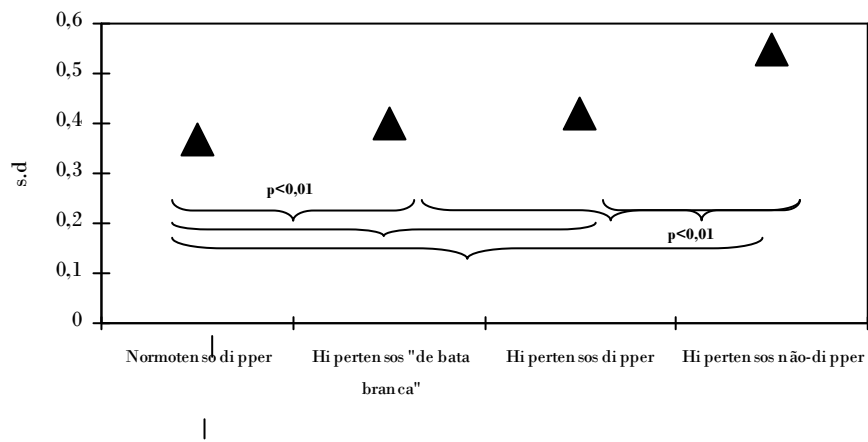


Figura 11 – Índice de hipertrofia concêntrica.

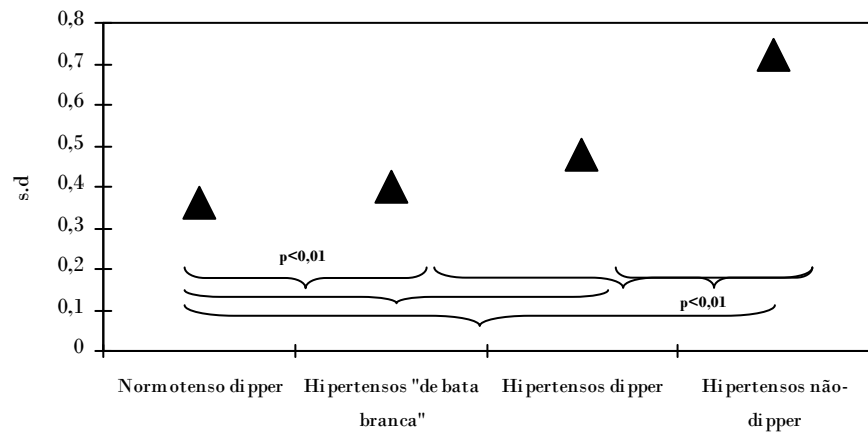


Em relação ao doseamento do péptido amino-terminal do procolagénio tipo III (PIIIP), que foi utilizado como índice de fibrose, podemos verificar que o valor nos hipertensos *dipper* é significativamente superior aos normotensos *dipper* e difere de forma significativa dos não-*dipper*, não existindo diferença entre os hipertensos “de bata-branca” e os *dipper*.

Tabela XIV – Parâmetros Bioquímicos de Fibrose

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i>	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos <i>dipper</i>	Hipertensos não- <i>dipper</i>	Valor de p
Péptico aminotermin-al do procolagénio tipo III (P-III-P)	0,36 ± 0,12	0,40 ± 0,16	0,48 ± 0,12	0,72 ± 0,16	< 0,01

Figura 12 – Péptico amino-terminal do procolagénio tipo III (PIIIP).



Avaliação renal

A excreção urinária de albumina apresenta diferenças significativas em relação aos vários grupos de pacientes. A depuração de creatinina não evidencia diferenças significativas entre os hipertensos “de bata-branca” e os hipertensos *dipper*.

Tabela XV – Parâmetros de avaliação renal

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i>	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos <i>dipper</i>	Hipertensos não- <i>dipper</i>	Valor de p
Excreção urinária de albumina - EUA - mg/24	5,5 (2,1 - 13)	17,4(8,2 -35)	25,2(6,9 -54)	47,1 (8 - 98)	< 0,01
Depuração de creatinina(ml/min/1,73 m ²)	112,5 ± 14,3	94,6 ± 19,6	90,3 ± 20,6	83,1 ± 18,3	<0,01

Figura 13 – Valores de excreção urinária de microalbuminúria

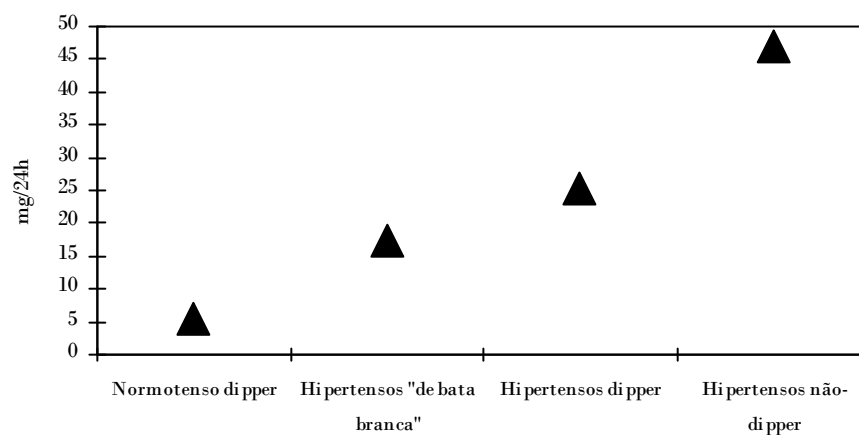
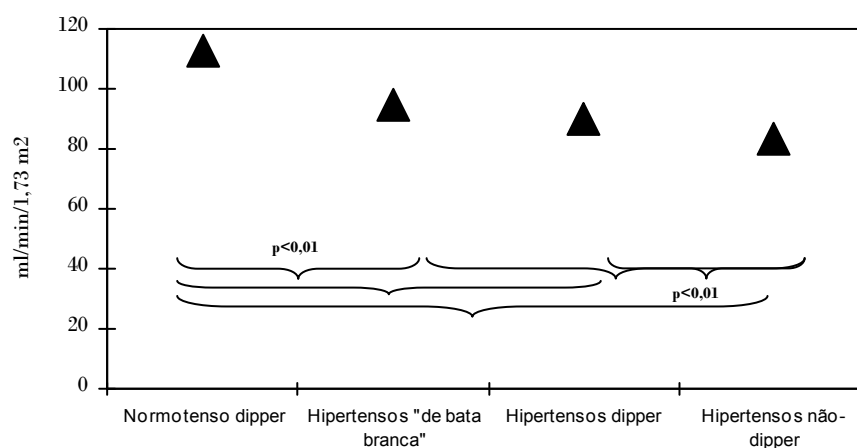


Figura 14 – Valores de depuração de creatinina.



Avaliação vascular

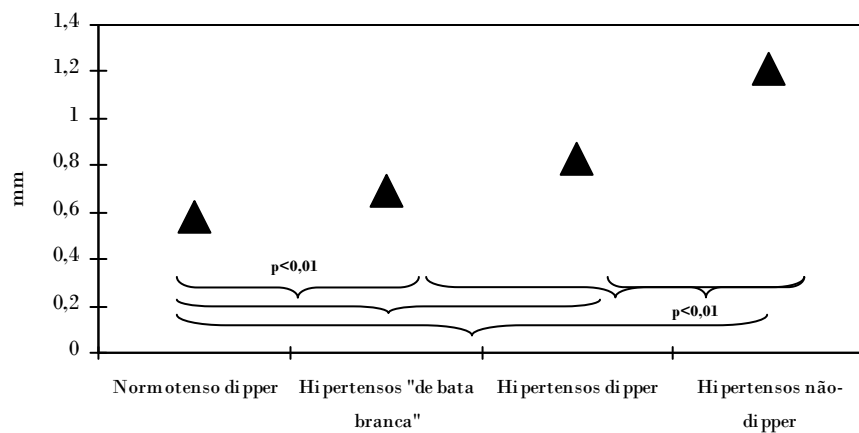
Avaliação da parede vascular

As amostras estudadas apresentavam diferenças significativas entre os vários grupos, excepto em relação ao espessamento da interfase média-íntima entre os hipertensos *dipper* e os "de bata-branca" em relação ao espessamento da interfase média-íntima. No número de placas a nível carotídeo, não se detectou diferenças entre os doentes hipertensos *dipper* e os não-*dipper*.

Tabela XVI – Parâmetros de ecocardiografia vascular

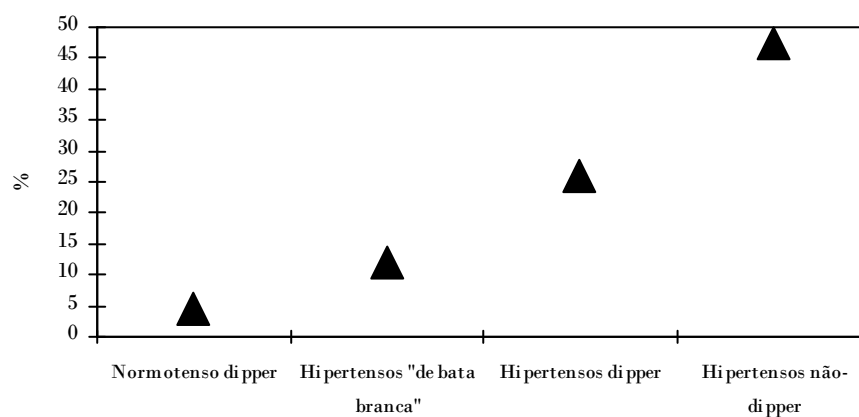
Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i>	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos <i>dipper</i>	Hipertensos não- <i>dipper</i>	Valor de p
Espessamento da interfase média-intima (mm)	0,58 ± 0,12	0,69 ± 0,18	0,83 ± 0,15	1,21 ± 0,14	< 0,01
Porcentagem de doentes com placas (%)	4,4	12,0	25,9	47,4	<0,01

Figura 15 – Espessamento da interfase média-íntima



Os normotensos *dipper* apresentam diferenças significativas em relação doentes. Os doentes hipertensos de bata-branca e os *dipper* não apresentam diferenças significativas

Figura 16 – Percentagem de doentes com placas



Os normotensos *dipper* apresentam diferenças significativas em relação aos doentes hipertensos mantidos *dipper* e *não-dipper*, entre os doentes hipertensos *dipper* e “de bata-branca” não se detecta diferenças significativas.

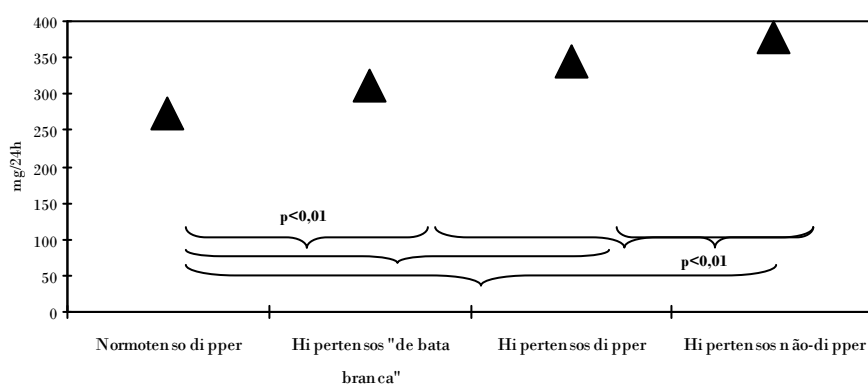
Avaliação hemorreológica

As amostras estudadas apresentavam diferenças significativas em relação ao fibrinogénio e à viscosidade plasmática

Tabela XVII – Parâmetros hemorreológicos

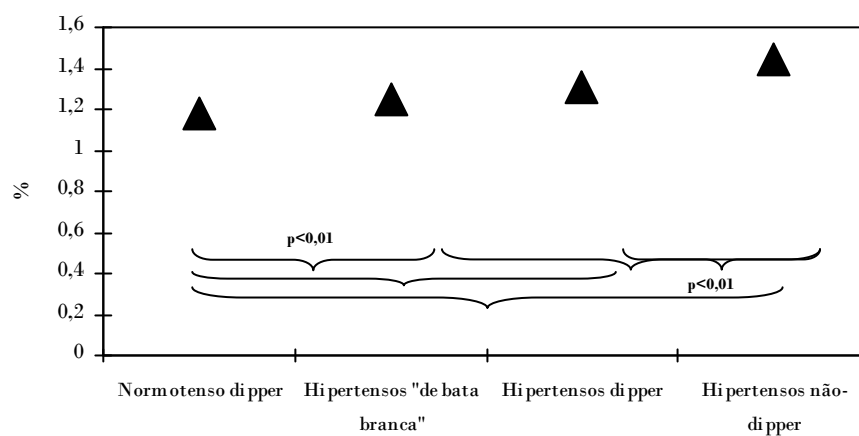
Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i>	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos <i>dipper</i>	Hipertensos não- <i>dipper</i>	Valor de p
Fibrinogénio (mg/dL)	272,4 ± 76,7	312,7 ± 63,3	345,6 ± 72,1	376,7 ± 59,5	< 0,01
Viscosidade Plasmática (mPa.A), 25°C	1,18 ± 0,09	1,25 ± 0,16	1,31 ± 0,14	1,44 ± 0,12	<0,01

Figura 17 – Valores de fibrinogénio plasmático



Os normotensos *dipper* apresentam diferenças significativas em relação doentes hipertensos mantidos *dipper* e não-*dipper* , entre os doentes hipertensos “de bata-branca” e os não-*dipper* detectam-se diferenças igualmente significativas mas não se verificaram com os doentes hipertensos mantidos *dipper*.

Figura 18 – Valores de viscosidade plasmática.



Os normotensos *dipper* apresentam diferenças significativas em relação aos hipertensos mantidos *dipper* (*HT D*) e não-*dipper*, entre os hipertensos mantidos *dipper* e não os não-*dipper* detectam-se diferenças igualmente significativas.

Análise da amostra de hipertensos “de bata-branca”, ao longo de 5 anos

Análise ao longo do tempo

O grupo de doentes hipertensos “d bata-branca” foi avaliado ao longo de 5 anos, sendo submetido a exames complementares de diagnóstico e consulta anualmente. Os valores apresentados dos normotensos *dipper* são da primeira observação. Não foram efectuadas comparações entre as duas amostras devido à divergência do número de elementos que constitui cada amostra.

Primeiro ano de seguimento

Tabela XVIII – Características gerais dos indivíduos no final do primeiro ano

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>	Perdidos no “follow-up”
Numero de elementos(n)	92	81	10	0
Idade (anos)	56,1 ± 10,3	56,0 ± 9,6	57,2 ± 8,6	
Sexo (Masc./Fem.)	47/45	40/41	6/4	
Índice de massa corporal (kg/m²)	26,8 ± 2,5	27,7 ± 4,2	27,8 ± 3,1	
Período de sono (horas)	6,9 ± 2,1	7,2 ± 3,1	6,5 ± 4,1	

Tabela XIX – Valores tensionais dos indivíduos no final do primeiro ano

Parâmetros tensionais e cardíacos	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>
Valores de ocasional			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	123,2 ± 11,3	143,8 ± 9,8	149,2 ± 7,9
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76,2 ± 6,7	92,9 ± 8,3	98,3 ± 6,4
Pressão arterial média (mmHg)	89,7 ± 8,1	109,4 ± 8,4	115,3 ± 5,9
Frequência cardíaca (p.p.m.)	72,3 ± 13,2	79,2 ± 12,5	73,6 ± 10,5
Valores de ambulatório global			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	116,7 ± 10,2	121,3 ± 9,6	136,2 ± 9,1
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76,2 ± 6,7	71,3 ± 6,9	89,4 ± 7,3
Pressão arterial média (mmHg)	89,7 ± 8,1	88,0 ± 9,2	105,2 ± 10,1
Frequência cardíaca (p.p.m.)	72,3 ± 16,2	77,1 ± 11,7	71,8 ± 15,1
Valores de ambulatório diurno			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	128,1 ± 12,05	131,3 ± 9,8	143,2 ± 8,2
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,0 ± 8,01	71,9 ± 7,3	88,3 ± 7,4
Pressão arterial média (mmHg)	84,3 ± 10,3	91,7 ± 9,3	106,4 ± 12,8
Frequência cardíaca (p.p.m.)	79,4 ± 10,6	80,1 ± 15,1	73,9 ± 10,1

Tabela XIX – Valores tensionais dos indivíduos no final do primeiro ano (continuação)

Parâmetros tensionais e cardíacos	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>
Valores de ambulatório noturno			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	101,1 ± 7,3	97,4 ± 6,8	128,1 ± 9,4
Pressão arterial diastólica (mmHg)	51,2 ± 6,8	59,2 ± 9,3	63,5 ± 6,9
Pressão arterial média (mmHg)	67,6 ± 7,2	71,9 ± 10,0	85,2 ± 10,8
Frequência cardíaca (p.p.m.)	58,3 ± 9,8	67,3 ± 10,2	71,1 ± 18,2

Tabela XX – Valores da função renal e do fibrinogénio dos indivíduos no final do primeiro ano

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>
Espessamento da interfase média-intima (mm)	5,5 (2,1 – 13)	17,4 (8,2 – 35)	25,2(6,9–54)
Porcentagem de doentes com placas (%)	112,5 ± 14,3	94,6 ± 19,6	90,3 ± 20,6
Fibrinogénio (mg/dL)	272,4 ± 76,7	306,7 ± 52,8	337,6 ± 40,1

Segundo ano de seguimento

Tabela XXI – Características gerais dos indivíduos no final do segundo ano

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>	Perdidos no “follow-up”
Numero de elementos(n)	92	69	11	1(F)
Idade (anos)	56,1 ± 10,3	57,4 ± 8,6	58,0 ± 7,6	
Sexo (Masc./Fem.)	47/45	36/33	4/7	
Índice de massa corporal (kg/m ²)	26,8 ± 2,5	27,4 ± 3,9	28,2 ± 4,3	
Período de sono (horas)	6,9 ± 2,1	6,8 ± 2,0	6,9 ± 3,1	

Tabela XXII – Valores tensionais dos indivíduos no final do segundo ano

Parâmetros tensionais e cardíacos	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>
Valores de ocasional			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	123,2 ± 11,3	147,7 ± 8,9	151,6 ± 9,6
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76,2 ± 6,7	97,8 ± 9,4	99,8 ± 7,3
Pressão arterial média (mmHg)	89,7 ± 8,1	113,2 ± 7,2	117,0 ± 6,2
Frequência cardíaca (p.p.m.)	72,3 ± 13,2	80,1 ± 9,5	74,2 ± 10,3

**Tabela XXII – Valores tensionais dos indivíduos no final do segundo ano
(continuação)**

Parâmetros tensionais e cardíacos	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>
Valores de ambulatório global			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	123,2 ± 11,3	147,7 ± 8,9	151,6 ± 9,6
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76,2 ± 6,7	97,8 ± 9,4	99,8 ± 7,3
Pressão arterial média (mmHg)	89,7 ± 8,1	113,2 ± 7,2	117,0 ± 6,2
Frequência cardíaca (p.p.m.)	72,3 ± 13,2	80,1 ± 9,5	74,2 ± 10,3
Valores de ambulatório diurno			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	128,1 ± 12,05	125,6 ± 10,9	149,2 ± 7,1
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,0 ± 8,01	72,6 ± 6,9	90,2 ± 7,8
Pressão arterial média (mmHg)	84,3 ± 10,3	90,1 ± 8,1	110,6 ± 7,3
Frequência cardíaca (p.p.m.)	79,4 ± 10,6	76,2 ± 12,9	79,0 ± 9,2
Valores de ambulatório noturno			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	101,1 ± 7,3	99,2 ± 7,3	126,1 ± 10,1
Pressão arterial diastólica (mmHg)	51,2 ± 6,8	60,1 ± 9,7	65,2 ± 9,2
Pressão arterial média (mmHg)	67,6 ± 7,2	71,9 ± 10,0	85,6 ± 9,3
Frequência cardíaca (p.p.m.)	58,3 ± 9,8	72,1 ± 9,4	77,2 ± 11,3

Tabela XXIII – Valores da função renal e do fibrinogénio dos indivíduos no final do segundo ano

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>
Espessamento da interfase média-intima (mm)	5,5 (2,1 – 13)	22,1 (10 – 47)	52,1 (13,5 – 132)
Percentagem de doentes com placas (%)	112,5 ± 14,3	92,6 ± 23,1	87,2 ± 22,4
Fibrinogénio (mg/dL)	272,4 ± 76,7	310,5 ± 59,2	354,6 ± 52,1

Terceiro ano de seguimento

Tabela XXIV – Características gerais dos indivíduos no final do terceiro ano

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>	Perdidos no “follow-up”
Numero de elementos(n)	92	61	8	0
Idade (anos)	56,1 ± 10,3	58,1 ± 8,2	58,8 ± 9,0	
Sexo (Masc./Fem.)	47/45	30/31	6/2	
Índice de massa corporal (kg/m ²)	26,8 ± 2,5	28,1 ± 4,2	28,7 ± 5,2	
Período de sono (horas)	6,9 ± 2,1	6,5 ± 2,8	7,0 ± 2,7	

Tabela XXV – Valores tensionais dos indivíduos no final do terceiro ano

Parâmetros tensionais e cardíacos	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>
Valores de ocasional			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	123,2 ± 11,3	142,5 ± 9,4	149,3 ± 10,1
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76,2 ± 6,7	95,6 ± 8,9	94,3 ± 9,1
Pressão arterial média (mmHg)	89,7 ± 8,1	111,0 ± 8,3	112,0 ± 7,4
Frequência cardíaca (p.p.m.)	72,3 ± 13,2	79,2 ± 8,1	75,1 ± 9,3
Valores de ambulatório global			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	116,7 ± 10,2	119,7 ± 7,3	143,9 ± 8,1
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76,2 ± 6,7	72,4 ± 7,1	96,3 ± 7,2
Pressão arterial média (mmHg)	89,7 ± 8,1	88,5 ± 7,8	112,2 ± 7,5
Frequência cardíaca (p.p.m.)	72,3 ± 16,2	74,7 ± 9,7	75,1 ± 9,4
Valores de ambulatório diurno			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	128,1 ± 12,05	128,3 ± 9,6	148,1 ± 8,7
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,0 ± 8,01	73,4 ± 8,1	91,3 ± 8,2
Pressão arterial média (mmHg)	84,3 ± 10,3	91,7 ± 8,8	110,0 ± 8,0
Frequência cardíaca (p.p.m.)	79,4 ± 10,6	79,1 ± 10,1	73,9 ± 12,0

Tabela XXV – Valores tensionais dos indivíduos no final do terceiro ano (continuação)

Parâmetros tensionais e cardíacos	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>
Valores de ocasional			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	101,1 ± 7,3	101,5 ± 6,9	133,4 ± 11,1
Pressão arterial diastólica (mmHg)	51,2 ± 6,8	57,9 ± 10,3	58,1 ± 11,3
Pressão arterial média (mmHg)	67,6 ± 7,2	72,4 ± 8,1	83,6 ± 10,4
Frequência cardíaca (p.p.m.)	58,3 ± 9,8	70,1 ± 9,8	68,8 ± 12,3

Tabela XXVI – Valores da função renal e do fibrinogénio dos indivíduos no final do terceiro ano

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>
Espessamento da interfase média-intima (mm)	5,5 (2,1 – 13)	29,2 (11 – 67)	68,1 (34,2 – 128)
Percentagem de doentes com placas (%)	112,5 ± 14,3	102,6 ± 22,1	88,1 ± 15,3
Fibrinogénio (mg/dL)	272,4 ± 76,7	300,9 ± 62,6	342,6 ± 48,3

Quarto ano de seguimento

Tabela XXVII – Características gerais dos indivíduos no final do quarto ano

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>	Perdidos no “follow-up”
Numero de elementos(n)	92	49	10	2 (M)
Idade (anos)	56,1 ± 10,3	59,2 ± 7,6	59,7 ± 6,9	
Sexo (Masc./Fem.)	47/45	23/26	5/5	
Índice de massa corporal (kg/m ²)	26,8 ± 2,5	28,0 ± 3,5	28,9 ± 5,0	
Período de sono (horas)	6,9 ± 2,1	7,4 ± 3,0	7,6 ± 2,9	

Tabela XXVIII – Valores tensionais dos indivíduos no final do quarto ano

Parâmetros tensionais e cardíacos	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>
Valores de ocasional			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	123,2 ± 11,3	146,3 ± 10,7	149,9 ± 11,3
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76,2 ± 6,7	94,9 ± 10,1	100,1 ± 10,1
Pressão arterial média (mmHg)	89,7 ± 8,1	112,3 ± 9,9	116,7 ± 10,2
Frequência cardíaca (p.p.m.)	72,3 ± 13,2	82,1 ± 9,2	86,3 ± 11,7

**Tabela XXVIII – Valores tensionais dos indivíduos no final do quarto ano
(continuação)**

Parâmetros tensionais e cardíacos	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>
Valores de ocasional			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	116,7 ± 10,2	119,7 ± 7,3	143,9 ± 8,1
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76,2 ± 6,7	72,4 ± 7,1	96,3 ± 7,2
Pressão arterial média (mmHg)	89,7 ± 8,1	88,5 ± 7,8	112,2 ± 7,5
Frequência cardíaca (p.p.m.)	72,3 ± 16,2	74,7 ± 9,7	75,1 ± 9,4
Valores de ambulatório global			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	128,1 ± 12,05	130,4 ± 10,1	147,9 ± 10,1
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,0 ± 8,01	70,0 ± 5,9	93,4 ± 7,6
Pressão arterial média (mmHg)	84,3 ± 10,3	90,2 ± 7,4	111,6 ± 8,3
Frequência cardíaca (p.p.m.)	79,4 ± 10,6	81,7 ± 9,3	83,1 ± 10,7
Valores de ambulatório diurno			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	101,1 ± 7,3	96,3 ± 5,9	128,9 ± 8,7
Pressão arterial diastólica (mmHg)	51,2 ± 6,8	59,4 ± 9,2	60,9 ± 11,2
Pressão arterial média (mmHg)	67,6 ± 7,2	71,0 ± 8,1	83,0 ± 9,6
Frequência cardíaca (p.p.m.)	58,3 ± 9,8	80,7 ± 12,8	76,9 ± 10,3

Tabela XXIX – Valores da função renal e do fibrinogénio dos indivíduos no final do quarto ano

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>
Espessamento da interfase média-intima (mm)	5,5 (2,1 – 13)	34,3 (12 – 69)	76,7 (39,1 – 139)
Percentagem de doentes com placas (%)	112,5 ± 14,3	86,7 ± 24,1	76,3 ± 17,7
Fibrinogénio (mg/dL)	272,4 ± 76,7	311,7 ± 62,1	362,3 ± 46,1

Quinto ano de seguimento

Tabela XXX – Características gerais dos indivíduos no final do quinto ano

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>	Perdidos no “follow-up”
Numero de elementos(n)	92	35	12	2 (M)
Idade (anos)	56,1 ± 10,3	60,3 ± 8,3	60,8 ± 9,2	
Sexo (Masc./Fem.)	47/45	15/20	6/4	
Índice de massa corporal (kg/m ²)	26,8 ± 2,5	28,5 ± 4,5	29,2 ± 3,1	
Período de sono (horas)	6,9 ± 2,1	7,6 ± 3,1	6,3 ± 4,0	

Tabela XXXI – Valores tensionais dos indivíduos no final do quinto ano

Parâmetros tensionais e cardíacos	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>
Valores de ocasional			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	123,2 ± 11,3	149,2 ± 11,3	152,6 ± 12,4
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76,2 ± 6,7	93,1 ± 9,2	99,9 ± 10,3
Pressão arterial média (mmHg)	89,7 ± 8,1	111,8 ± 9,9	117,5 ± 11,0
Frequência cardíaca (p.p.m.)	72,3 ± 13,2	80,1 ± 6,7	82,1 ± 8,2
Valores de ambulatório global			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	116,7 ± 10,2	118,4 ± 8,4	143,4 ± 9,9
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76,2 ± 6,7	72,3 ± 7,2	102,1 ± 7,3
Pressão arterial média (mmHg)	89,7 ± 8,1	87,7 ± 7,4	116,2 ± 8,8
Frequência cardíaca (p.p.m.)	72,3 ± 16,2	76,8 ± 8,1	75,3 ± 9,4
Valores de ambulatório diurno			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	128,1 ± 12,05	131,3 ± 8,4	151,1 ± 11,2
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,0 ± 8,01	71,2 ± 6,1	97,4 ± 7,9
Pressão arterial média (mmHg)	84,3 ± 10,3	91,0 ± 7,1	115,3 ± 8,5
Frequência cardíaca (p.p.m.)	79,4 ± 10,6	73,0 ± 7,3	76,1 ± 9,1

Tabela XXXI – Valores tensionais dos indivíduos no final do quinto ano (continuação)

Parâmetros tensionais e cardíacos	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>
Valores de ocasional			
Pressão arterial sistólica (mmHg)	101,1 ± 7,3	102,6 ± 7,4	129,1 ± 9,9
Pressão arterial diastólica (mmHg)	51,2 ± 6,8	61,6 ± 10,1	64,7 ± 11,2
Pressão arterial média (mmHg)	67,6 ± 7,2	75,0 ± 8,4	86,1 ± 9,2
Frequência cardíaca (p.p.m.)	58,3 ± 9,8	72,8 ± 8,2	76,2 ± 7,5

Tabela XXXII – Valores da função renal e do fibrinogénio dos indivíduos no final do quinto ano

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>
Espessamento da interfase média-íntima (mm)	5,5 (2,1 – 13)	56 (25 – 85)	96,1 (47,3 – 175)
Percentagem de doentes com placas (%)	112,5 ± 14,3	83,1 ± 20,9	74,1 ± 18,2
Fibrinogénio (mg/dL)	272,4 ± 76,6	298,5 ± 62,1	374,4 ± 39,3

Análise inicial em função dos resultados no final dos cinco anos

Como podemos observar na figura 20, com o decorrer dos anos, existe uma percentagem de doentes que transitam da classe de hipertensão de bata-branca para a hipertensão mantida.

Figura 19 – Número de elementos da classe de hipertensos “de bata-branca” que evolui para a classe de hipertensos mantidos ao longo dos cinco anos de observação

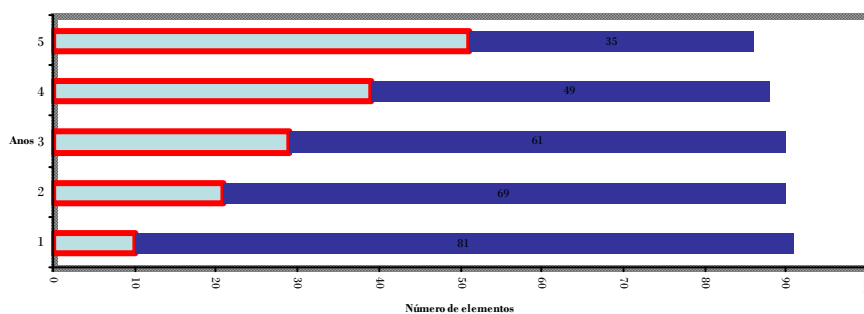
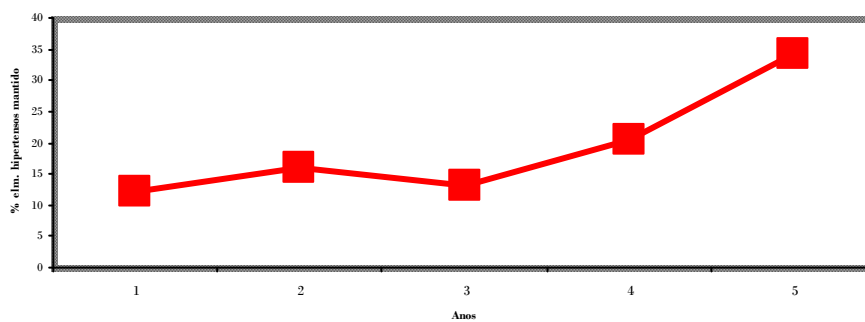


Gráfico 20 – Percentagem anual de doentes que transitou da classe de hipertensos “de bata-branca” para hipertensos mantidos



Características clínicas

No final dos cinco anos foram comparados os doentes que tinham evoluído para hipertensão mantida e os doentes que se mantiveram no grupo de hipertensos de bata-branca.

Tabela XXXIII – Características biométricas e cronométricas dos indivíduos estudados

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>	Valor de p
Numero de elementos(n)	92	35	51	
Idade (anos)	56,1 ± 10,3	54,9 ± 9,2	55,1 ± 8,4	n.s.
Sexo (Masculino/Feminino)	47/45	15/20	20/31	n.s.
Altura (cm)	174,1 ± 8,8	175,9 ± 8,7	174,7 ± 9,1	n.s.
Peso (Kg)	81,5 ± 14,3	84,2 ± 11,3	83,1 ± 10,2	n.s.
Duração da hipertensão (anos)	-	0,7 (0,3-1,2)	0,8 (0,5-1,5)	n.s.
Índice de massa corporal (kg/m ²)	26,8 ± 2,5	26,5 ± 2,9	27,1 ± 3,2	n.s.
Fumadores (%)	13	16,0	17,0	n.s.
Período de sono (horas)	6,9 ± 2,1	6,3 ± 1,4	6,4 ± 1,8	n.s.

Características hematológicas e bioquímicas

As amostras estudadas não apresentavam diferenças significativas em relação aos parâmetros hematológicos e bioquímicos estudados. Os valores de colesterol e ácido úrico apresentavam médias superiores nos hipertensos, embora sem diferenças significativas.

Tabela XXXIV – Características hematológicas dos indivíduos estudados

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>	Valor de P
Numero de elementos(n)	92	35	51	
Idade (anos)	56,1 ± 10,3	54,9 ± 9,2	55,1 ± 8,4	n.s.
Sexo (Masculino/Feminino)	47/45	15/20	20/31	n.s.
Altura (cm)	174,1 ± 8,8	175,9 ± 8,7	174,7 ± 9,1	n.s.
Peso (Kg)	81,5 ± 14,3	84,2 ± 11,3	83,1 ± 10,2	n.s.
Duração da hipertensão (anos)	-	0,7 (0,3-1,2)	0,8 (0,5-1,5)	n.s.
Índice de massa corporal (kg/m ²)	26,8 ± 2,5	26,5 ± 2,9	27,1 ± 3,2	n.s.
Fumadores (%)	13	16,0	17,0	n.s.
Período de sono (horas)	6,9 ± 2,1	6,3 ± 1,4	6,4 ± 1,8	n.s.

Tabela XXXIV – Características bioquímicas dos indivíduos estudados

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>	Valor de P
Glicose (mg/dL)	87,9 ± 10,5	87,9 ± 10,3	86,7 ± 9,9	n.s.
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,3	0,81 ± 0,2	0,93 ± 0,3	n.s.
Ureia (mg/dL)	37,2 ± 12,1	29,3 ± 14,1	30,2 ± 15,1	n.s.
Colesterol (mg/dL)	210,6 ± 23,7	200,1 ± 15,8	210,1 ± 17,8	n.s.
Triglicéridos (mg/dL)	156,3 ± 20,3	153,2 ± 17,3	158,2 ± 18,2	n.s.
HDL – Colesterol (mg/dL)	66,8 ± 11,2	52,1 ± 10,7	56,8 ± 12,3	n.s.
Aspartato aminotransferase – AST (U/L)	25,4 ± 6,9	23,4 ± 6,2	24,5 ± 7,2	n.s.
Alanina aminotransferase – ALT (U/L)	31,2 ± 7,3	27,5 ± 7,3	28,2 ± 5,9	n.s.
Gama-GT – Gama glutamil- transpeptidase	18,9 ± 6,7	22,8 ± 9,7	25,1 ± 6,3	n.s.
Ácido úrico (mg/dL)	3,7 ± 1,4	4,0 ± 1,3	4,2 ± 1,2	n.s.
Fosfatase alcalina (U/L)	103,2 ± 14,3	93,4 ± 9,8	102,2 ± 10,6	n.s.
Sódio (mEq/L)	142,2 ± 3,2	142,1 ± 2,2	140,9 ± 3,9	n.s.
Potássio (mEq/L)	3,6 ± 0,3	4,1 ± 0,3	3,9 ± 0,4	n.s.
Cloro (mEq/L)	101,2 ± 4,3	101,4 ± 2,9	100,8 ± 3,4	n.s.

Medição ambulatória da pressão arterial

Tabela XXXV – Características hematológicas dos indivíduos estudados

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>	Valor de P
Valores de ocasional				
Pressão arterial sistólica (mmHg)	123,2 ± 11,3	140,5 ± 7,4	152,1 ± 6,2	< 0,01
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76,2 ± 6,7	98,2 ± 8,1	103,1 ± 7,3	< 0,01
Pressão arterial média (mmHg)	89,7 ± 8,1	112,3 ± 7,8	119,4 ± 6,3	< 0,01
Frequência cardíaca (p.p.m.)	72,3 ± 13,2	77,1 ± 10,2	78,4 ± 9,9	n.s.
Valores de ambulatória global				
Pressão arterial sistólica (mmHg)	116,7 ± 10,2	115,3 ± 8,0	118,7 ± 9,2	n.s.
Pressão arterial diastólica (mmHg)	76,2 ± 6,7	68,3 ± 5,7	74,2 ± 6,2*	< 0,01
Pressão arterial média (mmHg)	89,7 ± 8,1	83,9 ± 6,9	89,0 ± 7,2*	< 0,01
Frequência cardíaca (p.p.m.)	72,3 ± 16,2	79,3 ± 10,4	77,3 ± 12,7	n.s.
Valores de ambulatória diurna				
Pressão arterial sistólica (mmHg)	128,1 ± 12,05	125,4 ± 10,1	132,4 ± 11,1	< 0,01
Pressão arterial diastólica (mmHg)	78,0 ± 8,01	70,3 ± 6,1	78,4 ± 4,8	< 0,01
Pressão arterial média (mmHg)	84,3 ± 10,3	88,8 ± 7,2	96,4 ± 6,8	< 0,01
Frequência cardíaca (p.p.m.)	79,4 ± 10,6	78,9 ± 11,0	83,1 ± 9,28	n.s.

Tabela XXXV – Características hematológicas dos indivíduos estudados (continuação)

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>	Valor de P
Valores de ambulatória diurna				
Pressão arterial sistólica (mmHg)	101,1 ± 7,3	98,2 ± 6,3	105,4 ± 5,3	0,01
Pressão arterial diastólica (mmHg)	51,2 ± 6,8	54,2 ± 6,4	62,5 ± 6,9	0,01
Pressão arterial média (mmHg)	67,6 ± 7,2	68,9 ± 6,8	77,4 ± 7,2	0,01
Frequência cardíaca (p.p.m.)	58,3 ± 9,8	68,4,1 ± 9,4	66,2 ± 14,2	n.s

Existem diferenças significativas entre as diferentes classes estudadas.

Figura 21 – Valores tensionais ocasionais dos indivíduos estudados

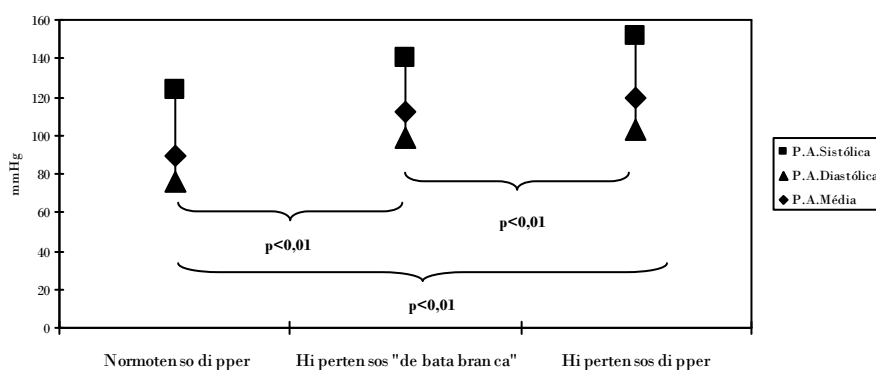
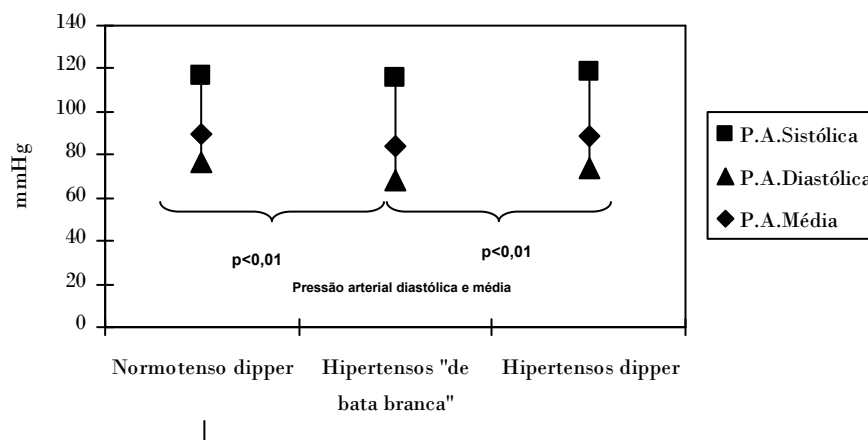
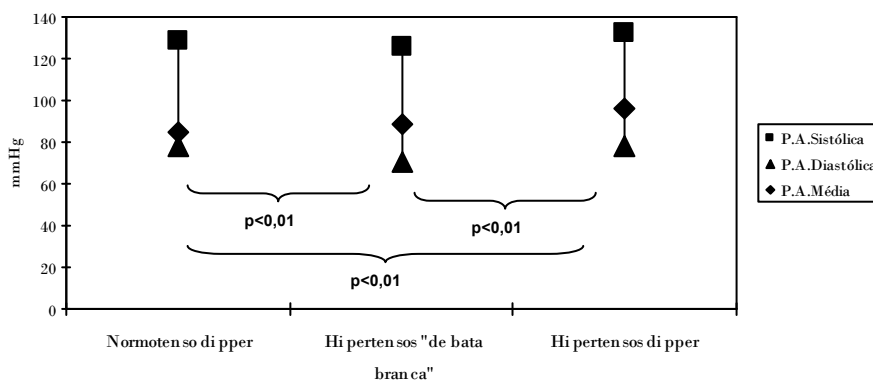


Figura 22 – Valores tensionais ambulatoriais globais



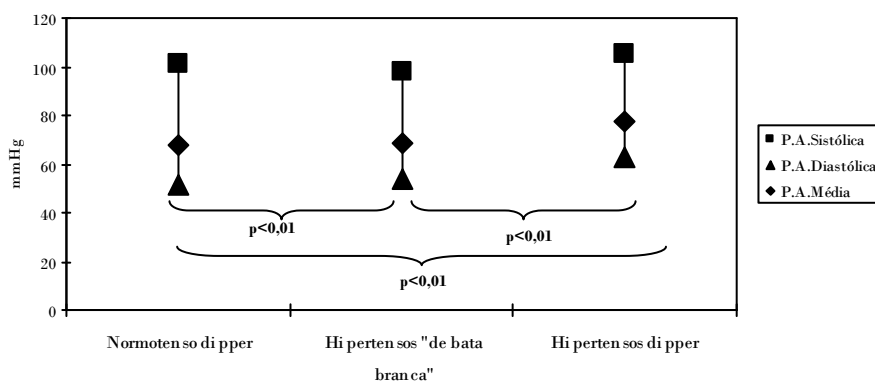
Não existem diferenças significativas entre as classes estudadas, excepto para os valores de pressão diastólica e média nos hipertensos “de bata-branca” que apresentam diferenças significativas em relação aos normotensos e hipertensos mantidos.

Figura 23 – Valores tensionais ambulatoriais diurnos



. Foram detectadas diferenças significativas entre as pressões diastólicas e médias da classe hipertensos “de bata-branca” em relação aos hipertensos mantidos e controlos.

Figura 24 – Valores tensionais ambulatoriais nocturno



Detectou-se diferenças significativas a nível da pressão diastólica e média em relação entre os hipertensos “de bata-branca” e os hipertensos mantidos *dipper* .

Os doentes hipertensos “de bata-branca” que se mantêm nesta classe apresentam valores inferiores de pressão arterial diastólica e média, em relação aos indivíduos que transitam para hipertensos mantidos *dipper*.

Avaliação cardíaca

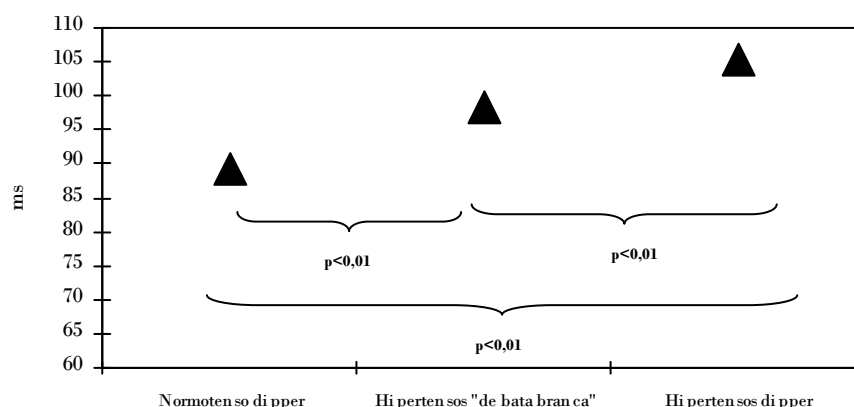
As amostras estudadas apresentavam diferenças significativas em relação ao índice de massa do ventrículo esquerdo, tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo (T.R.I.V.E.), relação da onda E/onda A e índice de hipertrofia concêntrica.

Tabela XXXVI – Parâmetros de ecografia cardíaca

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>	Valor de p
Índice de massa do ventrículo esquerdo (g/m ²)	93,2 ± 18,7	113,6 ± 13,2	117,1 ± 12,8	n.s.
Fração de encurtamento (%)	48,1 ± 6,2	47,0 ± 5,2	47,3 ± 4,9	n.s.
T.R.I.V.E (ms)	89,2 ± 7,4	98,2 ± 6,2	105,4 ± 5,3	< 0.01
Relação da Onda E/onda A (s.d.)	1,07 ± 0,4	1,02 ± 0,3	1,02 ± 0,4	n.s.
Índice de hipertrofia concêntrica (s.d)	0,37 ± 0,08	0,39 ± 0,02	0,41 ± 0,03	n.s.

Em relação ao tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo, as três classes estudadas apresentam diferenças significativas.

Figura 25 – Tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo



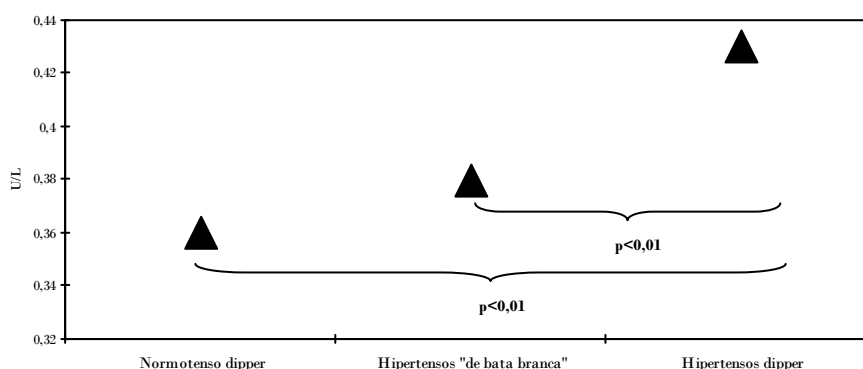
Em relação ao doseamento do péptico amino-terminal do procolagénio tipo III (PIIIP), que utilizamos como índice de fibrose, podemos verificar que o valor nos doentes hipertensos “de bata-branca” que não alteraram a classe é semelhante aos controlos mas, ao invés, este valor é significativamente diferente nos doentes que evoluíram para hipertensos mantidos.

Tabela XXXVII – Parâmetros bioquímicos de fibrose

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>	Valor de p
Péptico amino-terminal do procolagénio tipo III (P-III-P) (UL)	0,36 ± 0,12	0,38 ± 0,08	0,43 ± 0,07	< 0,01

Os normotensos dipper não apresentavam diferenças significativas em relação doentes hipertensos de bata-branca que não evoluíram para hipertensos mantidos, apresentando diferenças em relação aos que evoluíram.

Figura 26 – Péptido amino-terminal do procolagénio tipo III (PIIP).



Avaliação renal

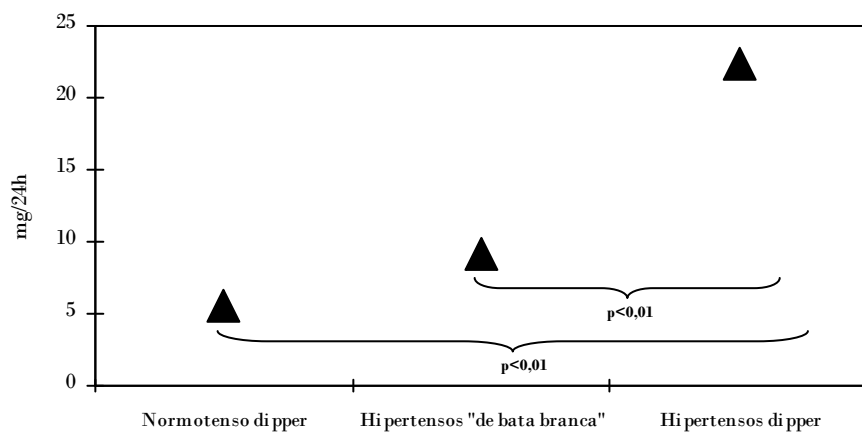
A determinação da excreção urinária de albumina (microalbuminúria) nos doentes hipertensos “de bata-branca” que evoluíram para hipertensos mantidos *dipper* apresentavam valores significativamente superiores em relação àqueles que não evoluíram.

Tabela XXXVIII – Parâmetros de avaliação renal

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>	Valor de p
Excreção urinária de albumina – EUA - mg/24	5,5 (2,1 – 13)	9,2 (2,3 – 21)	22,3 (7,5 – 42)	< 0,01
Depuração de creatinina (ml/min/1,73 m ²)	112,5 ± 14,3	93,4 ± 18,3	95,2 ± 17,2	n.s.

. Os doentes que evoluíram para hipertensos mantidos apresentavam valores de excreção superiores aos normotensos *dipper* e doentes que não evoluíram.

Figura 27 – Valores de excreção renal de albumina



Avaliação vascular

Avaliação da parede vascular

As classes estudadas não apresentavam diferenças significativas em relação ao espessamento da interfase média-íntima e na quantidade de placas avaliadas.

Tabela XXXIX – Avaliação da parede vascular e número de placas

Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos "de bata-branca"	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>	Valor de p
Espessamento da interfase média-íntima (mm)	0,58 ± 0,12	0,68 ± 0,10	0,71 ± 0,09	n.s.
Porcentagem de doentes com placas (%)	4,4	12,5	11,7	n.s.

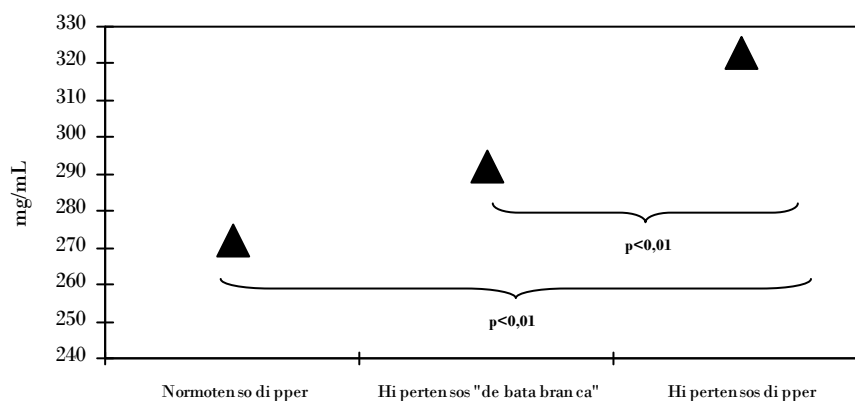
Avaliação hemorreológica

Os indivíduos estudados apresentavam diferenças significativas em relação à concentração de fibrinogênio plasmático e índice de viscosidade plasmática entre as classes de doentes hipertensos “de bata-branca” que evoluíram para a hipertensão mantida e os doentes que não evoluíram, bem como em relação aos normotensos *dipper*.

Tabela XL – Parâmetros de avaliação hemorreológica

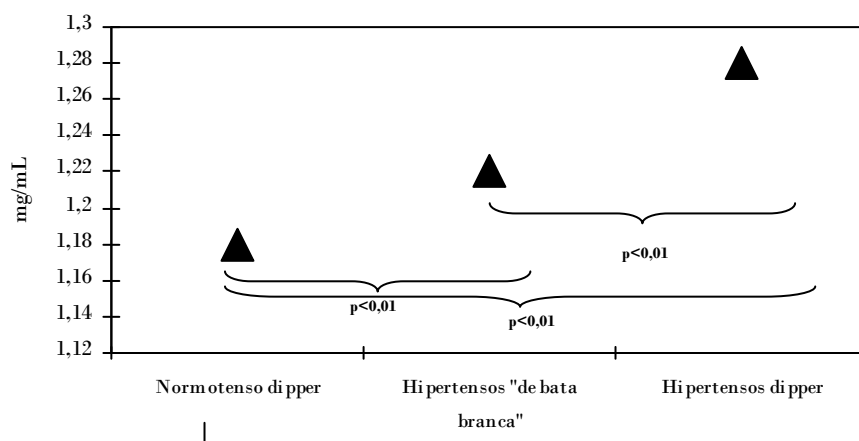
Parâmetros	Normotensos <i>dipper</i> (valor basal)	Hipertensos “de bata-branca”	Hipertensos mantidos <i>dipper</i>	Valor de P
Fibrinogênio (mg/dL)	272,4 ± 76,7	292,4 ± 43,9	323,5 ± 45,2	< 0,01
Viscosidade Plasmática (mPa.A), 25°C	1,18 ± 0,09	1,22 ± 0,08	1,28 ± 0,07	< 0,01

Figura 27 – Valores de fibrinogênio plasmático



Os doentes hipertensos “de bata-branca” que evoluíram para hipertensos mantidos apresentavam na avaliação inicial valores de fibrinogénio mais elevados.

Figura 28 – Valores de viscosidade plasmática



Os doentes hipertensos “de bata-branca” que evoluíram para hipertensos mantidos apresentavam diferenças significativas em relação aos normotensos *dipper* e aos que não evoluíram. Os hipertensos “de bata branca” que se mantiveram neste estado apresentavam diferenças significativas em relação aos normotensos *dipper*.

Discussão

A hipertensão é um factor de risco de doenças cardiovasculares. Os valores obtidos na medição ambulatória reflectem melhor esse risco do que a avaliação efectuada no consultório, devido ao facto dos primeiros serem os valores tensionais aos quais os indivíduos estão expostos diariamente. Este facto implica que a medição tensional, através da medição ambulatória da Pressão Arterial, é um método importante para o diagnóstico e tratamento da hipertensão⁴⁰⁹⁻¹¹.

Foi a introdução deste método de avaliação tensional que permitiu o diagnóstico de hipertensão de *bata-branca* (quando os doentes apresentam valores elevados no consultório, mas normais durante o dia), de hipertensão mascarada (quando os doentes apresentam valores tensionais elevados durante o dia mas normais no consultório) e de hipertensão mantida (quando os doentes apresentam valores elevados tanto no consultório, como durante o ambulatório)⁴¹²⁻³.

A hipertensão “de bata-branca” apresenta-se, em cerca de 12 a 50% dos doentes, com hipertensão ligeira⁴¹⁴⁻⁶. Os factores que se encontram mais associados à hipertensão “de bata-branca” são o sexo (feminino), o nível educacional (baixo), o facto de ser fumador e o índice de massa corporal (baixo)⁴¹⁷⁻⁸.

O significado prognóstico da hipertensão da bata-branca, a nível de lesão de órgãos-alvos e risco cardiovascular, é uma das questões que per-

manece em aberto. Assim, existem autores que defendem que estas lesões⁴¹⁹⁻²¹ e este risco⁴²²⁻³ é superior em relação aos controlos, enquanto apresentam precisamente opinião contrária⁴²⁴⁻⁶, ou seja, que estes doentes apresentam um risco semelhante ao dos controlos.

A tentativa de clarificar esta questão levou-nos à realização deste trabalho, que inclui dois componentes: um componente transversal – onde se compararam estes doentes, em termos de valores tensionais e marcadores de lesão, com doentes hipertensos mantidos e com indivíduos normotensos *dipper* (controlos); um braço do tipo longitudinal – onde se seguiram os doentes hipertensos “de bata-branca”, durante um período de 5 anos.

Componente transversal – Comparação com indivíduos normotensos *dipper* e doentes hipertensos mantidos.

A hipertensão “de bata-branca” corresponderia a uma fase precoce no contínuo da evolução entre o normotenso e o hipertenso. Estas duas definições são extremos de um *continuum* de valores tensionais que o indivíduo pode apresentar durante a sua vida e que, influenciados por factores genéticos e ambientais, podem progredir desde valores considerados normais a valores claramente patológicos.

As Sociedades Europeia de Cardiologia e de Hipertensão, ao definirem pressão arterial como uma variável unimodal, com risco cardiovascular para níveis de sistólica superiores a 115-110 mmHg e diastólica superior a 75-70 mmHg, consideraram a continuidade de valores individuais. Esses

valores serão patológicos quando apresentarem risco cardiovascular, podendo variar de indivíduo para indivíduo, de acordo com factores genéticos e ambientais. Assim, o conceito de hipertensão deverá ser aplicado de forma individual pelo que, em teoria, não existirá um valor preciso a partir do qual se considerará hipertensão aplicável a toda a população. Contudo, por uma necessidade de aplicabilidade prática, foi definido um conjunto de valores a partir dos quais se considerou hipertensão arterial.

Os dados encontrados nesta primeira fase de comparação das populações parecem indicar que a hipertensão “de bata-branca” seja um estágio inicial de hipertensão, onde existem lesões a nível dos órgãos-alvos.

Um dos objectivos de largo número de estudos tem sido o de verificar se as lesões dos órgãos-alvos estavam mais relacionadas com os valores obtidos em ambulatório ou com aos valores obtidos no consultório. Os resultados, invariavelmente, demonstraram que as lesões no coração (hipertrofia ventricular esquerda e/ou disfunção), no rim (proteinúria), no cérebro (lacunas ou lesões na substância branca identificadas por ressonância), e nas artérias se encontravam mais relacionadas com os valores tensionais de ambulatório⁴²⁷⁻⁸. Em relação ao número de placas e ao espessamento da interfase média-íntima, o estudo ELSA—*European Lacidipine Study on Atherosclerosis*⁴²⁹, evidenciou igualmente, uma relação privilegiada com os valores de ambulatório⁴³⁰.

A superioridade das medições de ambulatório na previsão, não apenas das lesões nos órgãos-alvos, mas igualmente nos eventos clínicos foi

demonstrada, entre outros, no estudo SUST-EUR – *The European Study on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly*⁴³¹.

Quando falamos de medições ambulatoriais, somos obrigados a considerar os vários perfis tensionais. Os perfis tensionais foram inicialmente estudados, em 1980, com recurso à medição intra-arterial.

O perfil considerado normal consiste numa descida nocturna da pressão arterial – perfil *dipper*. A maioria dos estudos – mas nem todos – demonstrou que uma alteração no perfil nocturno estava associada a um aumento de eventos cardiovasculares⁴³², bem como um agravamento das lesões cardíacas⁴³³, renais, vasculares e cerebrais⁴³⁴⁻⁵.

Os nossos resultados demonstram que os doentes não-*dipper* apresentam um aumento das lesões a nível dos órgãos estudados (rim, coração e vaso).

Foi descrito, igualmente, um aumento da morbidade e mortalidade⁴³⁶⁻⁷, quando, existia uma descida nocturna exagerada.

Os estudos de Metoki et al⁴³⁸, sobre a medição ambulatoria, demonstraram que, além da normalização dos valores da pressão arterial, era importante a normalização do perfil tensional.

A problemática da hipertensão “da bata-branca”, tem sido controversa, com alguns autores a considerarem que apresenta riscos semelhantes aos normotensos⁴³⁹⁻⁴¹, enquanto outros sugerem que os doentes com hipertensão “de bata-branca” apresentam um risco intermédio entre os hiper-

tensos mantidos e os normotensos⁴⁴²⁻³.

Os nossos resultados vão no sentido destes últimos autores, pois que, nos vários órgãos-alvos avaliados, as lesões evidenciadas pelos hipertensos “de bata-branca” estavam num estágio intermédio entre os normotensos e os hipertensos mantidos. Assim, em todas as variáveis estudadas, os valores evoluíam num *continuum*, desde os normais, passando pelos hipertensos “de bata-branca”, *dipper* e finalmente não-*dipper*.

Nos hipertensos mantidos, o perfil não *dipper*, que se encontra associado a aumento de lesões a nível de órgãos-alvos⁴⁴⁴ bem como a maior número de eventos⁴⁴⁵, poderá associar-se a uma disfunção do sistema simpático⁴⁴⁶⁻⁷, descrita na hipertensão essencial⁴⁴⁸ mas que poderá existir em indivíduos normotensos.

Caracterizando melhor as lesões descritas pelos vários autores nos doentes não *dipper*, há a considerar um aumento do número de acidentes vasculares cerebrais⁴⁴⁹, por vezes até três vezes a incidência dos *dipper*⁴⁵⁰ num período de seguimento de três anos. Encontra-se igualmente documentado um aumento de enfarte agudo do miocárdio (estudo Syst-Eur) e um aumento de risco de mortalidade de 31%, num seguimento de 9,2 anos⁴⁵¹, que contrastou com a mortalidade semelhante encontrada entre os hipertensos *dipper* e normotensos. Os dados anteriormente apresentados foram apoiados por outros autores, nomeadamente Hansen⁴⁵² e Ben-Dov⁴⁵³.

Este trabalho tenderia, numa fase inicial, três grupos, que representavam como que três “janelas” de observação sobre diferentes fases da doença hipertensiva, (com a hipertensão “de bata-branca” a representar fase mais precoce), as quais foram comparados com um grupo controlo com perfil *dipper*. Os não-*dipper* normotensos foram considerados pertencentes a outro grupo, não estudado, heterogéneo e que resulta de duas subpopulações. A primeira seria uma interferência do método de medição na avaliação do perfil, sendo o próprio método de análise a provocar interferências nos resultados (p. ex.: aparelho de medição tensional interfere com o sono e/ou incomoda significativamente o doente). A outra subpopulação representaria a existência de uma alteração ao perfil, o que seria um primeiro passo no sentido do patológico. A concordância do perfil nos normotensos *dipper* foi de 100%, o que nos permitiu assegurar uma população homogénea de indivíduos normais.

Dos vários órgãos estudados, nos doentes hipertensos, o coração é aquele onde as lesões associadas à hipertensão se encontram mais bem descritas. A mais conhecida é a hipertrofia ventricular esquerda que representa um factor de risco independente de mortalidade cardiovascular⁴⁵⁴. Dos vários tipos de hipertrofia, a concêntrica é a mais grave e que apresenta um elevado risco de arritmias, morte súbita⁴⁵⁵⁻⁶ e evolução para insuficiência cardíaca⁴⁵⁷. Encontra-se associada à carga hemodinâmica, dependendo, para o seu desenvolvimento, não apenas dos valores tensionais, mas da activação de vários factores neuro-humorais, nomeadamente o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Nos doentes hipertensos estudados, as variáveis de envolvimento cardíaco apresentavam diferenças significativas em relação aos controlos. Porém, ao comparar os hipertensos “de bata-branca” e os *dipper* não se detectavam diferenças significativas no índice de massa do ventrículo esquerdo, no tempo de relaxamento isovolumétrico e no índice de hipertrofia concêntrica. Esta ausência de diferenças significativas – entre os hipertensos “de bata-branca” e os *dipper* – também se verificava no PIIIP— marcador de fibrose miocárdica⁴⁵⁸⁻⁹ e de outros órgãos cardiovasculares⁴⁶⁰⁻⁶¹.

No modelo inicialmente descrito por Weber et al⁴⁶² no rato, foi demonstrado que o aumento de fibrose e a disfunção diastólica associada resultariam da elevação da aldosterona, devido à activação do eixo renina-angiotensina-aldosterona⁴⁶³⁻⁴. A aldosterona induz o aumento da matriz extracelular e a deposição de colagénio no miocárdio, ao accionar a expressão dos genes do colagénio tipo I e III⁴⁶⁵⁻⁶.

Múltiplos estudos, no animal e no homem, concorreram para a validação deste modelo. No animal, Matoba et al⁴⁶⁷ demonstraram a redução do PIIIP e do índice de massa do ventrículo esquerdo, após a administração de um agente inibidor da enzima de conversão da angiotensina, sendo estes valores potenciados pela adição da espironolactona⁴⁶⁸. Pelo contrário, foi demonstrado um aumento do índice de incorporação da aldosterona no tecido miocárdico associado a aumento do volume telediastólico do ventrículo esquerdo e ocorrendo com valores elevados de PIIIP⁴⁶⁹, sendo assim

esta hormona responsabilizada pela fibrose e disfunção diastólica⁴⁷⁰⁻¹.

No homem, Taniguchi et al⁴⁷² demonstraram que a redução do índice de massa do ventrículo esquerdo se associa ao tratamento com antagonista, dos receptores da angiotensina II, a utilização de espironolactona⁴⁷³, no estudo RALES – *Randomizer Aldactone Evaluation Study* – provocou uma melhoria da insuficiência cardíaca. Uma subanálise⁴⁷⁴ deste estudo demonstrou que a melhoria se traduzia numa diminuição da concentração sérica de PIIIP.

Todos estes trabalhos sugeriram que a aldosterona é incorporada no tecido miocárdico e se encontra directamente relacionada com a remodelação do ventrículo esquerdo, aparecendo o PIIIP como um bom índice de fibrose.

A semelhança nos valores de PIIIP, entre os doentes hipertensos “de bata-branca” e os hipertensos *dipper*, poderia ser explicada pelo aumento de fibrose nos hipertensos de bata-branca, desencadeada por factores hormonais, que se repercutiria principalmente, em termos morfológicos, no índice de massa do ventrículo esquerdo e, em termos funcionais, na disfunção diastólica – tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo e relação E/A. Esta última, sendo uma variável com maior poder discriminante, pode existir alterada mesmo em doentes⁴⁷⁵⁻⁶ sem hipertrofia do ventrículo esquerdo, e apresenta diferenças significativas em relação a todas as classes.

Vários autores demonstraram a associação entre as alterações da função diastólica, a hipertrofia ventricular esquerda e o risco cardiovascular, tendo as várias classes estudadas diferentes níveis de risco, com diferentes concentrações de PIIIP, podendo considerar a sua concentração um reflexo do risco dos doentes⁴⁷⁷⁻⁸. O hipertenso “de bata-branca” apresentava-se com um risco intermédio entre os normotensos *dipper* e os hipertensos *dipper*.

A progressão da fibrose associada à doença hipertensiva irá conduzir à diminuição da função sistólica, com dilatação da câmara do ventrículo esquerdo, diminuição do movimento das paredes e terminará num estado de insuficiência cardíaca esquerda hipertensiva⁴⁷⁹.

No rim, foram estudadas a depuração de creatinina e os valores de microalbuminúria, duas das variáveis mais bem avaliadas da função renal. A depuração de creatinina apresentava diferenças significativas entre os normotensos *dipper* e os hipertensos, bem como entre os hipertensos não-*dipper* e os outros grupos de doentes hipertensos, não se verificando diferenças entre os hipertensos *dipper* e os hipertensos “de bata-branca”. Estes resultados estão de acordo com Barkin⁴⁸⁰ et al e Bakolis⁴⁸¹, que encontraram uma relação inversa entre os valores tensionais e de depuração de creatinina.

Nos nossos doentes, a microalbuminúria foi significativamente diferente entre os grupos estudados, existindo uma progressão nos valores encontrados em relação com a gravidade da doença, funcionando como

factor preditivo de morbidade e mortalidade cardiovascular, quer em doentes⁴⁸², quer em controlos⁴⁸³.

Os dados encontrados estão de acordo com os descritos por outros autores quer para a hipertensão “de bata-branca”⁴⁸⁴⁻⁵ quer para a hipertensão mantida⁴⁸⁶.

A microalbuminúria parece contribuir para o desenvolvimento de doença vascular aterosclerótica, não se encontrando caracterizado o mecanismo fisiopatológico, mas existindo, contudo, a suspeita de que alterações na matriz extracelular contribuem para uma disfunção no endotélio, promovendo o processo aterosclerótico⁴⁸⁷⁻⁸.

A eficácia da intervenção terapêutica está documentada nos doentes hipertensos *dipper* e nos não-*dipper*. Contudo, embora Herminda et al⁴⁸⁹ descrevam efeitos benéficos associados à cronoterapia, não existe demonstração da eficácia da terapêutica na redução da microalbuminúria em doente hipertensos “de bata-branca” ou em doentes cujo perfil passou de não-*dipper* a *dipper*.

No estudo vascular, avaliámos o conteúdo (pelo estudo hemorreológico do sangue) e o continente (pelo estudo da parede).

A parede foi estudada através da medição do espessamento da interface média-íntima e através do número de placas existente. A limitação do estudo do espessamento desta interface é a impossibilidade de diferenciar entre espessamento da íntima – ateromatose – e espessamento da média –

hipertrofia.

A fisiopatologia deste espessamento é semelhante à da hipertrofia do ventrículo esquerdo, estando associados valores tensionais elevados e activação de eixos neuro-hormonais. Este espessamento, além de associado a factores de risco tradicionais⁴⁹⁰, pode ser utilizado para a previsão de eventos cardiovasculares⁴⁹¹⁻², estando, quando acentuado, associado a doença coronária grave⁴⁹³.

Os resultados do nosso estudo demonstraram a existência de diferenças significativas dos vários grupos de hipertensos em relação aos normotensos *dipper*, existindo igualmente diferença entre os hipertensos não-*dippers* e os outros hipertensos, mas não se detectando diferenças significativas entre os hipertensos “de bata-branca” e os hipertensos *dipper*. Estes dados estão de acordo com os descritos por outros autores, quer na população hipertensa⁴⁹⁴⁻⁵, quer na população hipertensa “de bata-branca”⁴⁹⁶. O facto da diferença entre os hipertensos “de bata-branca” e os hipertensos *dipper* não ser significativa poderá ser devido à activação precoce dos eixos neuro-hormonais e, só posteriormente, a uma elevação mantida dos valores tensionais.

Nos parâmetros hemorreológicos estudados – fibrinogénio e viscosidade plasmática -, detectaram-se diferenças significativas na concentração de fibrinogénio entre os vários grupos excepto o grupo dos hipertensos *dipper* e o dos hipertensos “de bata-branca”.

O fibrinogénio tem sido descrito como um factor predictor de doença cardiovascular, aterosclerose subclínica⁴⁹⁷⁻⁸, doença vascular periférica⁴⁹⁹⁻⁵⁰⁰ e diminuição de sobrevivência⁵⁰¹.

Os nossos resultados, em relação ao fibrinogénio, estão de acordo com os encontrados por outros autores⁵⁰²⁻³, embora nem todos⁵⁰⁴⁻⁵, num modelo onde o aumento dos marcadores de inflamação⁵⁰⁶⁻⁷ – nomeadamente o fibrinogénio⁵⁰⁸⁻⁹ – levam ao aumento da viscosidade plasmática – também documentada nos nossos dados – com elevação da resistência vascular periférica⁵¹⁰⁻¹¹ e resistência à insulina⁵¹²⁻³. Os valores de viscosidade plasmática nos doentes hipertensos⁵¹⁴ “de bata-branca” situam-se entre os valores dos normotensos *dipper* e dos hipertensos *dipper*, não diferindo contudo destes últimos.

A doença hipertensiva decorre do aparecimento de um componente inflamatório⁵¹⁵⁻⁶, que se manifesta antes da existência da subida tensional e lesões a nível de órgão-alvo, presente na hipertensão da bata-branca⁵¹⁷⁻⁸ e responsável pelo efeito pró-aterogénico⁵¹⁹.

A elevação da proteína C-reactiva, documentada por vários autores⁵²⁰ que ocorre antes do incremento dos valores tensionais⁵²¹ e funcionando com factor predictor⁵²² vem colaborar este modelo.

Componente longitudinal – Seguimento a 5 anos da população hipertensa de bata-branca

A história natural da hipertensão “da bata-branca” tem sido pouco

estudada, com alguns autores a considerarem que apresentam uma evolução semelhante à dos normotensos⁵²³⁻⁴ e considerando que as lesões ocorridas em órgãos-alvos são um estágio de risco intermédio entre os normotensos e os hipertensos mantidos⁵²⁵⁻⁶. Esta última perspectiva foi acentuada por Verdechia e al⁵²⁷, que encontraram um aumento da incidência de acidentes vasculares cerebrais nos doentes hipertensos “de bata-branca” seguidos durante 6 anos, existindo, como limitação, o facto de os doentes só terem sido avaliados no início do estudo.

Dos doentes hipertensos “de bata-branca”, que seguimos ao longo de cinco anos, verificámos uma modificação do perfil para hipertensos mantidos cerca de 10-12% nos primeiros três anos, 16% no quarto ano e 25 % no quinto ano, o que nos leva a considerar que a hipertensão “de bata-branca” poderá ser uma situação transitória que evoluirá para hipertensão mantida, estando esta evolução relacionada com vários factores, entre os quais o tempo decorrido desde o diagnóstico.

Os nossos dados estão de acordo com o estudo publicado por Gustavsen e al⁵²⁸ que num seguimento a 10 anos de doentes hipertensos, referem terem sido tratados 85% dos hipertensos mantidos e 60,3% dos hipertensos “de bata-branca”, o que sugere que embora este último grupo de doentes tenha sido inicialmente diagnosticados na classe “de bata-branca” na altura de serem tratados já seriam hipertensos mantidos.

Estes dados demonstram um aumento de risco dos hipertensos “de bata-branca” em relação aos controlos, o que contrasta com alguns estudos

anteriormente publicados⁵²⁹⁻³⁰. Contudo Verdecchia et al⁵³¹ já se referiam aos doentes hipertensos “de bata-branca” como doentes com risco elevado em relação aos normotensos, embora o seu trabalho tenha sido sujeito a algumas críticas, devido a elevada percentagem de doentes tratados.

Fagard et al⁵³² e de Khattar et al⁵³³ determinaram um risco diminuído dos doentes hipertensos “de bata-branca” em comparação com hipertensos mantidos, contudo não estabeleceram diferença com um grupo controlo não hipertenso.

Finalmente, o estudo Ohasama⁵³⁴, que abrangeu oito anos de observação, demonstrou que a presença de hipertensão “de bata-branca” é um factor de risco para o desenvolvimento de hipertensão, o que está de acordo com os nossos dados.

Ao estudarmos os valores basais das variáveis destas duas amostras (doentes que se mantiveram ao longo dos 5 anos com hipertensão “de bata-branca” e doentes que evoluíram para hipertensão mantida) detectamos que algumas variáveis apresentavam diferenças significativas. O grupo de doentes que evoluíra para a hipertensão mantida apresentava valores de concentração de fibrinogénio plasmático e de viscosidade plasmática superiores em relação ao outro grupo, o que está de acordo com os dados publicados por Shankar⁵³⁵, que verificou existir uma relação positiva entre a incidência de hipertensão arterial a 5 anos e os valores de fibrinogénio.

A elevação do fibrinogénio neste grupo poderá estar relacionada com

um conjunto de alterações que encontramos igualmente nestes doentes, nomeadamente a elevação da concentração plasmática de PIIIP, o aumento dos valores do tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo e os valores aumentados de excreção de albumina.

A relação destes factores foi descrito por vários autores⁵³⁶⁻⁸, que sugerem que, no doente hipertenso, o fibrinogénio descrito como predictor, independente de morbilidade e mortalidade⁵³⁹, funciona como marcador de inflamação, sendo esta inflamação responsável pelas lesões cardíacas (alteração da função diastólica) e renais (aumento da excreção de albumina).

Na hipertensão, a inflamação decorre da activação dos monócitos circulantes que, ao produzirem citocinas, condicionam lesões inflamatórias nos órgãos-alvos, e a síntese local de enzima conversora da angiotensina⁵⁴⁰, levando à estimulação da fibrose com elevação do PIIIP.

Estes mediadores inflamatórios podem induzir lesões endoteliais, disfunção muscular lisa e activação do sistema simpático⁵⁴¹⁻³, o que contribui para a elevação da pressão arterial⁵⁴⁴.

A elevação da microalbuminúria, a disfunção diastólica com elevação do PIIIP e a elevação do fibrinogénio no grupo de hipertensos de bata-branca que evoluíram para a hipertensão mantida, poderá indicar que estes doentes apresentam um componente inflamatório mais marcado, condicionando um agravamento das lesões a nível de órgãos-alvos e determi-

nando a sua evolução para hipertensos mantidos.

Este componente inflamatório, estaria activo nos hipertensos “de bata-branca”, mesmo sem lesões, e o seu grau de actividade condicionaria a evolução da doença.

A perspectiva de que a hipertensão é uma doença com um importante componente inflamatório, bem como o facto de as lesões nos órgãos-alvos serem também mediadas por este componente, poderá ter implicações terapêuticas referindo alguns autores, por exemplo, que a redução de risco cardiovascular mediado pela inibição da enzima de conversão da angiotensina, após acidente vascular cerebral, dependerá não apenas da redução tensional mas igualmente da redução deste componente inflamatório. De igual forma, a administração de estatinas e rosigitazona poderá reduzir este componente, com diminuição da concentração de proteína C-reactiva e da rigidez arterial⁵⁴⁶⁻⁷.

A doença hipertensiva deverá ser perspectivada no conjunto dos factores/indicadores de risco e poderá ter várias expressões, sendo um das mais importantes o perfil tensional. Este perfil tensional varia ao longo da evolução da doença, acabando por ser um marcador de gravidade da doença.

Assim, os hipertensos “de bata-branca” representariam uma fase precoce da doença hipertensiva, podendo apresentar ou não lesões em órgãos-alvos, mas evidenciando claramente uma gravidade superior aos

normotensos.

Não se pretendeu neste estudo equacionar a necessidade de tratamento. Contudo, somos de opinião que, pelos mecanismos subjacentes, estes doentes deverão ser tratados, necessitando contudo de equacionar que tipo de medicamentos deverá ser utilizado no seu tratamento, não sendo claro que sejam necessariamente os medicamentos anti-hipertensores.

Os hipertensos de bata-branca representam, assim, uma classe de doentes que se encontram num estágio precoce de doença hipertensiva, apresentando um risco superior ao controlo e uma tendência a evoluir posteriormente, pelo menos numa percentagem apreciável, para hipertensos mantidos.

Esta perspectiva de uma continuada evolução na doença hipertensiva foi defendida por Mancia et al⁵⁴⁸ que, no estudo PAMELA, descreveram uma incidência crescente de risco de morte cardiovascular, desde os normotensos até aos hipertensos mantidos, passando pelos hipertensos “de bata-branca”.

Quer pelos nossos dados, quer por trabalhos recentemente publicados,⁵⁴⁹⁻⁵⁰ somos da opinião de que a hipertensão “de bata-branca” não deverá ser considerada um estágio inocente de risco semelhante aos normotensos, mas uma fase inicial de uma doença com elevada perigosidade, como é a hipertensão arterial.

Conclusões

A hipertensão é um factor de risco de doenças cardiovasculares. Os valores obtidos na medição ambulatório reflectem melhor esse risco que a avaliação efectuada no consultório, devido ao facto dos primeiros serem os valores tensionais aos quais os indivíduos estão expostos diariamente. Este facto implica que a medição tensional através da medição ambulatória da pressão arterial é um método importante para o diagnóstico e tratamento da hipertensão.

.A hipertensão “de bata-branca” apresenta-se em cerca de 12 a 50% dos doentes com hipertensão ligeira. Os factores que se encontram mais associados à hipertensão “de bata-branca” são o sexo (feminino), o nível educacional (baixo), o facto de ser fumador e o índice de massa corporal (baixo).

A tentativa de clarificar o significado prognóstico da hipertensão da bata-branca levou-nos à realização deste trabalho.

Os nossos resultados foram no sentido de a hipertensão de bata-branca ser uma doença de risco, pois podemos verificar que, nos vários órgãos-alvos que avaliamos, as lesões encontradas nestes doentes apresentavam um estágio intermédio entre os normotensos *dipper* e os hipertensos mantidos. Em todas as variáveis estudadas, os valores evoluíam num *continuum*, desde os normotensos *dipper*, passando pelos hipertensos “de bata-branca”, hipertensos mantidos *dipper* e, finalmente, hipertensos mantidos

não *dipper*.

A doença hipertensiva decorre do aparecimento de um componente inflamatório que se pode manifestar antes da existência da subida tensio-nal e das lesões a nível de órgão-alvo, que está presente na hipertensão da bata-branca e é responsável pelo efeito pró-aterogénico.

Nos doentes hipertensos de bata-branca que seguimos ao longo de 5 anos, verificamos que cerca de 50%, ao fim de 5 anos, evoluíram para a hipertensão mantida, o que nos leva a considerar que a hipertensão de bata-branca poderá ser uma situação transitória que evoluirá para hipertensão mantida, estando esta evolução relacionada com vários factores, entre os quais o tempo decorrido desde o diagnóstico.

Ao estudarmos os valores basais das variáveis destas duas amostras – os doentes que evoluíram para hipertensos mantidos e os que não evoluíram – detectámos que algumas variáveis apresentavam diferenças significativas. O grupo de doentes que evoluiu para a hipertensão mantida apresentava valores de concentração de fibrinogénio plasmático e de viscosidade plasmática superiores, o que poderá estar relacionado com um conjunto de alterações a nível de órgão-alvo, que encontramos nestes doentes, nomeadamente a elevação da concentração plasmática de PIIIP, o aumento dos valores do tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo e os valores aumentados de excreção de albumina.

A relação destes factores foi descrita por vários autores que sugerem

que, no doente hipertenso, a inflamação, evidenciada por um aumento do fibrinogénio, seria responsável pelas lesões cardíacas (alteração da função diastólica) e renais (aumento da excreção de albumina), estando este componente inflamatório mais marcado nos doentes que evoluíram para hipertensão mantida.

A perspectiva de que a hipertensão é uma doença com um importante componente inflamatório tem implicações terapêuticas, bem como o facto de as lesões nos órgãos-alvos serem mediadas por este componente.

Quer pelos nossos dados, quer por trabalhos recentemente publicados, somos de opinião que a hipertensão de bata-branca não deverá ser considerada um estágio inocente de risco semelhante aos normotensos, mas uma das fases iniciais de uma doença de elevada perigosidade que é a hipertensão arterial.

Resumo

A nossa hipótese de trabalho teve como pressuposto que a doença hipertensiva era uma doença multifacetada, com vários perfis tensionais, correspondendo cada perfil tensional identificado a uma fase da doença com um conjunto de lesões nos órgãos-alvos.

A hipertensão de bata-branca seria um dos estádios precoces da doença em causa, devendo ser encarado como uma situação de risco aumentado cardiovascular e não como uma variante do normal sem riscos.

No sentido da clarificação desta hipótese, realizamos um trabalho de investigação com dois componentes – um transversal e outro longitudinal.

O objectivo do componente transversal foi a determinação e comparação das características de quatro amostras de quatro populações com perfis tensionais diferentes – normotensos *dipper*, hipertensos “de bata-branca”, hipertensos mantidos *dipper* e hipertensos mantidos não-*dipper* – que correspondem a quatro fases diferentes da doença hipertensiva.

O objectivo do componente longitudinal – realizado na amostra de doentes hipertensos de bata-branca – foi avaliar a evolução deste perfil ao longo de 5 anos e detectar na medida do possível eventuais factores preditores da sua evolução.

Os nossos resultados, foram no sentido de a hipertensão “de bata-branca” ser uma doença de risco, pois podemos verificar que nos vários

órgãos-alvos que avaliamos, as lesões encontradas nestes doentes apresentavam um estágio intermédio entre os normotensos *dipper* e os hipertensos mantidos. Em todas as variáveis estudadas, os valores evoluíam num *continuum*, desde os normotensos *dipper*, passando pelos hipertensos “de bata-branca”, hipertensos mantidos *dipper* e, finalmente, hipertensos mantidos não *dipper*.

A doença hipertensiva decorre do aparecimento de um componente inflamatório, que se pode manifestar antes da existência da subida tensional e das lesões a nível de órgão-alvo, que está presente na hipertensão da bata-branca e é responsável pelo efeito pró-aterogénico.

Nos doentes hipertensos “de bata-branca” que seguimos ao longo de 5 anos, verificamos que cerca de 50%, ao fim de 5 anos, evoluíram para a hipertensão mantida, o que nos leva a considerar que a hipertensão “de bata-branca” poderá ser uma situação transitório que evoluirá para hipertensão mantido, estando esta evolução relacionada com vários factores, entre os quais o tempo decorrido desde o diagnóstico.

Ao estudarmos os valores basais das variáveis destas duas amostras – os doentes que evoluíram para hipertensos mantidos e os que não evoluíram – detectámos que algumas variáveis apresentavam diferenças significativas. O grupo de doentes que evoluiu para a hipertensão mantida apresentava valores de concentração de fibrinogénio plasmático e de viscosidade plasmática superiores, o que poderá estar relacionado com um conjunto de alterações a nível de órgão-alvo, que encontramos nestes doentes,

nomeadamente a elevação da concentração plasmática de PIIIP, o aumento dos valores do tempo de relaxamento isovolumétrico do ventrículo esquerdo e os valores aumentados de excreção de albumina.

A relação destes factores foi descrita por vários autores que sugerem que, no doente hipertenso, a inflamação, evidenciada por um aumento do fibrinogénio, seria responsável pelas lesões cardíacas (alteração da função diastólica) e renais (aumento da excreção de albumina), estando este componente inflamatório mais marcado nos doentes que evoluíram para hipertensão mantida.

A perspectiva de que a hipertensão é uma doença com um importante componente inflamatório, tem implicações terapêuticas, bem como o facto de as lesões nos órgãos-alvos serem mediadas por este componente.

Quer pelos nossos dados, quer por trabalhos recentemente publicados, somos de opinião que a hipertensão de bata-branca não deverá ser considerada um estágio inocente de risco semelhante aos normotensos, mas uma das fases iniciais de uma doença de elevada perigosidade que é a hipertensão arterial.

Abstrat

Our work hypothesis is that hypertension was a multifaceted pathology, with several tensional registries, in witch type of registry is correlated with a phase of the disease and specific target organs damage

The “White Coat Hypertension - WCH” is a condition characterized by persistently elevated office blood pressure levels and persistently normal 24-h or daytime ambulatory blood pressure. The clinical importance is the potential cardiovascular risk faced by WCH. The impact of white coat hypertension on target organ damage, and the prognostic significance of WCH are issues that are being debated, with some authors suggesting that WCH is a innocent phenomenon whereas others report that is associated with increased cardiovascular mobility.

In the present study, we evaluated cardiovascular outcome on subjects with sustained hypertension, white coat hypertension and normotension in the short and long term.

The clinical significance of WCH and sustained hypertension in a potentially increased risk of occurrence of cardiovascular events.

Subjects with sustained hypertension exhibited more extensive target organ damage, increased left ventricular mass indices, increased plasma viscosity and microalbuminury than WCH and normotense. Longitudinal studies showed that half of the patients with WCH in five years follow-up

change to sustained hypertension.

WCH possible represents an intermediate group, as regards risk for target organ damage, between those with confirmed normotension and those with sustained hypertension. In our study, WCH subjects demonstrate statistically significant differences in target organ damage when compared with subjects with normotension. We found that WCH subjects had significantly higher damage in target organ than normotense, and that fifty percent of them transform in sustained hypertension five years follow-up, thereby implying that WCH subjects may have an increased risk of becoming confirmed hypertensive patients, and may require close follow-up and repeated examinations for target organ damage will facilitate the estimation of cardiovascular risk in such patients, and guide optimal therapeutic decisions.

Bibliografia

1. Hales, S. Statical Assays: Containing haemastaticks: or an account of some hydraulic and hydrostatical experiments made on the blood and blood vessels of animals (2 vols). Londres, 1731 e 1733.
2. Bright, R. Tubular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine. *Guy's Hosp. Rep.* 1836; 1: 380-8
3. O'Rourke, M.F. Hypertension is a myth; high(er) arterial pressure is the problem. *Aust N Z J Med* 1984; 14: 69-73
4. Pickering, G.W. The peripheral resistance in persistent arterial hypertension *J. Clin Sci* 1936; 2: 209-213
5. Mahomed, F.A. The physiology and clinical use of the sphygmograph. *Med Times Gazette* 1872; 1: 62-72
6. Mahomed, F.A. The etiology of bright's disease and the prealbuminuric stage. *Med Chir Trans* 1874; 57: 197-201
7. Postel-Vinay, N. The essential contribution of life insurance companies to the discovery of risk. In *A century of arterial hypertension 1896-1996*. New York: Wiley, 1996: p.p. 31
8. McDonald DA. *Blood flow in arteries*. London: Edward Arnold, 1960
9. Womerley JR. *The mathematical analysis of the arterial circulation in a state of oscillatory motion*. Dayton, Ohio: Wright Air Development Center, Technical.
10. Citado por Soares, A. de Oliveira : *Hipertensão arterial e medicamentos anti-hipertensivos*. Ed Merck Sharp & Dohme, Lda. Lisboa, 1994
11. Society of Actuaries: *Data on build and blood pressure study*. Vol. 1 Society of Actuaries, Chicago, 1959.

12. Fisher, C.M. Occlusion of the internal carotid artery. *Arch Neurol Psych* 1951; 65: 346-351
13. Janeway, T.C. *The clinical study of blood pressure*. New York. Appleton, 1904
14. McKay, D. W., Campbell, N. R., Parab, L. S., Chockalingam, A., Fodor, J. G.. Clinical assessment of blood pressure. *J Hum Hypertens* 4; 6: 639-45
15. Bruner, J. M., Krenis, L. J., Kunsman, J. M., Sherman, A. P. Comparison of direct and indirect methods of measuring blood pressure. *Medical Inst* 1981; 15: 11-21
16. Geddes LA. *Cardiovascular devices and their applications*. New York: Wiley, 1984
17. Brunner H, Waerber B. *Ambulatory blood pressure*. New York. Raven Press, 1992
18. O'Brien WH, O'Malley K. Clinical blood pressure measurement. In: Birkenhager WH, Reid JL, ed. *Clinical hypertension*. Amsterdam: Elsevier, 1992: 14-24
19. Joint recommendations of the american heart association and the cardiac society of great britain and ireland: standartization of blood pressure readings. American Heart Association, July 1939
20. Frohlich, E. D.. Recommendations for blood pressure determination by sphygmomanometry. *Ann Intern Med*; 109: 612-20
21. Joint National Committee on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The 1988 report of the Joint National Committee on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1023-38
22. American Society of Hypertension. Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmomanometry. *Am J Hypertens* 1992; 5: 207-9
23. Bailey, RH, Bauer, JH. A review of common errors in the indirect measurement of blood pressure. Sphygmomanometer. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2741-8
24. Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A. M., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Narkiewicz, K., Ruilope, L., Rynkiewicz,

- A.,Schmieder, R. E.,Struijker Boudier, H. A.,Zanchetti, A.,Vahanian, A.,Camm, J.,De Caterina, R.,Dean, V.,Dickstein, K.,Filippatos, G.,Funck-Brentano, C.,Hellemans, I.,Kristensen, S. D.,McGregor, K.,Sechtem, U.,Silber, S.,Tendera, M.,Widimsky, P.,Zamorano, J. L.,Erdine, S.,Kiowski, W.,Agabiti-Rosei, E.,Ambrosioni, E.,Lindholm, L. H.,Manolis, A.,Nilsson, P. M.,Redon, J.,Struijker-Boudier, H. A.,Viigimaa, M.,Adamopoulos, S.,Bertomeu, V.,Clement, D.,Farsang, C.,Gaita, D.,Lip, G.,Mallion, J. M.,Manolis, A. J.,O'Brien, E.,Ponikowski, P.,Ruschitzka, F.,Tamargo, J.,van Zwieten, P.,Waeber, B.,Williams, B. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and the european Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536
25. O'Brien, E. Ambulatory blood pressure measurement is indispensable to good clinical practice. *J Hypertens* 2003; 21: S11-8
26. Webster, J., Newnham, D., Petrie, J.C., Lovell, H. G.. Influence of arm position on measurement of blood pressure. *Br Med J* 1984; 228: 1574-5
27. Burke, M. J.,Towers, H. M., O'Malley, K., Fitzgerald, D. J., O'Brien, E. T. Sphygmomanometers in hospital and family practice: problems and recommendations. *BMJ* 1982; 285: 469-71
28. Perlman, L.V., Chiang, B.N., Keller, J.,Blackburn, H. The accuracy of sphygmomanometers in hospital practice. *Arch Intern Med* 1970; 125: 1000-3
29. Labarthe, D.R., Hawkins, C.M., Remington, R.D. Evaluation of performance of selected devices for measuring blood pressure. *Am J Cardiol* 1973; 32: 546-53
30. O'Brien, E., Atkins, N., Mee, F., O'Malley, K. Inaccuracy of seven pressure. *J Hypertens* 1990; 8:621-34
31. O'Brien, E.,Asmar, R.,Beilin, L.,Imai, Y.,Mancia, G.,Mengden, T.,Myers, M.,Padfield, P.,Palatini, P.,Parati, G.,Pickering, T.,Redon, J.,Staessen, J.,Stergiou, G.,Verdecchia,

- P. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23: 697-701
32. Canzanello, V.J., Jensen, P.L., Schwartz, G.L. Are aneroid sphygmomanometers accurate in hospital and clinic settings ?. *Arch Intern Med* 2001; 161: 729-31
 33. Krylov, D.O. The determination of the blood pressure by the acoustical means of N.S. Kortkov. *Izn Vem Med Akad* 1906; 13: 113-116
 34. Blank, S. G., West, J. E., Muller, F. B., Pecker, M. S., Laragh, J. H., Pickering, T. G. The characterization of auscultatory gaps using wideband external pulse recording. *Hypertension* 1991; 17: 225-33
 35. Cook, R. I., McDonald, J. S., Nunziata, E. Differences between handwritten and automatic blood pressure records. *Anesthesiology* 1989; 71: 385-90
 36. King G.E. Influence of rate of cuff inflation and deflation on observed blood pressure by sphygmomanometry. *Am Heart J* 1963; 65: 303-6
 37. Pickering, T. G., Hall, J. E., Appel, L. J., Falkner, B. E., Graves, J., Hill, M. N., Jones, D. W., Kurtz, T., Sheps, S. G., Roccella, E. J. AHA Scientific Statement: Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: Blood pressure measurement in humans. *Circulation* 2005; 111: 697-716
 38. Beevers, G., Lip, G.Y., O'Brien, E. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part I – Sphygmomanometry: Factors common in all techniques. *BMJ* 2001; 322: 981-5
 39. Linfors, E. W., Feussner, J. R., Blessing, C. L., Starmer, C. F., Neelon, F. A., McKee, P. A. Spurious hypertension in the obese patient: effect of sphygmomanometer cuff size on prevalence of hypertension. *Arch Intern Med* 1984; 227: 1482-5
 40. Croft, P.R., Cruickshank, J.K. Blood pressure measurements in adults: large cuffs for all ? *J Epidemiol Commun Health* 1990; 44: 170-3
 41. Maxhell, M.H., Waks, A.U., Schroth, P.C., Karam, M., Dornfeld, L. P. Error in blood-

pressure measurement due to incorrect cuff size in obese patients. *Lancet* 1982; 8288: 33-6

42. O'Brien, E., Petrie, J., Littler, W., de Swiet, M., Padfield, P. L., O'Malley, K., Jimieson, M., Altman, D., Bland, M., Atkins, N. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. *J Hypertens* 1990; 8: 607-619
43. Russell, A. E., Wing, L. M., Smith, S. A., Aylward, P. E., McRitchie, R. J., Hassam, R. M., West, M. J., Chalmers, J. P. Optimal size of cuff bladder for indirect measurement of arterial pressure in adults. *J Hypertens* 1989; 7: 607-13
44. Kirkendall, W. M., Burton, A. C., Epstein, F. H., Freis, E. D. Recommendations for human blood pressure determination by sphygmomanometers. *Circulation* 1967; 36: 980-8
45. Williams, B., Poulter, N. R., Brown, M. J., Davis, M., McInnes, G. T., Potter, J. F., Sever, P. S., Mc, G. Thom S. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 139-85
46. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-76
47. Zweifler, A. J., Shahab, S. T. Pseudohypertension: a new assessment. *J Hypertens* 1993; 11: 19-21
48. Screening for high blood pressure: U.S. preventive services task force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2007; 147: 783-6
49. Hartley, R. M., Velez, R., Morris, R. W., D'Souza, M. F., Heller, R. F. Confirming the diagnosis of mild hypertension. *Br Med J* 1983; 286: 287-9
50. Watson, R. D., Lumb, R., Young, M. A., Stallard, T. J., Davies, P., Littler, W.

- A.Variation in cuff blood pressure in untreated outpatients with mild hypertension – Implications for initiating antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1987; 5: 207-11
51. Kronig, B. Assessment of blood pressure measurement for the diagnosis and therapeutic monitoring of hypertension *MMW Munch Med Wochenschr* 1978; 120:431-6
52. Ettinger, W. Auskultatorisch Methode der Blutdruck Bestimmung und ihr praktischer Wert. *Wien Klin Wochenschr* 1907; 20: 992
53. MCCutcheon EP, Rushmer RF. Korotkoff sounds. Na experimental critique. *Circ Res* 1967, 20:149-161
54. Report from the annual meeting of the American Society of Hypertension, May 1999
55. Rose GA, Holland WW, Crowler EA. A sphygmomanometer for epidemiologists . *Lancet* 1964; 7328: 296-300
56. Pickering GW: High Blood Pressure, London: Churchil, 1968
57. Murphy, J. K.,Alpert, B. S.,Moes, D. M.,Somes, G. W. Race and cardiovascular reactivity. A neglected relationship. *Hypertension* 1986; 3: 1075-83
58. Pickering G. The nature of essential hypertension. J & A. Churchill Ltd, London 1961
59. MacMahon, S.,Peto, R.,Cutler, J.,Collins, R.,Sorlie, P.,Neaton, J.,Abbott, R.,Godwin, J.,Dyer, A.,Stamler, J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-74
60. Kannel, W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571-6
61. Klag, M. J.,Whelton, P. K.,Randall, B. L.,Neaton, J. D.,Brancati, F. L.,Ford, C. E.,Shulman, N. B.,Stamler, J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-8
62. Marey EJ: In *Pression et Vitesse du Sang Physiologie Expérimentale Travaux du Labo-*

ratoire de M. Marey. Paris: Masson, 1875, 388: 340

63. Borow, K. M., Newburger, J. W. Noninvasive estimation of central aortic pressure using the oscillometric method for analyzing systemic artery pulsatile blood flow: comparative study of indirect systolic, diastolic, and mean brachial artery pressure with simultaneous direct ascending aortic pressure measurements. *A Heart J* 1982, 103: 879-86
64. Kleinert, H. D., Harshfield, G. A., Pickering, T. G., Devereux, R. B., Sullivan, P. A., Marion, R. M., Mallory, W. K., Laragh, J. H. What is the value of home blood pressure measurement in patients with mild hypertension. *Hypertension* 1984; 6: 574-8
65. Menard, J., Serrurier, D., Bautier, P., Plouin, P. F., Corvol, P. Crossover design to test antihypertensive drugs with self-recorded blood pressure at . *Hypertension*, 1988; 11: 153-9
66. Cottier, C., Julius, S., Gajendragadkar, S. V., Schork, M. A. Usefulness of home BP determination in treating borderline hypertension. *JAMA* 1982; 248: 555-8
67. Freestone S, Ramsey, L.E. Effect of coffee and cigarette smoking on the blood pressure of untreated and diuretic-treated hypertensive patients. *Am J Med* 1982; 73: 348-53
68. Soghikian, K., Casper, S. M., Fireman, B. H., Hunkeler, E. M., Hurley, L. B., Tekawa, I. S., Vogt, T. M. Home blood pressure monitoring. Effect on use of medical services and medical care costs. *Med Care* 1992; 30: 855-65
69. Veerman, D.P., Van Montfrans, G.A., Wieling, W. Effects of cuff inflation on self-recorded blood pressure. *Lancet* 1990; 335: 451-3
70. Mazze, R. S., Shamoon, H., Pasmantier, R., Lucido, D., Murphy, J., Hartmann, K., Kuykendall, V., Lopatin, W. Reliability of blood glucose monitoring by patients with diabetes mellitus. *Amer J Med* 1984; 77: 211-7
71. Watson, R. D., Lumb, R., Young, M. A., Stallard, T. J., Davies, P., Littler, W. A. Variation in cuff blood pressure in untreated outpatients with mild hypertension –

- Implications for initiating antihypertensive treatment. *J. Hypertens* 1987; 5: 207-11
72. Stergiou, G.S., Parati, G. The optimal schedule for self-monitoring of blood pressure by patients at home. *J Hypertens* 2007; 25: 1992-7
73. Hinman, A.T., Engel, B.T., Bickford, A.F. Portable blood pressure recorder: Accuracy and preliminary use in evaluating intradaily variations in pressure. *Am Heart J* 1962; 63: 663-8
74. Sokolow, M., Werdegar, D., Kain, H. K., Hinman, A. T. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1966; 34: 279-98
75. Perloff, D., Sokolow, M., Cowan, R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA* 1983; 240: 2792-8
76. Harshfield, G. A., Hwang, C., Grim, C. E. : A validation study of the Del Mar Avionics ambulatory blood pressure system. *J Hypertens* 1988; 6: 913-8
77. Sun, M., Tien, J., Jones, R., Ward, R. A new approach to reproducibility assessment: clinical evaluation of SpaceLabs Medical oscillometric blood pressure monitor. *Biomed Instrum Technol* 1996; 30: 439-48
78. O'Brien, E., Mee, F., Atkins, N., O'Malley, K. Accuracy of the CH-Druck/Pressure ERKA ambulatory blood pressure measuring system determined by the British Hypertension Society Protocol. *J. Hypertens* 1992; 10:1283-4
79. Mancia, G., Bertinieri, G., Grassi, G., Parati, G., Pomidossi, G., Ferrari, A., Gregorini, L., Zanchetti, A. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patients's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; 2: 695-8
80. The Scientific Committee: Consensus document on non-invasive ambulatory pressure monitoring. *J. Hypertens* 1990; 8: S135-40
81. The Nacional High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee:

National Blood Pressure Education Program Working Group report on ambulatory blood pressure measurement. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2270-80

82. Pickering, T. G., James, G. D., Boddie, C., Harshfield, G. A., Blank, S., Laragh, J. H. How common is white coat hypertension ? *JAMA* 1988; 259:225-8
83. Myers, MG, Ambulatory blood pressure monitoring for routine clinical practice. *Hypertension* 2005; 45: 483-4
84. Basile, J. N. Optimizing antihypertensive treatment in clinical practice. *Am J Hypertens* 2003; 16:13S-17S
85. American College of Physicians: Automated ambulatory blood pressure and self-measured blood pressure monitoring devices: Their role in the diagnosis and management of hypertension. *Ann Intern Med* 1993; 118: 889-92
86. Sheps, S. G., Clement, D. L., Pickering, T. G., Krakoff, L. R., White, W. B., Messerli, F. H., Weber, M. A., Perloff, D. Ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1511-3
87. Zachariah, P. K., Sheps, S. G., Ilstrup, D. M., Long, C. R., Bailey, K. R., Wiltgen, C. M., Carlson, C. A. Blood pressure load-a better determinant of hypertension. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1085-91
88. Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A. M., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Narkiewicz, K., Ruilope, L., Rynkiewicz, A., Schmieder, R. E., Boudier, H. A., Zanchetti, A., Vahanian, A., Camm, J. , De Caterina, R., Dean, V., Dickstein, K., Filippatos, G., Funck-Brentano, C., Hellems, I., Kristensen, S. D., McGregor, K. , Sechtem, U. , Silber, S., Tendera, M., Widimsky, P. , Zamorano, J. L., Erdine, S., Kiowski, W., Agabiti-Rosei, E., Ambrosioni, E., Lindholm, L. H., Viigimaa, M., Adamopoulos, S., Bertomeu, V., Clement, D., Farsang, C., Gaita, D., Lip, G., Mallion, J. M., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., O'Brien, E., Ponikowski, P., Redon, J., Ruschitzka, F., Tamargo, J., van Zwieten, P., Waeber,

- B., Williams, B. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2007; 25: 1105-87
89. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1691-712
90. Khoury, A.F., Sunderajan, P., Kaplan, N.M.. The early morning rise in blood pressure is related mainly to ambulation. *Am J Hypertens* 1992; 5: 339-44
91. White, W.B., Dey, H.M., Schulman, P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J* 1989;118:782-95
92. Zachariah, P. K., Sheps, S. G., Bailey, K. R., Wiltgen, C. M., Moore, A. G. Age related characteristics of ambulatory blood pressure load and mean blood pressure in normotensive subjects. *JAMA* 1991; 265: 1414-7
93. Gosse, P., Lamaison, C., Roudaut, R., Dalocchio, M. Ambulatory blood pressure monitoring. Values in normotensive patients and suggestions for interpretation. *Therapie* 1991; 46: 305-9
94. O'Brien, E., Murphy, J., Tyndall, A., Atkins, N., Mee, F., McCarthy, G., Staessen, J., Cox, J., O'Malley, K. Twenty four hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: the Allied Irish Bank Study. *J Hypertens* 1991; 9: 355-60
95. Staessen, J., Fagard, R., Lijnen, P., Thijs, L., van Hoof, R., Amery, A. Reference values for ambulatory blood pressure: a meta-analysis. *J Hypertens* 1990; 8: S57-64
96. Pickering, T. American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *AJH* 1996; 9: 1-11
97. O'Brien, E., Beevers, G., Lip, G.Y.H. Blood pressure measurement. Part III – Automated sphygmomanometry: Ambulatory blood pressure measurement. *BMJ* 2001;

98. O'Brien, E., Asmar, R., Beilin, L., Imai, Y., Mancia, G., Mengden, T., Myers, M., Padfield, P., Palatini, P., Parati, G., Pickering, T., Redon, J., Staessen, J., Stergiou, G., Verdecchia, P. Practice guidelines of the European Society of hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23: 697-701
99. Stergiou, G. S., Skeva, II, Baibas, N. M., Kalkana, C. B., Roussias, L. G., Mountokalakis, T. D. Diagnosis of hypertension using home or ambulatory blood pressure monitoring: comparison with the conventional strategy based on repeated clinic blood pressure measurements. *J hypertens* 2000; 18: 1745-51
100. White, W.B., Dey, H.M., Schulman, P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J* 1989; 118: 782-95
101. Fujii, T., Uzu, T., Nishimura, M., Takeji, M., Kuroda, S., Nakamura, S., Inenaga, T., Kimura, G. Circadian rhythm of natiuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. *Am J kidney Dis* 1999; 33: 29-35
102. Andersen, M.J., Khawandi, W., Agarwal, R. Home blood pressure monitoring in CKD. *Am j Kidney Dis* 2005; 45: 994-1001
103. Jonas, M., Garfinkel, D., Zisapel, N., Laudon, M., Grossman, E. Impaired nocturnal melatonin secretion in non-dipper hypertensive patients. *Blood Press* 2003; 12: 19-24
104. Cagnacci, A., Cannoletta, M., Renzi, A., Baldassari, F., Arangino, S., Volpe, A. Prolonged melatonin administration decreases nocturnal blood pressure in women. *Am J Hypertens* 2005; 18: 2014-8
105. Grossman, E., Laudon, M., Yalcin, R., Zengil, H., Peleg, E., Sharabi, Y., Kamari, Y., Shen-Orr, Z., Zisapel, N. Melatonin reduces night blood pressure in patients with nocturnal hypertension. *Am J Med* 2006; 119: 898-902
106. Pickering, T.G. *Ambulatory Monitoring and Blood Pressure Variability*. London:

Science Press, 1991

107. Metoki, H., Ohkubo, T., Kikuya, M., Asayama, K., Obara, T., Hashimoto, J., Totsune, K., Hoshi, H., Satoh, H., Imai, Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension* 2006; 47: 149-54
108. Kario, K., Pickering, T. G., Umeda, Y., Hoshida, S., Hoshida, Y., Morinari, M., Murata, M., Kuroda, T., Schwartz, J. E., Shimada, K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107: 1401-6
109. O'Brien, E., Sheridan, J., O'Malley, K.: Dippers and non-dippers (letter). *Lancet* 1988; 8607: 397
110. Zachariah, P. K., Sheps, S. G., Moore, A. G. Office blood pressures in supine, sitting, and standing positions: correlation with ambulatory blood pressures. *Int J Cardiol* 1990; 3: 353-60
111. Ingelsson, E., Bjorklund-Bodegard, K., Lind, L., Arnlov, J., Sundstrom, J. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006; 295: 2859-66
112. Lurbe, E., Redon, J., Kesani, A., Pascual, J. M., Tacons, J., Alvarez, V., Batlle, D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Eng J Med* 2002; 347: 797-805
113. Pickering TG. *Ambulatory Monitoring and Blood Pressure Variability*. London: Science Press, 1991
114. Boggia, J., Li, Y., Thijs, L., Hansen, T. W., Kikuya, M., Bjorklund-Bodegard, K., Richart, T., Ohkubo, T., Kuznetsova, T., Torp-Pedersen, C., Lind, L., Ibsen, H., Imai, Y., Wang, J., Sandoya, E., O'Brien, E., Staessen, J. A. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1219-29
115. Ben-Dov, I. Z., Kark, J. D., Ben-Ishay, D., Mekler, J., Ben-Arie, L., Bursztyn, M.

Predictors of all-causes mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 2007; 49: 1235-41

116. Perloff, D., Sokolow, M. Ambulatory blood pressure measurements, prognostic implications. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1991; 84: 21-24
117. Metoki, H., Ohkubo, T., Kikuya, M., Asayama, K., Obara, T., Hashimoto, J., Totsune, K., Hoshi, H., Satoh, H., Imai, Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline : the Ohasama study. *Hypertension* 2006; 47: 149-54
118. Agarwal R, Andersen MJ Prognostic importance of ambulatory blood pressure recording in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69: 1175-80
119. Davidson, M. B., Hix, J. K., Vidt, D. G., Brotman, D. J. Association of impaired diurnal blood pressure variation with subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2006; 166: 846-52
120. Hansen, T. W., Jeppesen, J., Rasmussen, S., Ibsen, H., Torp-Pedersen, C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension* 2005; 45: 499-504
121. Dolan, E., Stanton, A., Thijs, L., Hinedi, K., Atkins, N., McClory, S., Den Hond, E., McCormack, P., Staessen, J. A., O'Brien, E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality.: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46: 156-61
122. Mallion, J. M., Clerson, P., Bobrie, G., Genes, N., Vaisse, B., Chatellier, G. Predictive factors for masked hypertension within a population of controlled hypertensives. *J hypertens* 2006; 24: 2365
123. Pickering, T.G., Davidson, K., Gerin, W., Schwartz, J.E.. Masked hypertension. *Hypertension* 2002; 40:795-6
124. Mallion, J. M., Clerson, P., Bobrie, G., Genes, N., Vaisse, B., Chatellier, G.. Predictive

- factors for masked hypertension within a population of controlled hypertensives. *J Hypertens* 2006; 24:2365-70
125. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007; 25 :2193
126. Bobrie G, Chatellier G, Genes N et al. Cardiovascular prognosis of “masked hypertension” detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291: 1342-9
127. Ohkubo, T., Kikuya, M., Metoki, H., Asayama, K., Obara, T., Hashimoto, J., Totsune, K., Hoshi, H., Satoh, H., Imai, Y. Prognosis of “masked” hypertension and “white-coat” hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J AM Coll Cardiol* 2005; 46:508-15
128. Pickering, T. G., James, G. D., Boddie, C., Harshfield, G. A., Blank, S., Laragh, J. H. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259:225-8
129. Mancia, G, Parati, G, Pomidossi, G, et al. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987; 9:209
130. Parati, G., Omboni, S., Staessen, J., Thijs, L., Fagard, R., Ulian, L., Mancia, G. Limitations of the difference between clinic and daytime blood pressure as a surrogate measure of the 'white-coat' effect. *J Hypertens* 1998; 16: 23-9
131. Verdecchia, P., Porcellati, C., Schillaci, G., Borgioni, C., Ciucci, A., Battistelli, M., Guerrieri, M., Gatteschi, C., Zampi, I, Santucci, A. *Hypertension* 1994; 24: 793-81
132. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24:793
133. Ferrara, L. A., Guida, L., Pasanisi, F., Celentano, A., Palmieri, V., Iannuzzi, R., Gaeta, I., Leccia, G., Crivaro, M. Isolated office hypertension and end-organ damage. *J Hypertens* 1997; 15: 979-85

134. Muscholl, M. W., Hense, H. W., Brockel, U., Doring, A., Riegger, G. A., Schunkert, H. Changes in left ventricular structure and function in patients with white coat hypertension: Cross sectional survey. *BMJ* 1998; 317: 565-70
135. Zachariah, P., Krier, J., Schwartz, G.L. Orthostatic hypotension and ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1991; 9 : S78-S82
136. Foerch, C., Korf, H. W., Steinmetz, H., Sitzer, M. Abrupt shift of the pattern of diurnal variation in stroke onset with daylight saving time transitions. *Circulation* 18: 18; 284-90
137. Omama S., Yoshida Y., Ogawa A., Onoda, T., Okayama, A.. Differences in circadian variation of cerebral infarction, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage by situation at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*: 77:1345-1351
138. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology . *Circulation* 2000;85:251-255
139. Williams, R. R., Hunt, S. C., Heiss, G., Province, M. A., Bensen, J. T., Higgins, M., Chamberlain, R. M., Ware, J., Hopkins, P. N. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (The health Family Tree Study and the NHLBI family Heart Study). *Am J Cardiol* 2001; 87: 129-35
140. Feinleib, M., Garrison, R. J., Fabsitz, R., Christian, J. C., Hrubec, Z., Borhani, N. O., Kannel, W. B., Rosenman, R., Schwartz, J. T., Wagner, J. O. The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors : methodology and summary results. *Am J Epidemiol* 1977; 106: 284-285
141. Stein, C. E., Fall, C. H., Kumaran, K., Osmond, C., Cox, V., Barker, D. J. - Fetal growth and coronary heart disease in south India. *Lancet*. 1996; 348:1269-73
142. Fall, C.H., Vijayakumar, M., Barker, D.J., Osmond, C., Duggleby, S. Weight in infancy and prevalence of coronary heart disease in adult life. *BMJ*. 1995; 310: 17-22
143. Barker, D.J. Coronary heart disease: a disorder of growth. *Horm Res*. 2003; 59:35-41

144. Dominiczak, A. F., Negrin, D. C., Clark, J. S., Brosnan, M. J., McBride, M. W., Alexander, M. Y. . Genes and Hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 164-72
145. Shimkets, R. A., Warnock, D. G., Bositis, C. M., Nelson-Williams, C., Hansson, J. H., Schambelan, M., Gill, J. R., Jr., Ulick, S., Milora, R. V., Findling, J. W. Liddle's syndrome: heritable human hypertension caused by mutations in the beta subunit of the epithelial channel. *Cell* 1994; 74: 407-14
146. Lifton, R. P., Dluhy, R. G., Powers, M., Rich, G. M., Cook, S., Ulick, S., Lalouel, J. M. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355: 262-5
147. Walker, W. G., Whelton, P. K., Saito, H., Russell, R. P., Hermann, J. Relation between blood pressure and rennin, rennin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects. *Hypertens* 1979; 1 : 287-91
148. Schunkert, H., Hense, H. W., Gimenez-Roqueplo, A. P., Stieber, J., Keil, U., Riegger, G. A., Jeunemaitre, X. The angiotensinogen T235 variant and the use of antihypertensive drugs in a population-based cohort. *Hypertension* 1997; 29: 628-33
149. Hilbert, P., Lindpaintner, K., Beckmann, J. S., Serikawa, T., Soubrier, F., Dubay, C., Cartwright, P., De Gouyon, B., Julier, C., Takahasi, S. Chromosomal mapping of two genetic loci associated with blood-pressure regulation in hereditary hypertensive rats. *Nature* 1991; 353: 521-9
150. Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86 :1343-1350
151. O'Donnell, C. J., Lindpaintner, K., Larson, M. G., Rao, V. S., Ordovas, J. M., Schaefer, E. J., Myers, R. H., Levy, D. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not in the women in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 97: 1766-72

152. White, P.C., Slutsker, L. Haplotype analysis of CYP11B2. *Endoc Res* 1995; 21: 437-441
153. Salardi, S., Saccardo, B., Borsani, G., Modica, R., Ferrandi, M., Tripodi, M.G., Soria, M., Ferrari, P., Baralle, F.E., Sidoli, A. Erythrocyte adducin differential properties in the normotensive and hypertensive rats of the Milan strain. Characterization of spleen adducin m-RNA. *Am J Hypertens* 1989; 2: 229-37
154. Ciechanowicz, A., Widecka, K., Drozd, R., Adler, G., Cyrylowski, L., Czekalski, S. Lack of association between Gly460Trp polymorphism of alpha-adducin gene and salt sensitivity of blood pressure in Polish hypertensives. *Kidney Blood Press Res* 2001; 24: 201-6
155. Sugimoto, K., Hozawa, A., Katsuya, T., Matsubara, M., Ohkubo, T., Tsuji, I., Motone, M., Higaki, J., Hisamachi, S., Imai, Y., Ogihara, T. alpha-Adducin Gly460Trp polymorphism is associated with low renin hypertension in younger subjects in the Ohasama study. *J Hypertens.* 2002 Sep; 20: 1779-04
156. Hummler E.. Epithelial sodium channel, salt intake, and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003 Feb; 5: 11-8
157. Baker, E. H., Dong, Y. B., Sagnella, G. A., Rothwell, M., Onipinla, A. K., Markandu, N. D., Cappuccio, F. P., Cook, D. G., Persu, A., Corvol, P., Jeunemaitre, X., Carter, N. D., MacGregor, G. A., Association of hypertension with T594M mutation in beta subunit of epithelial sodium channels in black people resident in London. *Lancet* 1998; 351: 1388-92
158. Walker, W. G., Whelton, P. K., Saito, H., Russell, R. P., Hermann, J. Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects. *Hypertension* 1979; 1: 287-91
159. Nicaud, V., Poirier, O., Behague, I., Herrmann, S.M., Mallet, C., Troesch, A., Bouyer, J., Evans, A., Luc, G., Ruidavets, J.B., Arveiler, D., Bingham, A., Tiret, L., Cambien,

- F. Polymorphisms of the endothelin-A and -B receptor genes in relation to blood pressure and myocardial infarction: the Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde (ECTIM) Study. *Am J Hypertens* 1999;12: 304-311
160. Asai, T., Ohkubo, T., Katsuya, T., Higaki, J., Fu, Y., Fukuda, M., Hozawa, A., Matsubara, M., Kitaoka, H., Tsuji, I., Araki, T., Satoh, H., Hisamichi, S., Imai, Y., Ogihara, T. Endothelin-1 gene variant associates with blood pressure in obese Japanese subjects: the Ohasama Study. *Hypertension* 2001; 38:1321-4
161. Gu, C., Borecki, I., Gagnon, J., Bouchard, C., Leon, A. S., Skinner, J. S., Wilmore, J. H., Rao, D. C. Familial resemblance for resting blood pressure with particular reference to racial differences: preliminary analyses from the HERITAGE Family Study. *Hum Biol* 1998; 70: 77-90
162. Palatini, P., Julius, S. Relevance of heart rate as a risk factor in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 1999 Jun; 1: 219-24
163. Kikuya, M., Hozawa, A., Ohokubo, T., Tsuji, I., Michimata, M., Matsubara, M., Ota, M., Nagai, K., Araki, T., Satoh, H., Ito, S., Hisamichi, S., Imai, Y. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension* 2000; 36: 901-913
164. Guyton, A.C, Coleman, T.G. Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. *Circ Res* 1969 May; 24: 1-19
165. Ledingham, J.M. Autoregulation in hypertension. *J hypertens* 1989; 7 :S97-S104
166. Julius, S. Transition from high cardiac output to elevated vascular resistance in hypertension. *Am Heart J* 1988b;116:600-606
167. Hall, J.E. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 2003; 41: 625-633
168. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure: results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988;297:319-28

169. Wilson, P.W. Established risk factors and coronary artery disease: The Framingham Study. *Am J Hypertens* 1994; 7: 7S-12S
170. Yusuf, S., Hawken, S., Ounpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., McQueen, M., Budaj, A., Pais, P., Varigos, J., Lisheng, L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52
171. 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: 1903-13
172. Sipahi, I., Tuzcu, E. M., Schoenhagen, P., Wolski, K. E., Nicholls, S. J., Balog, C., Crowe, T. D., Nissen, S. E. Effects of normal, pré-hypertensive and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *Am coll cardiol* 2006; 48: 833-8
173. Frohlich, E. D., Apstein, C., Chobanian, A. V., Devereux, R. B., Dustan, H. P., Dzau, V., Fauad-Tarazi, F., Horan, M. J., Marcus, M., Massie, B. The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 998-1008
174. Lorell, BH, Carabello, BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000; 102:470-9
175. Devereux, RB. Is the electrocardiogram still useful for detection of left ventricular hypertrophy? *Circulation* 1990; 81:1144-51
176. Abergel, E., Tase, M., Bohlender, J., Menard, J., Chatellier, G. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? *Am J Cardiol* 1995; 75: 498-502
177. Devereux, R. B., Lutas, E. M., Casale, P. N., Kligfield, P., Eisenberg, R. R., Hammond, I. W., Miller, D. H., Reis, G., Alderman, M. H., Laragh, J. H. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1222-30

178. Krumholz, H. M., Larson, M., Levy, D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 879-84
179. Winberg, N., Bang, L. E., Wachtell, K., Larsen, J., Olsen, M. H., Tuxen, C., Hildebrandt, P. R., Rokkedal, J., Ibsen, H., Devereux, R. B. 24-h Ambulatory blood pressure in patients with ECG-determined left ventricular hypertrophy: left ventricular geometry and urinary albumin excretion-a LIFE substudy. *J Hum Hypertens* 2004; 18:391-6
180. Verdecchia, P., Schillaci, G., Borgioni, C., Ciucci, A., Battistelli, M., Bartoccini, C., Santucci, A., Santucci, C., Reboldi, G., Porcellati, C. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive subjects with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 871-8
181. Daniels, S.D., Meyer, R.A., Loggie, J.M.H. Determinants of cardiac involvement in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation* 1990; 82: 1243-1249
182. Post, W.S., Larson, M.G., Levy, D. Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90:179-186
183. Van Hooven, K.H., Factor, S.M. A comparison of the pathologic spectrum of hypertensive, diabetic and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 1990; 82:848-854
184. Levy, D., Salomon, M., D'Agostino, R. B., Belanger, A. J., Kannel, W. B. Prognostic implication of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786-93
185. Koren, M.J., Devereux, R.N., Casale, P.N. Savage, D.D. Laragh, J.H. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52
186. Casale, P. N., Devereux, R. B., Milner, M., Zullo, G., Harshfield, G. A., Pickering, T. G., Laragh, J. H. Value of echocardiographic measurements in left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986;

105: 173-178

187. Levy, D., Garrison, R. J., Savage, D. D., Kannel, W. B., Castelli, W. P. Prognostic implications of echocardiography determined left ventricular mass in the Framingham Study. *N Eng J Med* 1990; 332: 1561-1566
188. Devereux, R. B., de Simone, G., Ganau, A., Koren, M. J., Roman, M. J. Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1993; 15:1025-1032
189. Braz-Nogueira, J. Repercussão cardíaca da hipertensão arterial. In *Hipertensão arterial*, 1993, 85- 107
190. Post, W.S., Larson, M.G., Levy, D. Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 179-85
191. Liao, Y., Cooper, R. S., McGee, D. L., Mensah, G. A., Ghali, J. K. The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, and ventricular dysfunction on survival among black adults. *JAMA* 1995; 273: 1592-1597
192. Dzau, V.J. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med* 1993; 153:937-941
193. Sadoshima, J., Xu, Y., Slayter, H.S., Izumo, S. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac muscle in vitro. *Cell* 1993; 75: 977-83
194. Mazzolai, L., Nussberger, J., Aubert, J. F., Brunner, D. B., Gabbiani, G., Brunner, H. R., Pedrazzini, T. Blood pressure-independent cardiac hypertrophy induced by locally activated renin-angiotensin system. *Hypertension* 1998; 31: 1324-30
195. Harrap, S. B., Dominiczak, A. F., Fraser, R., Lever, A. F., Morton, J. J., Foy, C. J., Watt, G. C. Plasma angiotensin II, predisposition to hypertension, and left ventricular size in healthy young adults. *Circulation* 1996; 93:1148-54
196. Ichikawa, K. I., Hidai, C., Okuda, C., Kimata, S. I., Matsuoka, R., Hosoda, S., Quertemous, T., Kawana, M. Endogenous endothelin-1 mediates cardiac hypertrophy and

- switching of myosin heavy chain gene expression in rat ventricular myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1286-91
- 197.Zolk, O., Quatterk, J., Seeland, U., El-armouche, A., Eschenhagen, T., Bohm, M. Activation of the cardiac endothelin system in left ventricular hypertrophy before onset of heart failure in TG(mREN2)27 rats. *Cardiovasc res* 2002; 53: 363-371
- 198.Kaddoura, S., Firth, J., Boheler; K., Sugden, P.H., Poole-Wilson, P.A. Endothelin-1 Is Involved in Norepinephrine-Induced Ventricular Hypertrophy In Vivo. Acute Effects of Bosentan, an Orally Active, Mixed Endothelin ET_A and ET_B Receptor Antagonist. *Circulation*. 1996; 93: 2068-79
- 199.Akhter, S. A., Luttrell, L. M., Rockman, H. A., Iaccarino, G., Lefkowitz, R. J., Koch, W. J. Targeting the receptor-G(q) interface to inhibit in vivo pressure overload myocardial hypertrophy. *Science* 1998; 280: 574-7
- 200.Sedlacek, K., Fischer, M., Erdmann, J., Hengstenberg, C., Holmer, S., Kurzinger, S., Muscholl, M., Luchner, A., Riegger, G. A., Hense, H. W., Schunkert, H. Relation of the G Protein β_3 -Subunit Polymorphism With Left Ventricle Structure and Function . *Hypertension*. 2002;40:162-7
- 201.Braz-Nogueira, J. Coração na hipertensão arterial. In Falcão, L.M. ed., *Clínica e Terapêutica da Hipertensão Arterial*. Lidel Lisboa 1997;111
- 202.Fagard, R.H., Kuznetsova, T. The drive to identify genetic factors influencing left ventricular mass responses to antihypertensive treatment. *J. Hypertens* 2002; 20: 583-93
- 203.Montgomery, H., Humphries, S., Danilov, S. Is genotype or phenotype the better tool for investigating the role of ACE in human cardiovascular disease? *Eur Heart J* 2002; 23: 1083-1090
- 204.Schunkert, H., Hense, H. W., Holmer, S. R., Stender, M., Perz, S., Keil, U., Lorell, B. H., Riegger, G. A. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-

- converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1634-8
205. Iwai, N., Ohmichi, N., Nakamura, Y., Kinoshita, M. DD Genotype of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene is a Risk Factor for Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 2622-8
206. Gharavi, A.G., Lipkowitz, M.S., Diamond, J.A., Jhang, J., Phillips, R.A. Deletion Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene is Independently Associated with Left Ventricular Mass and Geometric Remodeling in Systemic Hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1315-9
207. Kimura, M., Yokota, M., Fujimura, T., Kato, S., Hirayama, H., Tsunekawa, A., Maeda, M., Inagaki, H., Ogawa, S., Nakashima, N., Yamada, Y. Association of a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with left ventricular hypertrophy in Japanese women with essential hypertension: multicenter study of 1919 subjects. *Cardiology* 1997;88: 309-14
208. Celentano, A., Pietropaolo, I., Palmieri, V., Di Palma Esposito, N., Crivaro, M., Cirillo, F., Cerbone, A., Galderisi, M., de Simone, G., Inappropriate left ventricular mass and angiotensin converting enzyme gene polymorphism. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 811-3
209. Takahashi, T., Ueno, H., Yasumoto, K., Kagitani, S., Tomoda, F., Inoue, H., Takata, M. ACE-gene polymorphism is associated with collagen I synthesis and QT dispersion in essential hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 985-91
210. Gomez-Angelats, E., Enguto, M., Oriola, J., Rare, A., Francino, A., Poch, A. Lack of association between ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:238-246
211. Shlyakhto, E.V., Shwartz, E.I., Nefefova, Y.B., Zukova, A.V., Vinnie, T.A., Conrady, A.O. Lack of Association of the Renin-angiotensin System Genes Polymorphisms and Left Ventricular Hypertrophy in Hypertension. *Blood Pressure* 2001; 10: 135-141

212. Kuznetsova, T., Staessen, J. A., Wang, J. G., Gasowski, J., Nikitin, Y., Ryabikov, A., Fagard, R. Antihypertensive treatment modulates the association between the D/I ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy: a meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 447-54
213. Sasaki, M., Oki, T., Iuchi, A., Tabata, T., Yamada, H., Manabe, K., Fukuda, K., Abe, M., Ito, S. Relationship between the angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: M-mode and pulsed Doppler echocardiographic studies. *J Hypertens* 1996; 14: 1403-8
214. Montgomery, H. E., Clarkson, P., Dollery, C. M., Prasad, K., Losi, M. A., Hemingway, H., Statters, D., Jubb, M., Girvain, M., Varnava, A., World, M., Deanfield, J., Talmud, P., McEwan, J. R., McKenna, W. J., Humphries, S. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation* 1997; 96: 741-7
215. Caulfield, M., Lavender, P., Farrall, M., Munroe, P., Lawson, M., Turner, P., Clark, A. J. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *N Engl J Med* 1994; 330: 1629-33
216. Jeunemaitre, X., Soubrier, F., Kotelevtsev, Y. V., Lifton, R. P., Williams, C. S., Charru, A., Hunt, S. C., Hopkins, P. N., Williams, R. R., Lalouel, J. M. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992; 71: 169-80.
217. Kauma, H., Ikaheimo, M., Savolainen, M. J., Kiema, T. R., Rantala, A. O., Lilja, M., Reunanen, A., Kesaniemi, Y. A. Variants of renin-angiotensin system genes and echocardiographic left ventricular mass. *Eur Heart J* 1998; 19: 1109-17
218. Fernández-Llama, P., Poch, E., Oriola, J., Botey, A., Rivera, F., Revert, L. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms in essential hypertension. Relation with target organ damage. *Am J Hypertens* 1998; 11: 439-446

219. Fagard, R.H., Kuznetsova, T. The drive to identify genetic factors influencing left ventricular mass responses to antihypertensive treatment. *J. Hypertens* 2002; 20: 583-590
220. Hautanena, A., Lankinen, L., Kupari, M., Janne, O. A., Adlercreutz, H., Nikkila, H., White, P. C. Associations between the human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and left ventricular size, mass, and function. *Circulation* 1998; 97: 569-75
221. Schunkert, H., Hengstenberg, C., Holmer, S. R., Broeckel, U., Luchner, A., Muscholl, M. W., Kurzinger, S., Doring, A., Hense, H. W., Riegger, G. A. Lack of association between a polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure. *Circulation* 1999; 99: 2255-60
222. Kelly, D.P. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α as a Genetic Determinant of Cardiac Hypertrophic Growth. Culprit or Innocent Bystander? *Circulation* 2002; 105: 1025-7
223. Jamshidi, Y., Montgomery, H. E., Hense, H. W., Myerson, S. G., Torra, I. P., Staels, B., World, M. J., Doering, A., Erdmann, J., Hengstenberg, C., Humphries, S. E., Schunkert, H., Flavell, D. M. Peroxisome proliferator-activated receptor α gene regulates left ventricular growth in response to exercise and hypertension. *Circulation*. 2002; 105: 950-5
224. Beige, J., Hohenbleicher, H., Distler, A., Sharma, A.M. G-Protein β_3 subunit C825T variant and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 1049-51
225. Dong, Y. The G protein β_3 subunit polymorphism in human hypertension. *Int J Cardiol*. 2000; 73: 197-8
226. Poch, E., Gonzalez, D., Gomez-Angelats, E., Enjuto, M., Pare, J.C., Rivera, F., de La Sierra, A. G Protein β_3 -subunit gene variant and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 214-8

- 227.Sedláček K, Fischer M, Erdmann J et al. Relation of the G protein β_3 -subunit polymorphism with left ventricular structure and function. *Hypertension* 2002;40:162-7
- 228.Bowman, J. C., Steinberg, S. F., Jiang, T., Geenen, D. L., Fishman, G. I., Buttrick, P. M. Expression of protein kinase C β in the heart causes hypertrophy in adult mice and sudden death in neonates. *J Clin Invest* 1997; 100:2189-95
- 229.Braz-Nogueira, J. Genética da Hipertrofia Ventricular Esquerda e sua Regressão. *Rev Port Cardiol* 2005 ; 24(1):105-107
- 230.Laragh, J.H. Cardiac pathophysiology and its heterogeneity in patients with established hypertensive disease – the first Robert C. Tazari lecture. *Am J Cardiol* 1988; 84:3-11
- 231.Scheler, S.; Motz, W.; Verter, J.; Strauer, B.E. Transient myocardial ischemia in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol* 1990;65: 51G-55G
- 232.Levy, D., Larson, M.G., Vasan, R.S., Kannel, W.B., Ho, K.K. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-1562
- 233.Frohlich, E. D., Apstein, C., Chobanian, A. V., Devereux, R. B., Dustan, H. P., Dzau, V., Fauad-Tarazi, F., Horan, M. J., Marcus, M., Massie, B. The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 998-1004
- 234.Schillaci, G., Verdecchia, P., Porcellati, C., Cuccurullo, O., Cosco, C., Perticone, F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 580-586
- 235.Verdecchia, P., Carini, G., Circo, A., Dovellini, E., Giovannini, E., Lombardo, M., Solinas, P., Gorini, M., Maggioni, A. P. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1829-1835
- 236.Verdecchia, P., Schillaci, G., Borgioni, C., Ciucci, A., Battistelli, M., Bartoccini, C., Santucci, A., Santucci, C., Reboldi, G., Porcellati, C. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left

- ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 871-8
- 237.Sadler, D. B., Aurigemma, G. P., Williams, D. W., Reda, D. J., Materson, B. J., Gottdiener, J. S. Systolic function in hypertensive men with concentric remodeling. *Hypertension* 1997; 30: 777-81
- 238.Devereux, R. B., Bella, J. N., Palmieri, V., Oberman, A., Kitzman, D. W., Hopkins, P. N., Rao, D. C., Morgan, D., Paranicas, M., Fishman, D., Arnett, D. K. Left ventricular systolic dysfunction in a biracial sample of hypertensive adults: the Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study. *Hypertension* 2001; 38: 417-23
- 239.Wachtell, K., Rokkedal, J., Bella, J. N., Aalto, T., Dahlöf, B., Smith, G., Roman, M. J., Ibsen, H., Aurigemma, G. P., Devereux, R. B. Effect of electrocardiographic left ventricular hypertrophy on left ventricular systolic function in systemic hypertension (the LIFE Study). *Am J Cardiol* 2001; 87: 54-60
- 240.Drazner, M. H., Rame, J. E., Marino, E. K., Gottdiener, J. S., Kitzman, D. W., Gardin, J. M., Manolio, T. A., Dries, D. L., Siscovick, D. S. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2207-2215
- 241.Drazner, M.H. The transition from hypertrophy to failure: how certain are we? *Circulation* 2005; 112: 936
- 242.Plotnick, G.D.Changes in diastolic function – difficult to measure harder to interpret. *Am Heart J* 1989; 118: 637-643
- 243.Pearson, A.C., Labovitz, A.J., Mrosek, D., Williams, G.A., Kennedy, H.L. Assessment of diastolic function in normal and hypertrophied heart: comparison of Doppler echocardiographic and M-mode echocardiography. *A Heart J* 1987;113: 1417-1425
- 244.Hess, O.M., Schneider, J., Koch, R., Bamet, C., Grimm, J., Krayenbuehl, H.P. Diastolic function and myocardial structure in patients with myocardial hypertrophy. *Circulation*

- tion 1981; 63: 360-371
- 245.Cohen, G. I., Pietrolungo, J. F., Thomas, J. D., Klein, A. L. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1753-60
- 246.Hatle, L. Doppler echocardiographic evaluation of diastolic function in hypertensive cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1993; 14 :88-96
- 247.Galanti, G., Comeglio, M., Vinci, M., Cappelli, B., Vono, M. C., Bamoshmoosh, M.Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function in athletes' hypertrophied hearts. *Angiology* 1993; 44:341-6
- 248.Phillips, R. A., Coplan, N. L., Krakoff, L. R., Yeager, K., Ross, R. S., Gorlin, R., Goldman, M. E. Doppler echocardiography analysis of left ventricular filling in treatment hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 312-322
- 249.
- 250.Madkour,M.A., Fouad-Tarazi,F.. Influence of left ventricular diastolic function on vascular and humoral response to head-up posture in hypertension. *Am heart J* 1989; 118:531-538
- 251.Braz-Nogueira, J.M. Hipertensão arterial – análise da evolução da cardiopatia hipertensiva e das repercussões nos outros órgãos-alvo. Dissertação de doutoramento, Lisboa 1990
- 252.Van Hoeven, K.H., Factor, S.M. A comparison of the pathologic spectrum of hypertensive, diabetic and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 1990; 82: 848-853
- 253.Jain, A., Avendano, G., Dharamsey, S., Dasmahapatra, A., Agarwal, R., Reddi, A., Regan, T. Left ventricular diastolic function in hypertension and role of plasma glucose and insulin. Comparison with diabetic heart. *Circulation* 1996; 93: 1396-402
- 254.Roselló-Lletí, E.,Rivera, M., Bertomeu, V., Cortés, R., Jordán, A., González-Molina,

- A. Interleukin-4 and cardiac fibrosis in patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60: 777 - 780
255. Safar, M. Therapeutics trials and large arteries in hypertension. *Am Heart J* 1988; 115: 702-710
256. Sutton, K.C., Wolfson, S.K., Ller, L.H. Carotid and lower extremity arterial disease in elderly adults with isolated systolic hypertension. *Stroke* 1987; 18: 817-822
257. Folkow, B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982; 62: 347-504
258. Aalkjaer, C., Heagerty, A. M., Petersen, K. K., Swales, J. D., Mulvany, M. J. Evidence for increased media thickness, increased neuronal amine uptake, and depressed excitation-contraction coupling in isolated resistance vessels from essential hypertensives *Circ Res* 1987; 61: 181-6
259. Schwartzkopff, B., Motz, W., Frenzel, H., Vogt, M., Knauer, S., Strauer, B. E. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993; 88: 993-1003
260. Baumbach, G.L., Heistad, D.D. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Hypertens* 1989; 13: 968-988
261. Mulvany, M.J. Small artery remodeling and significance in the development of hypertension. *News Physiol Sci* 2002; 17: 105-112
262. Mulvany, M.J. Small artery remodeling in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002 ; 4: 49-59
263. Safar, M.E., Blacher, J., Pannier, B., Guerin, A.P., Marchais, S.J., Guyonvarc'h, P.M., London, G.M. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertens* 2002; 39: 735-8
264. Fisher, C.M.. Occlusion of the internal carotid artery. *Arch Neurol Psych* 1951; 65: 346-

265. Rorive, G.L., Carlier, P.G., Foidart, J.M.: The structural responses of the vascular wall in experimental hypertension. In Zanchetti A, Tarazi RC: *Handbook of Hypertension*, vol 7: Pathophysiology of hypertension – Cardiovascular aspects. New York, Elsevier Science Publishers, 1986 pp 427-43
266. Safar, M. E., Bouthier, J. A., Levenson, J. A., Simon, A. C. Peripheral large arteries and the response to antihypertensive treatment. *Hypertens* 1983; 5: III63-III68
267. Wolinsky, H.: Response of the rat aortic media to hypertension. *Circ Res* 1970;26:507-522,
268. Steinke, W., Hennerici, M., Rautenberg, W., Mohr, J. P. Symptomatic and asymptomatic high grade carotid stenosis in Doppler color flow imaging. *Neurology* 1992; 42: 131-8
269. Hass, W. K., Fields, W. S., North, R. R., Kircheff, I.I., Chase, N. E., Bauer, R. B. Joint study of extracranial arterial occlusion. II. Arteriography, techniques, sites, and complications. *JAMA* 1968; 203: 961-8
270. Fuster, V. Badimon, L., Badimon, J.J., Chamber, J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242– 51.
271. Falk, E., Shah, P.K., Fuster, V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-61
272. Thieme, T., Wernecke, K. D., Meyer, R., Brandenstein, E., Habedank, D., Hinz, A., Felix, S. B., Baumann, G., Kleber, F. X. Angioscopic evaluation of atherosclerotic plaque: Validation by histomorphologic analyses in association with stable and unstable coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1-6
273. Burke, A. P., Farb, A., Malcom, G. T., Liang, Y. H., Smialek, J., Virmani, R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who die suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336: 1276-82

274. Sukhova, G. K., Schonbeck, U., Rabkin, E., Schoen, F. J., Poole, A. R., Billingham, R. C., Libby, P. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation* 1999; 99: 2503-9
275. Liuzzo, G., Goronzy, J. J., Yang, H., Kopecky, S. L., Holmes, D. R., Frye, R. L., Weyand, C. M. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 2883-8
276. Weyand, C. M., Goronzy, J. J., Liuzzo, G., Kopecky, S. L., Holmes, D. R., Jr., Frye, R. L. T-cell immunity in acute coronary syndromes. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1011-20
277. Mallat, Z., Corbaz, A., Scoazec, A., Besnard, S., Leseche, G., Chvatchko, Y., Tedgui, A. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation* 2001; 104: 1598-603
278. Liuzzo, G., Baisucci, L. M., Gallimore, J. R., Caligiuri, G., Buffon, A., Rebuffi, A. G., Pepys, M. B., Maseri, A. Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1696-703
279. Nakajima, T., Schulte, S., Warrington, K. J., Kopecky, S., Frye, R. L., Goronzy, J. J., Weyand, C. M. T-cell-mediated lysis of endothelial cells in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105:570-5
280. Bayes-Genis, A., Conover, C. A., Overgaard, M. T., Bailey, K. R., Christiansen, M., Holmes, D. R., Jr., Virmani, R., Oxvig, C., Schwartz, R. S. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345:1022-9
281. Galis, Z. S., Sukhova, G. K., Kranzhofer, R., Clark, S., Libby, P. Macrophage foam cells from experimental atheroma constitutively produce matrix degrading proteinases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:402-6
282. Aikawa, M., Rabkin, E., Okada, Y., Voglic, S. J., Clinton, S. K., Brinckerhoff, C. E., Sukhova, G. K., Libby, P. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: A potential mechanism of

- lesion stabilization. *Circulation* 1998; 97:2433-44
- 283.Potter, D. D., Sobey, C. G., Tompkins, P. K., Rossen, J. D., Heistad, D. D. Evidence that macrophages in atherosclerotic lesions contain angiotensin II. *Circulation* 1998; 98: 800-7
- 284.Schieffer, B., Schieffer, E., Hilfiker-Kleiner, D., Hilfiker, A., Kovanen, P. T., Kaartinen, M., Nussberger, J., Harringer, W., Drexler, H. . Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000; 101:1372-8
- 285.Dirksen, M. T., van der Wal, A. C., van den Berg, F. M., van der Loos, C. M., Becker, A. E.Distribution of inflammatory cells in atherosclerotic plaques relates to the direction of flow. *Circulation* 1998; 98:2000-3.
- 286.Mallat, Z., Nakamura, T., Ohan, J., Leseche, G., Tedgui, A., Maclouf, J., Murphy, R. C. The relationship of hydroxyeicosatetraenoic acids and F2-isoprostanes to plaque instability in human carotid atherosclerosis. *J Clin Invest* 1999; 103: 421-7
- 287.Mann, J., Davies, M.J. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999; 82: 265-272
- 288.Khella, S. L.. New insights into stroke in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15: 338-46
- 289.Santili, S.M., Fiegel, V.D., Knighton, D.R. Changes in the aortic wall oxygen tensions of hypertensive rabbits. *Hypertension* 1992; 19: 33-39
- 290.Zalba, G., Beaumont, F. J., San Jose, G., Fortuno, A., Fortuno, M. A., Etayo, J. C., Diez, J.. Vascular NADH/NADPH oxidase is involved in enhanced superoxide production in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 35: 1055-61
- 291.Yang, Z., Oemar, B.S., Carrel, T., Kipfer, B., Julmy, F., Luscher, T.F. Different proliferative properties of smooth muscle cells of human arterial and venous bypass vessels: role of PDGF receptors, mitogen-activated protein kinase, and cyclin-dependent kinase

- inhibitors. *Circulation* 1998;97:181-188
- 292.Schwartz, S.M., Reidy, M.A., de Blois, D. Factors important in arterial narrowing. *J Hypertens Suppl* 1996 ;14: S71-S76
- 293.Watchorn, T.M., Waddell, I., Ross, J.Á. Proteolysis-inducing factor differentially influences transcriptional regulation in endothelial subtypes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282:E763-E769
- 294.Sanchez, R., MacKenzie, A., Farhat, N., Nguyen, T.D., Stewart, D.J., Mercier, I., Calderone, A., Thorin, E. Endothelin B receptor-mediated regulation of endothelin-1 content and release in cultured porcine aorta endothelial cell. : *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39: 652-9
- 295.Shin, W.S., Hong, Y.H., Peng, H.B., De Caterina, R., Libby, P., Lião, J.K. Nitric oxide attenuates vascular smooth muscle cell activation by interferon-gamma. The role of constitutive NF-kappa B activity.. *J Biol Chem* 1996; 271:11317-11322
- 296.Fischer, E. I., Armentano, R. L., Pessana, F. M., Graf, S., Romero, L., Christen, A. I., Simon, A., Levenson, J. Endothelium-dependent arterial wall tone elasticity modulated by blood viscosity *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H389-94
- 297.Rozanski, A., Blumenthal, J.A., Kaplan, J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy *Circulation* 1999 ;99:2192-2199
- 298.Proença, M. C., Braz-Nogueira, J-, Nogueira-Costa, J., Martins e Silva, J. Fluorescence studies, acetylcholinesterase and Na⁺, K⁺-dependent ATPase activities on erythrocyte membranes from normal and hypertensive subjects. *Clin hemorheology*, 1983; 3:312-313
- 299.Raddino, R., Ferrari, R., Scarabelli, T.M., Portera, C., Galeazzi, G., Sarasso, L., Ascari, E., Visioli O. Clinical implications of rheology in cardiovascular diseases *Recenti Prog Med* 2002; 93:186-189

300. Cabassi, A., Vinci, S., Cantoni, A.M., Quartieri, F., Moschini, L., Cavazzini, S., Cavatorta, A., Borghetti, A. Sympathetic activation in adipose tissue and skeletal muscle of hypertensive rats *Hypertension* 2002; 39: 656659
301. Vague .P., Juhan, I. Red cell deformability, platelet aggregation, and insulin action *Diabetes* 1983; 32: 88-94
302. Proença, M.C., Braz-Nogueira, J., Marques, S., Moreira, C., Nogueira da Costa, J., Martins e Silva J – Some abnormalities of red cell membranes in essential hypertension. *Port hemorreol*, 1987;1:3-11
303. Martins e Silva, J. The red cell in human arterial hypertension. *Acta Med Port* 1987; 4: S58-61
304. Hoiegggen, A., Fossum, E., Nesbitt, S.D., Palmieri, V., Kjeldsen, S.E. Blood viscosity, plasma adrenaline and fasting insulin in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. ICARUS, a LIFE Substudy. *Insulin CARotids US Scandinavica Blood Press* 2000; 9: 83-97
305. Nagaoka, T., Mori, F., Yoshida, A. Retinal artery response to acute systemic blood pressure increase during cold pressor test in humans *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002 ;43:1941-5
306. Motoyama, T., Kawano, H., Hirai, N., Tsunoda, R., Moriyama, Y., Miyao, Y., Sakamoto, T., Yoshimura, M., Kugiyama, K., Yasue, H., Ogawa, H. The relationship of left ventricular mass to endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in patients with hypertension *Cardiology* 2001;96:7-15
307. de Simone, G., Palmieri, V., Bella, J.N., Celentano, A., Hong, Y., Oberman, A., Kitzman, D.W., Hopkins, P.N., Arnett, D.K., Devereux, R.B. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study *J Hypertens* 2002; 20: 323-31
308. Zakopoulos, N.A., Lekakis, J.P., Papamichael, C.M., Toumanidis, S.T., Kanakakis,

- J.E., Kostandonis, D, Vogiazoglou, T.J., Rombopoulos, C.G., Stamatelopoulos, S.F., Mouloupoulos, S.D. Pulse pressure in normotensives: a marker of cardiovascular disease
Am J Hypertens 2001;14:195-9
- 309.Nunes, J., Braz-Nogueira, J., Nunes, A., Nogueira-da-Costa, J., Martins-e-Silva, J.
Red cell deformability and other rheologic abnormalities in essential hypertension. *Ver
port Hemorreol.* 1987, 1: 9-18
- 310.Chabanel, A., Schachter, D., Chien, S.. Increased rigidity of red blood cell membrane in
young spontaneously hypertensive rats *Hypertension* 1987; 10: 603-612
- 311.Benjafield, A. V., Lin, R. C. , Dalziel, B., Gosby, A. K., Caterson, I. D., Morris, B. J. G-
protein beta3 subunit gene splice variant in obesity and overweight *Int J Obes Relat
Metab Disord* 2001; 25: 777-80
- 312.Siffert, W., Roskopf, D., Erbel, R. Genetic polymorphism of the G-protein beta3
subunit, obesity and essential hypertension] *Herz* 2000; 25: 26-33
- 313.Brzosko, S., Lebkowska, U., Malyszko, J., Hryszko, T., Pawlak, K., Mysliwiec, M.
Correlation between carotid intima-media thickness and hematocrit and hemoglobin
values in renal transplant recipients *Clin Transplant* 2001; 15: 349-53
- 314.Zannad, F., Stoltz, J.F. Blood rheology in arterial hypertension. *J Hypertens Suppl*
1992;10:S69-78
- 315.Lowe, G.D., Lee, A.J., Rumley, A., Price, J.F., Fowkes, F.G. Blood viscosity and risk
of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study *Br J Haematol* 1997;96:168-73
- 316.Menu, P., Donner, M., Faivre, B., Labrude, P., Vigneron, C. In vitro effect of dextran-
benzene-tetra-carboxylate hemoglobin on human blood rheological properties *Artif
Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1995;23:319-30
- 317.Weng, X., Roederer, G. O., Beaulieu, R., Cloutier, G. Contribution of acute-phase pro-
teins and cardiovascular risk factors to erythrocyte aggregation in normolipidemic and
hyperlipidemic individuals *Thromb Haemost* 1998; 80: 903-8

318. In prog J Martins e Silva. Fibrinogénio da Fisiopatologia à clínica. Lisboa, 1996, 22
319. Hunt, K.J., Pankow, J.S., Offenbacher, S., Kritchevsky, S.B., Duncan, B.B., Shahar, E., Sharrett, A.R., Heiss, G.. B-mode ultrasound-detected carotid artery lesions with and without acoustic shadowing and their association with markers of inflammation and endothelial activation: the atherosclerosis risk in communities study. *Atherosclerosis* 2002; 162:145-154
320. Kannel, W.B. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002;11:101-108
321. Sitzer, M., Markus, H.S., Mendall, M.A., Liehr, R., Knorr, U., Steinmetz, H. C-reactive protein and carotid intimal medial thickness in a community population. : *J Cardiovasc Risk* 2002; 9:97-103
322. Folsom, A.R. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: An epidemiologic view. *Thromb Haemost* 2001; 86:366-374
323. Scarabin, P. Y., Aillaud, M. F., Amouyel, P., Evans, A., Luc, G., Ferrieres, J., Arveiler, D., Juhan-Vague, I. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10,500 male participants in a prospective study of myocardial infarction--the PRIME Study. *Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. Thromb Haemost* 1998; 80: 749-56
324. Ma, J., Hennekens, C. H., Ridker, P. M., Stampfer, M. J. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1347-52
325. Frauenheim, W.A., Klein, L.W., Uretz, E., Rosenson, R.S.. Fibrinogen levels correlate with the angiographic severity of coronary artery disease. *Circulation* 1995; 92:I-13
326. Lowe, G. D., Fowkes, F. G., Dawes, J., Donnan, P. T., Lennie, S. E., Housley, E. Blood viscosity, fibrinogen and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation*

1993; 87:1915

327. Thompson, S. G., Kienast, J., Pyke, S. D., Haverkate, F., van de Loo, J. C. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. The European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332:635-41
328. Ma, J., Hennekens, C. H., Ridker, P. M., Stampfer, M. J. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1347-52
329. Stec, J. J., Silbershatz, H., Tofler, G. H., Matheny, T. H., Sutherland, P., Lipinska, I., Massaro, J. M., Wilson, P. F.,
330. Muller, J. E., D'Agostino, R. B., Sr. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the framingham offspring population. *Circulation* 2000; 102:1634.
331. Behague, I., Poirier, O., Nicaud, V., Evans, A., Arveiler, D., Luc, G., Cambou, J. P., Scarabin, P. Y., Bara, L., Green, F., Cambien, F. Beta fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction. The ECTIM Study. *Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde*. *Circulation* 1996; 93:440
332. Lee, A. J., Fowkes, F. G., Lowe, G. D., Connor, J. M., Rumley, A. Fibrinogen, factor VII and PAI-1 genotypes and the risk of coronary and peripheral atherosclerosis: Edinburgh Artery Study. *Thromb Haemost* 1999; 81:553-60
333. Smith, E. B., Keen, G. A., Grant, A., Stirk, C. Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis* 1990; 10:263-269
334. Lowe, G. D., Reavey, M. M., Johnston, R. V., Forbes, C. D., Prentice, C. R. Increased platelet aggregates in vascular and non-vascular illness: Correlation with plasma fibrinogen and effect of anicrod. *Thromb Res* 1979; 14:377-383

- 335.Lowe, G. D., Reavey, M. M., Johnston, R. V., Forbes, C. D., Prentice, C. R. Increased reactivity of platelets induced by fibrinogen independent of its binding to the IIb-IIIa surface glycoprotein: A potential contributor to cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:261-267
- 336.Saldanha, C., Braz-Nogueira, J., Marques, S. Some abnormalities of red cell membranes in essential hypertension. *Rev Port Hemorreol* 1987; 1: 3-10
- 337.Moreira, C. - Análise do perfil lipídico da membrana eritrocitária de hipertensos e diabéticos. *J Soc Cien Med Lisboa* 1986; 150: 81-96
- 338.Alcântara, C., Alcântara, P., Moreira, C. Alterações hemorreológicas na hipertensão de “bata branca”. XXIV Congresso Português de Cardiologia, Funchal, 2003
- 339.Moreira, C, Alcântara, P, Saldanha, C. Hipertensão: Análise do perfil em doentes não tratados. VII Reun Soc Prot Hemorre. 1993
- 340.Moreira, C., Saldanha, C., Alcântara, P. – Haemorheologic alterations in hypertensive patients (dipper and no dipper). 15th Scient Mee – Am Soc Hypertension, 2000
- 341.Moreira, C., Salanha, C., Braz-Nogueira, J. et al. Alterações hemorreológicas em doentes hipertensos dippers e não dippers. XIX Cong Port Card. 1998
- 342.Preston, R.A., Singer, I., Epstein, M. Renal parenchymal hypertension. Current concepts of pathogenesis and management. *Arch Intern Med* 1996; 156:602-610
- 343.Churchill, P. C., Churchill, M. C., Bidani, A. K., Griffin, K. A., Picken, M., Pravenec, M., Kren, V., St Lezin, E., Wang, J. M., Wang, N., Kurtz, T. W. Genetic susceptibility to hypertension-induced renal damage in the rat. Evidence based on kidney-specific genome transfer. *J Clin Invest* 1997; 100: 1373-82
- 344.Zucchelli, P., Zuccala, A. Primary hypertension how does it cause renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:223-229
- 345.Gamble, C.N.. The pathogenesis of hyaline arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1986; 122:410-423

346. Ono, H., Ono, Y., Frohlich, E.D. L-arginine reverses severe nephrosclerosis in aged spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1999; 17:121-127
347. Dikman, S. H., Strauss, L., Berman, L. J., Taylor, N. S., Churg, J.. Unilateral glomerulonephritis. *Arch Pathol Lab Med* 1976; 100:480-3
348. Berkman, J., Rifkin, H. Unilateral nodular diabetic glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson): Report of a case. *Metabolism* 1973; 22:715-716
349. Rennke, H.G., Anderson, S., Brenner, B.M. Structural and functional correlations in the progression of renal disease. In: *Renal Pathology*, Tisher, CC, Brenner, BM (Eds), Lippincott, Philadelphia, 1989, pp. 43-66
350. Ting, R.H., Kristal, B., Myers, B.D.. The biophysical basis of hypofiltration in nephrotic humans with membranous nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45:390-396
351. Cortes, P., Riser, B.L., Yee, J., Narins, R.G. Mechanical strain of glomerular mesangial cells in the pathogenesis of glomerulosclerosis: Clinical implications. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1351-56
352. Rennke, H.G. How does glomerular epithelial cell injury contribute to progressive glomerular damage? *Kidney Int Suppl* 1994; 45:S58-S62
353. Shankland, S.J., Ly, H., Thai, K., Scholey, J.W. Increased glomerular capillary pressure alters glomerular cytokine expression. *Circ Res* 1994; 75:844-48
354. Truong, L.D., Farhood, A., Tasby, J., Gillum, D. Experimental chronic renal ischemia: Morphologic and immunologic studies. *Kidney Int* 1992; 41:1676-82
355. Lindeman, R.D., Tobin, J.D., Shock, N.W. Association between blood pressure and rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984; 26:861-867
356. Fogo, A., Breyer, J. A., Smith, M. C., Cleveland, W. H., Agodoa, L., Kirk, K. A., Glassock, R. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: A report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. *Kid-*

- ney Int 1997; 51:244
- 357.Chang, R.S., Robertson, C.R., Deen, W.M., Brenner, B.M. Permeability of the glomerular capillary wall to macromolecules. I. Theoretical considerations. *Biophys J* 1975;15:861-86
- 358.Hostetter, T.H. Hypertrophy and hyperfunction of the diabetic kidney. *J Clin Invest* 2001 Jan;107:161-2
- 359.Brenner, B.M., Goldszter, R.C., Hostetter, T.H.. Glomerular response to renal injury. *Contrib Nephrol* 1982; 33: 48-66
- 360.Knudsen, S.T., Poulsen, P.L., Hansen, K.W., Ebbehøj, E., Bek, T., Mogensen, C.E. Pulse pressure and diurnal blood pressure variation: association with micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2002; 15: 244-247
- 361.Hansen, K.W., Christensen, C.K., Andersen, P.H., Pedersen, M.M., Christiansen, J.S., Mogensen, C.E. Ambulatory blood pressure in microalbuminuric type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 1992 Apr; 41: 847-52
- 362.Ekbom, P., Damm, P., Feldt-Rasmussen, B., Feldt-Rasmussen, U., Molvig, J., Mathiesen, E. R. Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care* 2001 Oct;24(10):1739-44
363. du C.G., Ribstein, J., Mimran, A. Dietary sodium and target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002 Mar;15:222-226
- 364.McAlister, F.A., Zarnke, K.B., Campbell, N.R., Wright, J.M.; Canadian Hypertension Recommendations Working Group. The 2001 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part two—Therapy. *Can J Cardiol* 2002;18:625-637
- 365.Larochelle, P. Glomerular capillary pressure and hypertension. *Am Heart J* 1991;122(4 Pt 2):1228-1235
- 366.Gerber, L.M., Schwartz, J.E., Cedeno-Mero, C., Warren, K., Pickering, T.G.. Associa-

- tion of urinary albumin concentration with casual and ambulatory blood pressure: a similar relationship in normotensive and hypertensive subjects. *Blood Press Monit* 2001;6:245-254
- 367.Eberhard, O.K., Kliem, V., Offner, G., Oldhafer, K., Fangmann, J., Pichlmay, R., Koch, K.M., Brunkhorst, R. Assessment of long-term risks for living related kidney donors by 24-h blood pressure monitoring and testing for microalbuminuria. *Clin Transplant* 1997;11(5 Pt 1):415-423
- 368.Benhamou, P.Y., Halimi, S., De Gaudemaris, R., Boizel, R., Pitiot, M., Siche, J.P., Bachelot, I., Mallion, J.M., Early disturbances of ambulatory blood pressure load in normotensive type I diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 1992 ;15 (11):1614-21
- 369.Saadeh, A.M., Jones, J.V. Predictors of sudden cardiac death in never previously treated patients with essential hypertension: long-term follow-up. *J Hum Hypertens* 2001;15 :677-684
- 370.Palmer, A.J., Bulpitt, C.J., Fletcher, A.E., Beevers, D.G., Coles, E.C., Ledingham, J.G., O'Riordan, P.W., Petrie, J.C., Rajagopalan B.E., Webster J.. Relation between blood pressure and stroke mortality. *Hypertension* 1992 ;20(5):601-612
- 371.Samuelsson, O., Wilhelmssen, L., Pennert, K., Berglund, G.. Prognostic factors in treated hypertension. *J Hypertens Suppl* 1985 Dec;3 Suppl 3:S497-S502
- 372.Roman, O., Cuevas, G., Badilla, M., [Risk factors for morbidity and mortality in patients with essential hypertension, followed for 25 years] *Rev Med Chil* 2001;129 (11):1253-1259
- 373.Maisch, B., Brilla, C., Kruse, T. . Retrospective studies and prospects of therapy for hypertension] *Herz* 1995 Dec;20(6):370
- 374.Devereux, R.B. Echocardiographic insights into the pathophysiology and prognostic significance of hypertensive cardiac hypertrophy. *Am J Hypertens* 1989;2(6 Pt 2):186S-

195S

- 375.Schmieder, R.E., Messerli, F.H. Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens* 2000;14(10-11):597-604
- 376.The multiple risk factor intervention trial (MRFIT). A national study of primary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 1976 23:235(8):825
- 377.Freedman, B.I., Iskandar, S.S., Appel, R.G.. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:207-212
- 378.Madhavan, S., Stockwell, D., Cohen, H., Alderman, M.H.. Renal function during antihypertensive treatment. *Lancet* 1995; 345:749-780
- 379.Perloff, D. Retrospective and prospective research on hypertension-related end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1994; 24 (suppl A): S1-S5.
- 380.James, G., Pickering, T., Yee L.S., Harshfield, G., Riva S, Laragh J. Reproducibility of average ambulatory, home, and clinic pressures. *Hypertension*, 1988; 11: 545-549.
- 381.Pickering T. Which measures of blood pressure give the best prediction of target organ damage and prognosis? In Thomas G Pickering ed. *Ambulatory Monitoring and Blood Pressure Variability*, 1991, Science Press, London; pag. 13.1-13.15.
- 382.Millar-Craig,M.W., Bishop, CM, Raftery E.P.: Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978;I:795
- 383.Messerli, F.H., De Carvalho, J.G.R., Christie, B., Frohlich, E.D.: Systemic and regional hemodynamics in low, normal, and high cardiac output borderline hypertension. *Circulation* 1978;58:441-445
- 384.Kobrin, I., Oigman, W., Kumar, A., Ventura, H. O., Messerli, F. H., Frohlich, E. D., Dunn, F. G. Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension: *j Am Geriat Soc* 1984; 32: 896-9
- 385.Schmieder, R.E., Lavie, C.J., Messerli, F.H.: The variability of arterial pressure-What

is the clinical importance ? *Cardiovasc Rev Rep* 1987; 8:65-71

386. Jern, S. Pathophysiology of cardiovascular structural changes in hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 1992; 14: 163-169
387. Schiffrin, E.L. Reactivity of small blood vessels in hypertension: relation with structural changes. State of the art lecture. *Hypertension*, 1992; 19: 1-12
388. Izzard, A.S., Heagerty, A.M. Hypertension and the vasculature: arterioles and the myogenic response. *J Hypertension*, 1995; 13: 1-8
389. O'Brien, E. Blood pressure measurement. in JD Swales Textbook of hypertension, 1994, Blackwell Scientific Publications, Oxford; pag.989-1001
390. Joint Recommendations of the American Heart Association and the Cardiac Society of Great Britain and Ireland: standardization of blood pressure readings. American Heart Association, July 1939
391. Graettinger, W. F., Lipson, J. L., Cheung, D. G., Weber, M. A.. Validation of portable noninvasive blood pressure monitoring devices: comparisons with intra-arterial and sphygmomanometer measurements. *Am Heart J* 1988; 116: 1155-60
392. Joint National Committee on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The 1988 report of the Joint National Committee on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1988; 148:1023-38
393. American Society of Hypertension. Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmomanometry. *Am J Hypertens* 1992; 5:207-19
394. Bailey, R.H., Bauer, J.H. A review of common errors in the indirect measurement of blood pressure. Sphygmomanometer. *Arch Intern Med* 1993; 153:2741-8
395. Ettinger, W.: Auskultatorisch Methode der Blutdruck Bestimmung und ihr praktischer Wert. *Wien Klin Wochenschr* 1907, 20: 992-6.
396. Korotkoff, N.S.: On the subject of methods of measuring blood pressure. *Medical Instr*

1981, 15: 11-9

397. Khoury, A.F., Sunderajan, P., Kaplan, N.M. The early morning rise in blood pressure is related mainly to ambulation. *Am J Hypertens* 1992; 5: 339-47
398. White, W.B., Dey, H.M., Schulman, P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J* 1989; 118: 782-91
399. Cheitlin, M. D., Armstrong, W. F. , Aurigemma, G. P., Beller, G. A., Bierman, F. Z., Davis, J. L., Douglas, P. S., Faxon, D. P., Gillam, L. D., Kimball, T. R., Kussmaul, W. G., Pearlman, A. S., Philbrick, J. T., Rakowski, H., Thys, D. M., Antman, E. M., Smith, S. C., Jr., Alpert, J. S., Gregoratos, G., Anderson, J. L., Hiratzka, L. F., Hunt, S. A., Fuster, V., Jacobs, A. K., Gibbons, R. J., Russell, R. O. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1091-110
400. Braz-Nogueira, J., Hipertensão arterial acelerada. Análise da evolução da cardiopatia hipertensiva e das repercussões nos outros órgãos alvo. Lisboa 1990
401. Reichek, N., Deveneux, R.B. – Reliable estimation of peak left ventricular systolic pressure by M-mode echocardiographic determined end-diastolic relative wall thickness: identification of severe valvular aortic stenosis in adults pts. *Am Heart J* 1982; 103: 202– 212
402. Reichek, N . Echocardiography assessment of left ventricular structure and function in hypertension – methodology . *Am J Med.* 1983; 75 :19-26
403. Zoghbi, W.A., Rokey, R., Limacher, M.C., Quinones, M.A. Assessment of left ventricular diastolic filling by two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1987 May;113: 1108-13
404. Risteli, L., Risteli, J. Noninvasive methods for detection of organ fibrosis. In: Rojkind M, editor. Focus on connective tissue in health and disease. Boca Raton, FL: CRC

Press, 1990:61-9

- 405.Chang, L.R.S., Robertson, C.R., Deen, W.M.: Permselectivity of the glomerular capillary wall to macromolecules. I. Theoretical considerations. *Biophys J* 1975, 15: 861-9
- 406.Bohrer, M.P., Baylis, C., Humes, H.D.; Permselectivity of the glomerular capillary wall: facilitated filtration of circulating polycations. *J Clin Invest* 1978, 61:72-81
- 407.Rennke HG, Patel Y, Venkatachalam MA: Effect of molecular change on glomerular permeability to proteins in the rat: clearance studies using neutral, anionic and cationic peroxidase. *Kidney Int* 1978, 13: 278
- 408.Hang, L.R.S., Deen, W.M., Robertson, C.R.: Permselectivity of the glomerular capillary wall: studies of experimental glomerulonephritis in the rat using neutral dextran. *J Clin Invest* 1976, 57:1271-8
- 409.Swincow, T.D.V. *Statistics at square one*. British medical association, 1983
- 410.Guimarães, R. C., Cabral, J.A.S. *Estatística* Mac Graw Hill 1997
- 411.Yates, F. *Journal of the royal statistical society*, 1934, supplement, 1 , 127-38
- 412.Perloff, D., Sokolow, M., Cowan, R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA* 1983: 249; 2792-9
- 413.Clement, D. L., De Buyzere, M. L., De Bacquer, D. A., de Leeuw, P. W., Duprez, D. A., Fagard, R. H., Gheeraert, P. J., Missault, L. H., Braun, J. J., Six, R. O., Van Der Niepen, P., O'Brien, E. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 2407-15
- 414.Hansen, T. W., Jeppesen, J., Rasmussen, S., Ibsen, H., Torp-Pedersen, C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension* 2005; 45: 499-504
- 415.Pickering, T.G., Davidson K, Gerin W, et al. *Masked hypertension. Hypertension* 2002;40;795-802

- 416.Hedner, T., Himmelmann, A., Kjeldsen, S.E. Masked hypertension: a new entity and challenge for clinical hypertension research and management. *Blood Press* 2003; 12: 261-8
- 417.Martinez, M. A., Garcia-Puig, J., Martin, J. C., Guallar-Castillon, P., Aguirre de Carcer, A., Torre, A., Armada, E., Nevado, A., Madero, R. S. Frequency and determinants of white coat hypertension in mild to moderate hypertension: a primary care-based study. *Am J Hypertens* 1999; 12: 251-9
- 418.Obara, T., Ohkubo, T., Funahashi, J., Kikuya, M., Asayama, K., Metoki, H., Oikawa, T., Hashimoto, J., Totsune, K., Imai, Y. Isolated uncontrolled hypertension at home and in the office among treated hypertensive patients from the J-HOME study. *J Hypertens* 2005; 23: 1653-60
- 419.Ohkubo, T., Kikuya, M., Metoki, H., Asayama, K., Obara, T., Hashimoto, J., Totsune, K., Hoshi, H., Satoh, H., Imai, Y. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 508-15
- 420.Verdecchia, P., Palatini, P., Schillaci, G., Mormino, P., Porcellati, C., Pessina, A. C. Independent predictors of isolated clinic ('white-coat') hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 1015-20
- 421.O'Brien, E., Asmar, R., Beilin, L., Imai, Y., Mallion, J. M., Mancia, G., Mengden, T., Myers, M., Padfield, P., Palatini, P., Parati, G., Pickering, T., Redon, J., Staessen, J., Stergiou, G., Verdecchia, P. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. *European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. J Hypertens* 2003; 21: 821-48
- 422.Karter, Y., Curgunlu, A., Altinisik, S., Erturk, N., Vehid, S., Mihmanli, I., Ayan, F., Kutlu, A., Arat, A., Ozturk, E., Erdine, S. Target organ damage and changes in arterial compliance in white coat hypertension: is white coat innocent? *Blood Press* 2003; 12: 307-13

423. Muldoon, M. F., Nazzaro, P., Sutton-Tyrrell, K., Manuck, S. B. White-coat hypertension and carotid artery atherosclerosis: a matching study. *Arch Intern Med* 2000;160:1507-12
424. Nakashima, T., Yamano, S., Sasaki, R., Minami, S., Doi, K., Yamamoto, J., Takaoka, M., Saito, Y. White-coat hypertension contributes to the presence of carotid arteriosclerosis. *Hypertens Res* 2004; 27: 739-45
425. Celis, H., Staessen, J. A., Thijs, L., Buntinx, F., De Buyzere, M., Den Hond, E., Fagard, R. H., O'Brien, E. T. Cardiovascular risk in white-coat and sustained hypertensive patients. *Blood Press* 2000; 11: 352-6
426. Gustavsen, P. H., Hoegholm, A., Bang, L. E., Kristensen, K. S. White coat hypertension is a cardiovascular risk factor: a 10-year follow-up study. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 811-7
427. Silveira, A., Mesquita, A., Maldonado, J., Silva, J. A., Polonia, J. Efeito da Bata Branca em Doentes com Hipertensão no Consultório, Medicados e não Medicados. Relação com Velocidade de Onda de Pulso e Índice de Massa Ventricular. *Rev Port Cardiol* 2002; 21: 517-30
428. Verdecchia, P., Schillaci, G., Borgioni, C., Ciucci, A., Zampi, I., Gattobigio, R., Sacchi, N., Porcellati, C. White coat hypertension and white coat effect. Similarities and differences. *Am J Hypertens* 1995; 8: 790-8
429. Gosse, P., Promax, H., Durandet, P. 'White coat' hypertension. No harm for the heart. *Hypertension* 1993; 22: 766-72
430. Frattola, A., Parati, G., Cuspidi, C., Albini, F., Mancia, G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993; 11: 1133-7
431. Staessen, J. A., Thijs, L., Fagard, R., O'Brien, E. T., Clement, D., de Leeuw, P. W., Mancia, G., Nachev, C., Palatini, P., Parati, G., Tuomilehto, J., Webster, J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients

- with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA*. 1999; 282: 539-46
432. Shimada, K., Kawamoto, A., Matsubayashi, K., Ozawa, T. Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension*. 1990; 16: 692-9
433. Pringle, E., Phillips, C., Thijs, L., Davidson, C., Staessen, J. A., de Leeuw, P. W., Jaaskivi, M., Nachev, C., Parati, G., O'Brien, E. T., Tuomilehto, J., Webster, J., Bulpitt, C. J., Fagard, R. H. .. On behalf of the Syst-Eur investigators. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens*. 2003; 21: 2251-7
434. Metoki, H., Ohkubo, T., Kikuya, M., Asayama, K., Obara, T., Hashimoto, J., Totsune, K., Hoshi, H., Satoh, H., Imai, Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal decline in blood pressure: the Ohasama Study. *Hypertension*. 2006; 47: 149-54
435. Parati, G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *J Hypertens*. 2005; 23: S19-S24
436. Staessen, J. A., Thijs, L., Fagard, R., O'Brien, E. T., Clement, D., de Leeuw, P. W., Mancia, G., Nachev, C., Palatini, P., Parati, G., Tuomilehto, J., Webster, J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA*. 1999; 282: 539-46
437. Shimada, K., Kawamoto, A., Matsubayashi, K., Ozawa, T. Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. *Hypertension*. 1990;16:692-9
438. Verdecchia, P., Porcellati, C., Schillaci, G., Borgioni, C., Ciucci, A., Battistelli, M., Guerrieri, M., Gatteschi, C., Zampi, I., Santucci, A. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; 24: 793-801

- 439.Kario, K., Pickering, T. G., Umeda, Y., Hoshide, S., Hoshide, Y., Morinari, M., Murata, M., Kuroda, T., Schwartz, J. E., Shimada, K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003;107: 1401-6
- 440.Ohkubo, T., Hozawa, A., Yamaguchi, J., Kikuya, M., Ohmori, K., Michimata, M., Matsubara, M., Hashimoto, J., Hoshi, H., Araki, T., Tsuji, I., Satoh, H., Hisamichi, S., Imai, Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002; 20: 2183-9
- 441.Metoki, H., Ohkubo, T., Kikuya, M., Asayama, K., Obara, T., Hashimoto, J., Totsune, K., Hoshi, H., Satoh, H., Imai, Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal decline in blood pressure: the Ohasama Study. *Hypertension*. 2006; 47: 149-54
- 442.Verdecchia, P., Schillaci, G., Borgioni, C., Ciucci, A., Porcellati, C. White-coat hypertension. *Lancet*. 1996;348:1444–1445.
- 443.Kario, K., Shimada, K., Schwartz, J.E.,. Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:238-44
- 444.Owens, P. E., Lyons, S. P., Rodriguez, S. A., O'Brien, E. T. Is elevation of clinic blood pressure in patients with white coat hypertension who have normal ambulatory blood pressure associated with target organ changes ? *J Hum Hypertens*. 1998;12:743-8
- 445.Grandi, A. M., Broggi, R., Colombo, S., Santillo, R., Imperiale, D., Bertolini, A., Guasanti, L., Venco, A. Left ventricular changes in isolated office hypertension. A blood pressure-matched comparison with normotension and sustained hypertension. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 2677-81
- 446.Palatini, P., Mormino, P., Santonastaso, M., Mos, L., Dal Follo, M., Zanata, G., Pessi-

- na, A. C. Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension: results from the HARVEST study. *Hypertension*. 1998; 31: 57-63
- 447.Verdecchia, P.,Angeli, F., Cavallini, C. Ambulatory blood pressure for cardiovascular risk stratification. *Circulation* 2007; 15: 2091-3
- 448.Amar, J., Vernier, I., Rossignol, E., Bongard, V., Arnaud, C., Conte, J. J., Salvador, M., Chamontin, B. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 2485-91
- 449.Undl f, G., Wallin, B.G.. Human sympathetic activity at rest: relation to blood pressure and age. *J Physiol (Lond)*. 1978; 274: 621-9
- 450.Mancia, G., Grassi, G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000; 35: S15–S19.
- 451.Kohara, K., Nishida, W., Maguchi, M., Hiwada, K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension* 1995; 26: 808-816
- 452.O'Brien, E., Sheridan, J., O'Malley, K. Dippers and non-dippers. *Lancet*. 1988; 13: 397-405
- 453.de Simone, G., Schillaci, G., Chinali, M., Angeli, F., Reboldi, G. P., Verdecchia, P. Ambulatory Estimate of white-coat effect and arterial stiffness. *J Hypertens* 2007; 25: 827-35
- 454.Ohkubo, T., Hozawa, A., Yamaguchi, J., Kikuya, M., Ohmori, K., Michimata, M., Matsubara, M., Hashimoto, J., Hoshi, H., Araki, T., Tsuji, I., Satoh, H., Hisamichi, S., Imai, Y., Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20:2183-9
- 455.Hansen, T.W., Jeppesen, J., Rasmussen, S., Ibsen, H., Torp-Pedersen, C. Ambulatory

blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens*. 2006; 19: 243–250

456. Ben-Dov, I.Z., Kark, J.D., Ben-Ishay, D., Mekler, J., Ben-Arie, L., Bursztyn, M. . Predictors of all Cause Mortality in Clinical ambulatory monitoring: Unique Aspects of Blood Pressure During Sleep. *Hypertension* 2007; 49: 1235-1241
457. Levy, D., Garrison, R. J., Savage, D. D., Kannel, W. B., Castelli, W. P. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1989; 110: 101-7
458. Ghali, J.K., Lião, Y., Cooper, R.S. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1635-43
459. Krumholz, H.M., Larson, M., Levy, D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 879
460. Koren, M. J., Devereux, R. B., Casale, P. N., Savage, D. D., Laragh, J. H. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52
461. Bonnet, J., Garderes, P. E., Aumailley, M., Moreau, C., Gouverneur, G., Benchimol, D., Crockett, R., Larrue, J., Bricaud, H. Serum type III procollagen peptide levels in coronary artery disease (a marker of atherosclerosis). *Eur J Clin Invest* 1988; 18: 18-21
462. Robert, V., Silvestre, J. S., Charlemagne, D., Sabri, A., Trouve, P., Wassef, M., Swynghedauw, B., Delcayre, C. Biological determinants of aldosterone-induced cardiac fibrosis in rats. *Hypertension* 1995; 26: 971-8
463. Bonnet, J., Aumailley, M., Garderes, P. E., Benchimol, D., Moreau, C., Brottier, L., St Mezard, G., Crockett, R., Larrue, J., Bricaud, H. Metabolism of collagen in coronary patients]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1987; 80:1577-84
464. Jensen, L. T., Horslev-Petersen, K., Toft, P., Bentsen, K. D., Grande, P., Simonsen, E.

- E., Lorenzen, I. Serum aminoterminal type III procollagen peptide reflects repair after acute myocardial infarction. *Circulation* 1990; 81: 52-7
465. Weber, K.T., Janicki, J.S., Pick, R., Myocardial fibrosis and pathologic hypertrophy in the rat with renovascular hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1-13
466. Weber, K.T., Brilla, C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-51
467. Brilla, C.G., Matsubara, L.S., Weber, K.T. Antifibrotic effects of spironolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 12-18
468. Robert, V., Van Thiem, N., Cheav, S. L., Mouas, C., Swynghedauw, B., Delcayre, C. Cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone-salt hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 30-6
469. Iglarz, M., Touyz, R. M., Viel, E. C., Amiri, F., Schiffrin, E. L. Involvement of oxidative stress in the profibrotic action of aldosterone. Interaction with the renin-angiotensin system. *Am J Hypertens* 2004;17:597-603
470. Matoba, M., Asaji, T., Matsui, S., Takekoshi, N. Long-term effect of delapril hydrochloride on procollagen type III amino-terminal peptide, left ventricular mass and left ventricular function in hypertensive patients. *Jpn Circ J* 1998; 62: 900-2
471. Sato, A., Hayashi, M., Saruta, T. Relative long-term effects of spironolactone in conjunction with an angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular mass and diastolic function in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2002; 25: 837 – 842.
472. Tsutamoto, T., Wada, A., Maeda, K., Mabuchi, N., Hayashi, M., Tsutsui, T., Ohnishi, M., Sawaki, M., Fujii, M., Matsumoto, T., Horie, H., Sugimoto, Y., Kinoshita, M. Spironolactone inhibits the transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 838 – 844.

473. Weber, K.T., Brilla, C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849–1865.
474. Crowley, S. D., Frey, C. W., Gould, S. K., Griffiths, R., Ruiz, P., Burchette, J. L., Howell, D. N., Makhanova, N., Yan, M., Kim, H. S., Tharaux, P. L., Coffman, T. M. Stimulation of lymphocyte responses by angiotensin II promotes kidney injury in hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; F515-24
475. Taniguchi, I., Kawai, M., Date, T., Yoshida, S., Seki, S., Taniguchi, M., Shimizu, M., Mochizuki, S. Effects of spironolactone during an angiotensin II receptor blocker treatment on the left ventricular mass reduction in hypertensive patients with concentric left ventricular hypertrophy . *Circ J* 2006; 70: 995 – 1000
476. Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., Palensky, J., Wittes, J. Randomized Aldactone Evaluation study. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709 – 717
477. Zannad, F., Alla, F., Dousset, B., Perez, A., Pitt, B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: Insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Circulation* 2000; 102: 2700–2706
478. Mureddu, G.F., de Simone, G., Greco, R., Rosato, G.F., Contaldo, F. Left ventricular filling in arterial hypertension: influence of obesity and hemodynamic and structural confounders. *Hypertension* 1997;29: 544–50
479. Aeschbacher, B. C., Hutter, D., Fuhrer, J., Weidmann, P., Delacretaz, E., Allemann, Y. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14:106–13
480. Nishimura, R.A., Tajik, J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta stone. *J Am Coll Cardiol*

1997; 30: 8-14

481. Koren, M. J., Devereux, R. B., Casale, P. N., Savage, D. D., Laragh, J. H. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-52
482. Schillaci, G., Verdecchia, P., Porcellati, C., Cuccurullo, O., Cosco, C., Perticone, F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000;35: 580-6
483. Muscholl, M. W., Schunkert, H., Muders, F., Elsner, D., Kuch, B., Hense, H. W., Riegger, G. A. Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension. *Am Heart J* 1998; 135: 58-66
484. Bakris, G. L., Williams, M., Dworkin, L., Elliott, W. J., Epstein, M., Toto, R., Tuttle, K., Douglas, J., Hsueh, W., Sowers, J. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes. A consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-61
485. Bakris, G.L., Maximizing cardiorenal benefit in the management of hypertension: Achieving blood pressure goals. *J Clin Hypertension* 1999; 1: 141
486. Damsgaard, E.M., Froland, A., Jorgensen, O.D., Mogensen, C.E. Prognostic value of urinary albumin excretion rate and other risk factors in elderly diabetic patients and non diabetic control subjects surviving the first 5 years after assessment. *Diabetologia*. 1993;36:1030-39
487. Yudkin, J.S., Forrester, R.D., Jackson, C.A. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet*. 1988; 2: 530-3
488. Hoegholm, A., Bang, L. E., Kristensen, K. S., Nielsen, J. W., Holm, J. Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension and normotension. *Hypertension*. 1994; 24: 101- 5
489. Palatini, P., Mormino, P., Santonastaso, M., Mos, L., Dal Follo, M., Zanata, G., Pessina, A. C. Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and

sustained hypertension: results from the HARVEST study. *Hypertension* 1998; 31: 57-63

490. Bianchi, S., Bigazzi, R., Baldari, G., Sgherri, G., Campese, V. M. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1994; 7: 23-9

491. Schmitz, A. Microalbuminuria, blood pressure, metabolic control, and renal involvement: longitudinal studies in white non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Hypertens* 1997; 10: 189S-93

492. Mogyorosi, A, Ziyadeh, F.N. Update on pathogenesis, markers and management of diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 243-8

493. Hermida, R. C., Calvo, C., Ayala, D. E., Lopez, J. E. Decrease in albumin excretion associated with the normalization of nocturnal blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2005; 46:960-8

494. Raitakari, O.T. Imaging of subclinical atherosclerosis in children and young adults. *Ann Med.* 1999; 31: 33-9

495. Salonen, J.T., Salonen, R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation.* 1993; 87:II6-65

496. O'Leary, D. H., Polak, J. F., Kronmal, R. A., Manolio, T. A., Burke, G. L., Wolfson, S. K., Jr. . Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med.* 1999;340: 14-22

497. Wofford, J. L., Kahl, F. R., Howard, G. R., McKinney, W. M., Toole, J. F., Crouse, J. R., 3rd Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb.* 1991;11:1786-94

498. Gariépy, J., Massonneau, M. , Levenson, J., Heudes, D. Simon, A. PCVMETRA Group. Evidence for in vivo carotid and femoral wall thickening in human hyperten-

- sion. *Hypertension*. 1993; 22 : 111-8
- 499.Linhart, A., Garipey, J., Giral, P., Levenson, J., Simon, A. Carotid artery and left ventricular structural relationship in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 1996; 127 : 103-12
- 500.Puato, M., Palatini, P., Zanardo, M., Dorigatti, F., Tirrito, C., Rattazzi, M., Pauletto, P. Increased in Carotid Intima-Media thickness in grade I hypertensive agents, *Hypertension* 2008; 51: 1300-5
- 501.Danesh, J., Collins, R., Appleby, P., Peto, R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1477-82
- 502.Folsom, A. R., Wu, K. K., Rosamond, W. D., Sharrett, A. R., Chambless, L. E. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1997; 96: 1102-8
- 503.Lee, A. J., Mowbray, P. I., Lowe, G. D., Rumley, A., Fowkes, F. G., Allan, P. L. Blood viscosity and elevated carotid intima-media thickness in men and women: the Edinburgh Artery Study. *Circulation*. 1998; 97: 1467-73
- 504.Stensland-Bugge, E., Bonna, K.H., Joakimsen, O. Age and sex differences in the relationship between inherited and lifestyle risk factors and subclinical carotid atherosclerosis: the Tromso study. *Atherosclerosis*. 2001; 154: 437-44
- 505.Danesh, J., Lewington, S., Thompson, S. G., Lowe, G. D., Collins, R., Kostis, J. B., Wilson, A. C., Folsom, A. R., Wu, K., Benderly, M., Goldbourt, U., Willeit, J., Kiechl, S., Yarnell, J. W., Sweetnam, P. M., Elwood, P. C., Cushman, M., Psaty, B. M., Tracy, R. P., Tybjaerg-Hansen, A., Haverkate, F., de Maat, M. P., Fowkes, F. G., Lee, A. J., Smith, F. B., Salomaa, V., Harald, K., Rasi, R., Vahtera, E., Jousilahti, P., Pekkanen, J., D'Agostino, R., Kannel, W. B., Wilson, P. W., Tofler, G., Arocha-Pinango, C. L., Rodriguez-Larralde, A., Nagy, E., Mijares, M., Espinosa, R., Rodriguez-Roa, E.,

Ryder, E., Diez-Ewald, M. P., Campos, G., Fernandez, V., Torres, E., Marchioli, R., Valagussa, F., Rosengren, A., Wilhelmsen, L., Lappas, G., Eriksson, H., Cremer, P., Nagel, D., Curb, J. D., Rodriguez, B., Yano, K., Salonen, J. T., Nyysönen, K., Tuomainen, T. P., Hedblad, B., Lind, P., Loewel, H., Koenig, W., Meade, T. W., Cooper, J. A., De Stavola, B., Knottenbelt, C., Miller, G. J., Bauer, K. A., Rosenberg, R. D., Sato, S., Kitamura, A., Naito, Y., Palosuo, T., Ducimetiere, P., Amouyel, P., Arveiler, D., Evans, A. E., Ferrieres, J., Juhan-Vague, I., Bingham, A., Schulte, H., Assmann, G., Cantin, B., Lamarche, B., Despres, J. P., Dagenais, G. R., Tunstall-Pedoe, H., Woodward, M., Ben-Shlomo, Y., Davey Smith, G., Palmieri, V., Yeh, J. L., Rudnicka, A., Ridker, P., Rodeghiero, F., Toso, A., Shepherd, J., Ford, I., Robertson, M., Brunner, E., Shipley, M., Feskens, E. J., Kromhout, D., Dickinson, A., Ireland, B., Juzwishin, K., Kaptoge, S., Memon, A., Sarwar, N., Walker, M., Wheeler, J., White, I., Wood, A. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005; 294: 1799-809.

506.Green, D., Ruth, K. J., Folsom, A. R., Liu, K. Hemostatic factors in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Arterioscler Thromb*. 1994;14: 686-93

507.Sato, S., Iso, H., Naito, Y., Kiyama, M., Kitamura, A., Iida, M., Shimamoto, T., Komachi, Y. Plasma fibrinogen and its correlates in urban Japanese men. *Int J Epidemiol*. 1996; 25: 521-7

508.Lemne, C., De F.U. Elevation of plasminogen activator inhibitor 1 in borderline hypertension is linked to concomitant metabolic disturbances. *Eur J Clin Invest*. 1996; 26: 692-9

509.Poli, K. A., Tofler, G. H., Larson, M. G., Evans, J. C., Sutherland, P. A., Lipinska, I., Mittleman, M. A., Muller, J. E., D'Agostino, R. B., Wilson, P. W., Levy, D. Association of blood pressure with fibrinolytic potential in the Framingham offspring population. *Circulation*. 2000; 101: 264-9

510. Johnson, R. J., Rodriguez-Iturbe, B., Kang, D. H., Feig, D. I., Herrera-Acosta, J. . A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2005;18: 431-40
511. Sesso, H. D., Buring, J. E., Rifai, N., Blake, G. J., Gaziano, J. M., Ridker, P. M. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA.* 2003; 290:2945 –51
512. Paraskevas, K. I., Baker, D. M., Vrentzos, G. E., Mikhailidis, D. P. The role of fibrinogen and fibrinolysis in peripheral arterial disease. *Thromb Res* 2008, 122, 1-12
513. Spencer, C. G., Gurney, D., Felmeden, D. C., Blann, A. D., Beevers, D. G., Lip, G. Y. Platelet and haemorrhological markers in 'high risk' hypertensives are improved by tighter blood pressure control and cardiovascular risk management: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *J Intern Med* 2004; 255, 1, 59-67
514. Fowkes, F. G., Lowe, G. D., Rumley, A., Lennie, S. E., Smith, F. B., Donnan, P. T. The relationship between blood viscosity and blood pressure in a random sample of the population aged 55 to 74 years. *Eur Heart J.* 1993; 14: 597-601
515. Zannad, F., Stoltz, J.F. Blood rheology in arterial hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1992;10:S69-76
516. Valek, J., Valkova, L., Vlasakova, Z., Topinka, V. Increased fibrinogen levels in the offspring of hypertensive men. Relation with hyperinsulinemia and the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15: 2229-33
517. Sakkinen, P. A., Wahl, P., Cushman, M., Lewis, M. R., Tracy, R. P. Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol.* 2000; 152: 897-907
518. Kesmarky, G., Kenyeres, P., Rabai, M., Toth, K. Plasma viscosity: a forgotten variable. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008, 39, 1-4
519. Jullien, D. Pathogenesis of the metabolic syndrome. *Ann Dermatol Venereol* 2008, 135 Suppl 4, S243-49

- 520.Liao, T. D., Yang, X. P., Liu, Y. H., Shesely, E. G., Cavaasin, M. A., Kuziel, W. A., Pagano, P. J., Carretero, O. A. Role of inflammation in the development of renal damage and dysfunction in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension* 2008; 52: 256-63
- 521.Ozdogan, M., Bozcuk, H., Coban, E. Low-grade inflammation in white-coat hypertension. *Med Sci Monit* 2007; 13,:CR 570-577
- 522.Chamontin, B. The best of hypertension 2005. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2006; 99: 35-42
- 523.Virdis, A., Schiffrin, E.L. Vascular inflammation : a role in vascular disease in hypertension? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 181-189
- 524.Pedrinelli, R., Dell'Omo, G., Di Bello, V., Pellegrini, G., Pucci, L., Del Prato, S., Penno, G.. Low-grade inflammation and microalbuminuria in hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 2414-9
- 525.Sesso, H. D., Buring, J. E., Rifai, N., Blake, G. J., Gaziano, J. M., Ridker, P. M. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003 ; 290 : 2945-51
- 526.Ridker, P.M. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-19
- 527.Angeli, F., Verdecchia, P., Gattobigio, R., Sardone, M., Reboldi, G..White-coat hypertension in adults. *Blood Press Monit* 2005;10:301-5
- 528.Kario, K., Shimada, K., Schwartz, J. E., Matsuo, T., Hoshida, S., Pickering, T. G. Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 238-45
- 529.Owens, P. E., Lyons, S. P., Rodriguez, S. A., O'Brien, E. T. Is elevation of clinic blood pressure in patients with white coat hypertension who have normal ambulatory blood pressure associated with target organ changes ? *J Hum Hypertens.* 1998; 12: 743-8
- 530.Laurent, S.[Predictors of cardiovascular mortality and morbidity in hypertension].

Curr Med Res Opin 2005; 21:S7-11

531. Verdecchia, P., Reboldi, G. P., Angeli, F., Schillaci, G., Schwartz, J. E., Pickering, T. G., Imai, Y., Ohkubo, T., Kario, K. Short- and Long-Term Incidence of Stroke in White-Coat Hypertension. *Hypertension*. 2005;45:203-208
532. Agarwal, R. Ambulatory blood pressure and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2007; 27:538-43
533. Silveira, A., Mesquita, A., Maldonado, J., Silva, J. A., Polonia, J. Efeito da bata branca em doentes com hipertensão no consultório, medicados e não medicados. Relação com a velocidade de onda de pulso e índice de massa ventricular. *Rev Port Cardiol* 2002; 21: 517-30
534. Khattar, R.S., Senior, R., Lahiri, A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: a 10-year follow-up study. *Circulation* 1998; 98: 1892-2002
535. Verdecchia, P., Angeli, F., Cavallini, C. Ambulatory blood pressure for cardiovascular risk stratification. *Circulation* 2007;115: 2091-3
536. Neutel, J. M., Saunders, E., Bakris, G. L., Cushman, W. C., Ferdinand, K. C., Ofili, E. O., Sowers, J. R., Weber, M. A. The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7:578-86
537. Pierdomenico, S. D., Lapenna, D., Bucci, A., Di Iorio, A., Neri, M., Cuccurullo, F., Mezzetti, A. Cardiovascular and renal events in uncomplicated mild hypertensive patients with sustained and white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17: 876-81
538. Ugajin, T., Hozawa, A., Ohkubo, T. White-Coat Hypertension as a Risk Factor for the Development of Home Hypertension. The Ohasama Study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1541-67

539. Shankar, A., Wang, J. J., Rohtchina, E., Mitchell, P. Positive association between plasma fibrinogen level and incident hypertension among men: population-based cohort study. *Hypertension* 2006;48: 1043-9
540. Palmieri, V., Tracy, R. P., Roman, M. J., Liu, J. E., Best, L. G., Bella, J. N., Robbins, D. C., Howard, B. V., Devereux, R. B. Relation of left ventricular hypertrophy to inflammation and albuminuria in adults with type 2 diabetes: the strong heart study. *Diabetes Care*. 2003; 26: 2764-9
541. Palmieri, V., Celentano, A., Roman, M. J., de Simone, G., Best, L., Lewis, M. R., Robbins, D. C., Fabsitz, R. R., Howard, B. V., Devereux, R. B. Relation of fibrinogen to cardiovascular events is independent of preclinical cardiovascular disease: the Strong Heart Study. *Am Heart J* 2003;145: 467-74
542. Kaptoge, S., White, I. R., Thompson, S. G., Wood, A. M., Lewington, S., Lowe, G. D., Danesh, J. . Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration. *Am J Epidemiol* 2007;166:867-79
543. Kang, D. W., Yoo, S. H., Chun, S., Kwon, K. Y., Kwon, S. U., Koh, J. Y., Kim, J. S. Inflammatory and Hemostatic Biomarkers Associated With Early Recurrent Ischemic Lesions in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2009; 205: 34-67
544. Diet, F., Pratt, R. E., Berry, G. J., Momose, N., Gibbons, G. H., Dzau, V. J. . Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation* 1996; 94:2756-67
545. Munakata, M., Saito, Y., Nunokawa, T., Ito, N., Fukudo, S., Yoshinaga, K. Clinical significance of blood pressure response triggered by a doctor's visit in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2002; 25:343-9
546. Smith, P.A., Graham, L.N., Mackintosh, A.F., Stoker, J.B., Mary, D.A. Sympathetic

- neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:126-34
547. Yan, L. L., Liu, K., Matthews, K. A., Davignus, M. L., Ferguson, T. F., Kiefe, C. I. Psychosocial factors and risk of hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *JAMA.* 2003; 290: 2138-48
548. Rqaines, E.W., Ferri, N. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Cytokines affecting endothelial and smooth muscle cells in vascular disease. *J Lipid Res* 2005; 46:1081-88
549. Di Napoli, M., Papa, F. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use is associated with reduced plasma concentration of c-protein in patients with first ever ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34:2922-29
550. Ichihara, A., Hayashi, M., Koura, Y., Tada, Y., Kaneshiro, Y., Saruta, T. Long term effect of statins on arterial pressure and stiffness of hypertensives. *J Hum Hypertens* 2005;19:103-9
551. Nakamura, T., Matsuda, T., Kawagoe, Y., Ogawa, H., Takahashi, Y., Sekizuka, K., Koide, H. Effect of pioglitazone on carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 2 diabetic nephropathy patients. *Metablism* 2004;53:1282-6
552. Mancia, G., Facchetti, R., Bombelli, M., Grassi, G., Sega, R. Long-Term Risk of Mortality Associated With Selective and Combined Elevation in Office, Home, and Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension* 2006; 47; 846-53
553. Hansen, T. W., Kikuya, M., Thijs, L., Bjorklund-Bodegard, K., Kuznetsova, T., Ohkubo, T., Richart, T., Torp-Pedersen, C., Lind, L., Jeppesen, J., Ibsen, H., Imai, Y., Staessen, J. A. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals. *J Hypertens.* 2007; 25: 1554-64
554. Dawes, M. G., Bartlett, G., Coats, A. J., Juszczak, E. Comparing the Effects of White Coat Hypertension and Sustained Hypertension on Mortality in a UK Primary Care

Setting. *Ann Fam Med* 2008; 6; 390-6