

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

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DIFERENTES PARÂMETROS DE VARIABILIDADE DA
PRESSÃO SISTÓLICA FORNECIDOS PELA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL
DE PRESSÃO ARTERIAL (MAPA) E O ÍNDICE TORNOZELO-BRAQUIAL**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ESTEFANIA INEZ WITTKÉ

ORIENTADOR: DR. MIGUEL GUS

Porto Alegre

2009

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

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DIFERENTES PARÂMETROS DE VARIABILIDADE DA
PRESSÃO SISTÓLICA FORNECIDOS PELA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL
DE PRESSÃO ARTERIAL (MAPA) E O ÍNDICE TORNOZELO-BRAQUIAL**

ESTEFANIA INEZ WITTKÉ

ORIENTADOR: DR. MIGUEL GUS

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

Porto Alegre

“O homem que venceu na vida é aquele que viveu bem, riu muitas vezes e amou muito. Que conquistou o respeito dos homens inteligentes e o amor das crianças. Que preencheu um lugar e cumpriu uma missão. Que deixou o mundo melhor do que encontrou, seja com uma flor, um poema perfeito ou o salvamento de uma alma. Que procurou o melhor nos outros e deu o melhor de si”.

Robert Louis Stevenson

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Miguel Gus, pela orientação dedicada e pelo constante estímulo em todas as fases deste trabalho, transmitindo seu conhecimento de maneira sábia e mostrando-me sempre o melhor caminho a seguir.

Ao Dr. Flávio Danni Fuchs, pela confiança e apoio, por representar um grande exemplo de postura ética e profissionalismo no trabalho e na pesquisa.

À Dra. Sandra Fuchs, pela inestimável contribuição em todo o processo, competência e extrema dedicação.

À Dra. Leila Beltrame Moreira, pelos preciosos ensinamentos, pela dedicação e importante colaboração na realização deste trabalho.

Ao Elton Ferlin pelo valioso auxílio na análise dos exames de MAPA.

Aos estagiários do ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do Centro de Pesquisas (Cardiolab), pelo apoio, amizade e importante auxílio. Um agradecimento especial ao Fábio Cicherele e à Carolina Moreira, pela valiosa colaboração na coleta de dados.

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

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

Aos amigos e colegas de pós-graduação Aline Marcadenti e Paulo Maximiliano Correa pela amizade e contribuição ativa.

À querida Sirlei Ferreira Reis, pela amizade, apoio e pelos valiosos conselhos durante esta jornada.

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

Aos meus pais, Arnildo Wittke e Eli Soares Wittke, pelo carinho, união e apoio, pessoas maravilhosas e dedicadas que sempre se doaram de maneira integral para ajudar-me em tudo que precisei ao longo da vida.

Especialmente ao meu grande amor Marcos, que veio a mim como um presente de Deus. O seu carinho, afeto, incentivo e apoio incondicional serviram como um esteio e permitiram que chegássemos juntos a este momento tão feliz.

A Deus, por plantar em mim este sonho que hoje se materializa, por iluminar o nosso caminho estando sempre a nos conduzir.

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

Resumo

Introdução: Tem sido demonstrada uma associação entre a variabilidade da pressão arterial avaliada por diferentes índices e lesão em órgão-alvo, independentemente dos valores de pressão arterial. O índice tornozelo-braquial (ITB) é útil no diagnóstico de doença arterial oclusiva periférica, sendo reconhecido como marcador de aterosclerose sistêmica.

Objetivo: Avaliar a associação entre três diferentes métodos de estimar a variabilidade da pressão arterial sistólica (taxa de variação da pressão no tempo - índice "time-rate", coeficiente de variabilidade, desvio padrão das médias da pressão arterial sistólica de 24 horas) e o índice tornozelo-braquial (ITB).

Métodos: Em um estudo transversal, pacientes atendidos no ambulatório de hipertensão realizaram medida de ITB e Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 24 horas (MAPA). Três parâmetros de variabilidade foram avaliados: o índice "time-rate" definido como a primeira derivada da pressão arterial sistólica em relação ao tempo; desvio padrão (DP) das médias da pressão arterial sistólica (PAS) de 24 horas e coeficiente de variabilidade ($CV = DP / \text{média pressórica} \times 100\%$). O ITB aferido por doppler foi obtido pela razão entre a maior pressão arterial sistólica do tornozelo ou pediosa e a maior pressão sistólica dos braços. O ponto de corte para o diagnóstico de doença arterial periférica foi $ITB \leq 0,90$ ou $\geq 1,40$.

Resultados: A análise incluiu 425 pacientes: 69,2% eram do sexo feminino, com idade média de 57 ± 12 anos, 26,1% eram tabagistas e 22,1% tinham diabetes mellitus. ITB alterado foi detectado em 58 pacientes (13,6%). Para os grupos ITB normal e anormal o índice "time-rate", DP das médias e CV foram: $0,469 \pm 0,119$ mmHg/min e $0,516 \pm 0,146$ mmHg/min ($p=0,007$); $12,6 \pm 3,7$ mmHg e $13,2 \pm 4,7$ mmHg ($p=0,26$); $9,3 \pm 2,9\%$ e $9,3 \pm 2,6\%$ ($p=0,91$), respectivamente. No modelo de regressão logística, o "time-rate" foi associado com ITB, independentemente da idade ($RR=6,9$; $95\% \text{ IC} = 1,1-42,1$; $P=0,04$). Em modelo de regressão linear múltipla demonstrou-se uma associação independente da idade, PAS de 24 horas e presença de diabetes mellitus.

Conclusão: O índice "time-rate" foi o único parâmetro de variabilidade da pressão arterial sistólica associado com índice tornozelo-braquial e pode ser utilizado na estratificação de risco em hipertensos. Este parâmetro de variabilidade obtido por método não invasivo deve ser melhor investigado em estudos prospectivos .

Palavras-Chave: hipertensão, monitorização ambulatorial da pressão arterial, índice tornozelo-braquial

Abstract

Introduction: An association between the Blood Pressure Variability, estimated by different indexes, and target-organ damage has been established independently of blood pressure levels. The Ankle-Brachial Index (ABI) is useful in the diagnosis of peripheral arterial disease and it is recognized as a cardiovascular risk marker.

Purpose: To evaluate the association between three different methods in estimating the variability of systolic blood pressure (rate of change of pressure over time - time rate index, coefficient of variability, standard deviation of the average 24-hour systolic blood pressure) and the ankle-brachial index (ABI).

Methods: In a cross-sectional study, patients of a hypertension clinic underwent ABI measurement and 24-hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM). Variability was estimated according to three parameters: the time rate index, defined as the first derivative of systolic blood pressure at the time; standard deviation (SD) of 24-hour systolic blood pressure (SBP); and coefficient of variability of 24-hour SBP ($CV = SD / \text{mean value} \times 100\%$). The ABI was measured by Doppler and obtained by dividing the systolic blood pressure on the ankle or foot (whichever was higher) by the higher of the two systolic blood pressures on the arms. The cutoff point for diagnosis of peripheral arterial disease was $ABI \leq 0.90$ or ≥ 1.40 .

Results: The analysis included 425 patients: 69.2% were female, mean age was 57 ± 12 years, 26.1% were current smokers and 22.1% diabetics. Abnormal ABI was detected in 58 patients (13.6%). For the normal and abnormal ABI groups the time rate index, the average SD and CV were 0.469 ± 0.119 mmHg/min and 0.516 ± 0.146 mmHg/min ($p = 0.007$), 12.6 ± 3.7 mmHg and 13.2 ± 4.7 mmHg ($p = 0.26$), $9.3 \pm 2.9\%$ and $9.3 \pm 2.6\%$ ($p = 0.91$), respectively. In the logistic regression model, time rate was associated with ABI, regardless of age (RR = 6.9, 95% CI = 1.1- 42.1; $P = 0.04$). The multiple linear regression model showed an association that was independent of age, 24-hour SBP and presence of diabetes.

Conclusion: The time rate index was the only measurement of variability of systolic blood pressure associated with ankle-brachial index, and might be used for risk stratification in hypertensive patients. This measurement of variability was obtained by a non-invasive method and should be better investigated in prospective studies.

Key Words: Hypertension, Ambulatory Blood Pressure Monitoring, Ankle-Brachial Index.

LISTA DE FIGURAS**Figuras do artigo da revisão bibliográfica**

Figura 1 – Gráfico do Coeficiente angular	24
Figura 2 – Índice Tornozelo-Braquial	26

LISTA DE TABELAS

Tabelas do artigo em inglês

Table 1 – Distribution of selected characteristics in the whole sample and by the presence of an abnormal ABI.....	48
Table 2 – Association of time rate index with abnormal ABI in Poisson regression models.....	49
Table 3 – Association between index Time Rate and abnormal ABI in multiple linear regression model.....	50
Table 4 – Area under the curve (AUC) of the different measurements of variability to predict an abnormal ABI.....	51

Tabelas do artigo em português

Tabela 1 – Distribuição das características seleccionadas em toda amostra e pela presença do ITB alterado.....	66
Tabela 2 – Associação do índice “time-rate” com ITB alterado em modelos de Regressão de Poisson.....	67
Tabela 3 – Associação entre Índice “Time-Rate” e ITB alterado em modelo de Regressão Linear Múltipla.....	68
Tabela 4 – Área sob a curva (AUC) para os diferentes parâmetros de variabilidade predizer ITB alterado.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS

HAS	–	Hipertensão Arterial Sistêmica
AVE	–	Acidente Vascular Encefálico
IAM	–	Infarto Agudo do Miocárdio
PA	–	Pressão Arterial
AVC	–	Acidente Vascular Cerebral
MAPA	–	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
MRPA	–	Monitorização Residencial da Pressão Arterial
RR	–	Risco Relativo
PAS	–	Pressão Arterial Sistólica
PAD	–	Pressão Arterial Diastólica
IC	–	Intervalo de Confiança
HVE	–	Hipertrofia Ventricular Esquerda
DP	–	Desvio Padrão
CV	–	Coefficiente de Variabilidade
OR	–	Odds Ratio
ITB	–	Índice Tornozelo-Braquial
DAOP	–	Doença Arterial Oclusiva Periférica
MIE	–	Membro Inferior Esquerdo
MID	–	Membro Inferior Direito
AIT	–	Ataque Isquêmico Transitório

SUMÁRIO

1 REVISÃO DA LITERATURA	15
1.1 Hipertensão Arterial e Doença Cardiovascular.....	15
1.2 Hipertensão Arterial e Doença Aterosclerótica	15
1.3 Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial de 24 horas	17
1.3.a MAPA e Risco Cardiovascular	17
1.3.b Relações Pressóricas de Sono e Vigília-Descenso Pressórico e Ascensão Matinal	19
1.3.c Parâmetros de Variabilidade-Desvio Padrão das Médias, Coeficiente de Variabilidade e Taxa de Variação da PA no Tempo ("time-rate").....	21
1.4 A Utilização do Índice Tornozelo-Braquial na Avaliação da Doença Cardiovascular	25
1.4.a Relação entre Alterações de ITB e Eventos Cardiovasculares	27
2 JUSTIFICATIVA.....	30
3 OBJETIVOS.....	31
3.1 OBJETIVO GERAL	31
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	32
5 ARTIGO EM INGLÊS: Association between different parameters of variability of systolic pressure provided by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and ankle-brachial index.....	39
ABSTRACT.....	40
INTRODUCTION	42
METHODS.....	43
RESULTS	45
DISCUSSION	46
REFERENCES	52
6 ARTIGO EM PORTUGUÊS: Associação entre diferentes parâmetros de variabilidade da pressão sistólica fornecidos pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e índice tornozelo-braquial.....	56
RESUMO	57
INTRODUÇÃO.....	59

	14
MÉTODOS.....	60
RESULTADOS	62
DISCUSSÃO.....	63
REFERÊNCIAS	70
ANEXOS	74
ANEXO A - Termo de Consentimento Informado	74
ANEXO B - Ficha de Coleta de dados do ITB	76

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Hipertensão Arterial e Doença Cardiovascular

A doença cardiovascular situa-se entre as principais causas de morte em todo o mundo, sendo a principal nos países desenvolvidos (1). A hipertensão arterial sistêmica (HAS) apresenta uma relação direta com a ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM), insuficiência cardíaca e doença vascular periférica (2-5). Por esta razão, constitui um importante fator de risco cardiovascular e, devido a sua alta prevalência (2,3,6), pode ser considerada um problema de saúde pública (2-5). Inquéritos de base populacional realizados em algumas cidades do Brasil mostram uma prevalência de 22,3% a 43,9%, assumindo-se diferentes critérios diagnósticos (7-9).

Em 2003 27,4% dos óbitos ocorridos em nosso país foram decorrentes de doenças cardiovasculares (2). Segundo a análise de mortalidade para o ano de 2002, o AVE foi a principal causa de morte em todas as regiões brasileiras, acometendo as mulheres em maior proporção (10). Reconhecendo-se hoje a relação entre pressão arterial (PA) e risco cardiovascular, já a partir de valores de 110/75 mmHg, a HAS poderia explicar 60% e 40% dos casos acidente vascular cerebral (AVC) e IAM, respectivamente (11). Portanto, a identificação precoce e a abordagem do perfil de risco cardiovascular de indivíduos hipertensos devem estar entre as principais metas dos profissionais de saúde.

1.2 Hipertensão Arterial e Doença Aterosclerótica

A elevação da pressão arterial representa um fator de risco independente para a ocorrência de doença cardiovascular. Uma revisão conjunta envolvendo 61 grandes estudos observacionais com um milhão de indivíduos sob risco (12,7 milhões de pessoas-ano e 56.000 mortes por eventos cardiovasculares) estudou a relação entre o aumento pressórico e o risco cardiovascular. Esta análise confirmou que a associação entre pressão arterial e o risco é contínua e exponencial, começando a partir de valores correspondentes a 115 mmHg e 75 mmHg de pressão sistólica e diastólica, respectivamente (4). No entanto, outros fatores relacionados à pressão arterial, não restritos somente aos valores pressóricos absolutos, poderiam estar associados à progressão da doença cardiovascular.

O processo de aterosclerose está associado diretamente a alterações hemodinâmicas vasculares que levam à lesão endotelial (12). O “shear stress” ou estresse de cisalhamento, o qual representa a força exercida pelo fluxo sanguíneo sobre a superfície endotelial, parece ter papel fundamental neste processo. No entanto, tal hipótese tem sido gerada basicamente a partir de estudos observacionais em humanos e animais de grande porte ou de estudos experimentais *in vitro* (13-15). Num interessante estudo experimental em ratos, Cheng e colaboradores desenvolveram um modelo capaz de gerar diferentes alterações no estresse de cisalhamento em segmentos arteriais. Estes autores demonstraram que o fenótipo das lesões endoteliais desenvolvidas a partir dessa intervenção, dependeu das modificações geradas no fluxo sanguíneo: nos locais com baixo “shear stress”, houve o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas com fenótipo de placa vulnerável, enquanto que nas áreas de fluxo turbulento as placas eram estáveis. Nos pontos com fluxo laminar, mesmo apresentando valores aumentados de estresse de cisalhamento, nenhuma lesão foi detectada (16).

Comentando tais achados, Richter e Edelman colocam que, mais do que os valores absolutos (elevados ou diminuídos) no estresse de cisalhamento, o que modificaria a biologia endotelial seria a sua “variação”, ou seja, a variação no fluxo vascular. Com isso concluem, de forma interessante, que “Cardiologia é fluxo” (17).

Os fatores que determinam tal força sobre a superfície endotelial seriam, resumidamente, a viscosidade e distensibilidade do fluido, tamanho do conduto, atrito e, principalmente, a pressão. Associando-se tais variáveis com os achados do estudo de Cheng e colaboradores, podemos concluir que avaliar como a pressão arterial varia ao longo do tempo poderia fornecer informações importantes a respeito do perfil de risco cardiovascular. Tradicionalmente identifica-se o aumento de risco cardiovascular com o aumento da variabilidade pressórica quando esta é estudada através de método invasivo (18, 19) ou por dispositivos não invasivos, os quais permitem a aferição pressórica batimento a batimento (20). Com isto, tem sido difícil incorporar tal variável na prática clínica.

1.3 Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial de 24 horas

1.3.a. MAPA e Risco Cardiovascular

A Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial (MAPA) de 24 horas, apesar de ser um método de aferição intermitente da pressão arterial, teria o potencial de fornecer informações mais acuradas do que a aferição tradicional de consultório sobre a variação pressórica ao longo do dia. Além disso, é um método mais preciso para estabelecimento de prognóstico cardiovascular e de lesão em órgão-alvo. Tal fato tem sido demonstrado por estudos longitudinais em amostras da população em geral bem como em hipertensos (21-26).

Em 1987, foi iniciado estudo de coorte para investigar a relação entre medida ambulatorial da PA e sobrevida na população rural da comunidade japonesa de Ohasama. Foram incluídos 1332 indivíduos com idade ≥ 40 anos. Durante 10,8 anos de seguimento, ocorreram 72 mortes de causa cardiovascular. A MAPA mostrou maior associação com o prognóstico cardiovascular quando comparada com a medida casual, principalmente se considerada a PA sistólica e as aferições realizadas durante o período de sono (27).

No estudo PAMELA, entre 1990 e 1993, aferiu-se, em 2051 indivíduos com idade entre 25 e 74 anos de amostra representativa da população de Monza/Itália, a PA de consultório, MAPA e Monitorização Residencial de Pressão Arterial (MRPA). Após 131 meses de seguimento, foram registradas 186 mortes, sendo 56 delas de origem cardiovascular. Nos resultados dessa coorte italiana, houve maior associação entre o risco de morte e o aumento da PA aferida através da MAPA e MRPA comparando-se com a medida de consultório. Entretanto, não foi demonstrada diferença na capacidade total de predizer mortalidade, indicando que a presença de hipertensão, independente do método utilizado, confere aumento de risco cardiovascular (28).

Estudo Dinamarquês, envolvendo 1700 indivíduos de 41 e 72 anos, reproduziu resultados semelhantes. Após um período médio de seguimento de 9,5 anos, houve 174 óbitos, dos quais 63 foram de origem cardiovascular. Na análise multivariada, o risco relativo (RR) da mortalidade cardiovascular associado com aumentos de 10 mmHg na PA sistólica (PAS) e 5 mmHg na PA diastólica (PAD) da MAPA foi 1,51 (IC 95%; 1,28 - 1,77) e 1,43 (IC 95%; 1,26 - 1,61), respectivamente. Os resultados demonstraram que a medida ambulatorial da PA foi superior à medida

de consultório no valor prognóstico para mortalidade cardiovascular e também total, apresentando uma relação contínua e exponencial sem delimitação de um claro ponto de corte (29).

Nos trabalhos onde se avaliou a importância da MAPA na população hipertensa, destaca-se o subestudo Syst-Eur (*Systolic Hypertension in Europe Trial*). Neste ensaio, de 808 pacientes com idade ≥ 60 anos e hipertensão arterial sistólica isolada que realizaram MAPA, 98 desenvolveram eventos cardiovasculares maiores durante o seguimento médio de 4 anos. A média de pressão arterial sistólica noturna foi o melhor preditor de eventos cardiovasculares (30).

Com o objetivo de avaliar a associação entre medida ambulatorial da PA e eventos cardiovasculares (IAM fatal e não-fatal, AVC), Clement e colaboradores realizaram um estudo prospectivo observacional que envolveu 1963 pacientes hipertensos em tratamento. Foram documentados novos eventos cardiovasculares em 157 pacientes e a elevação dos valores médios da PA sistólica e diastólica aferidos na MAPA caracterizou-se como um fator de risco independente para essa ocorrência. O risco relativo para eventos cardiovasculares associado ao aumento de um desvio padrão na PA sistólica foi de 1,34 (IC 95%; 1,11 - 1,62), 1,30 (IC 95%; 1,08 - 1,58) e 1,27 (IC 95%; 1,07 - 1,57) na MAPA de 24 horas, nos períodos diurno e noturno, respectivamente. Para a PA diastólica, por sua vez, os valores foram 1,21 (IC 95%; 1,01 - 1,46), 1,24 (IC 95%; 1,03 - 1,49), e 1,18 (IC 95%; 0,98 - 1,40), respectivamente. Conclui-se que a medida da PA pela MAPA constitui um preditor de risco cardiovascular mesmo após o ajuste dos demais fatores, inclusive da PA de consultório (31).

Numa coorte de 5292 hipertensos sem tratamento avaliados em Dublin, também com o objetivo de comparar o valor prognóstico da MAPA e da PA aferida no consultório, ocorreram 646 óbitos (dos quais 389 foram de origem cardiovascular) durante um seguimento médio de 8,4 anos. Após ajuste para os fatores sexo, idade, tabagismo, diabetes mellitus, índice de massa corporal, história prévia de doença cardiovascular e PA de consultório, os valores médios mais elevados de PA ambulatorial foram preditores independentes para mortalidade cardiovascular. O risco relativo para cada 10 mm Hg de aumento da PA sistólica foi 1,12 (IC 95%; 1,06 - 1,18; $P < 0,001$) para as medidas aferidas durante o dia e 1,21 (IC 95%; 1,15 - 1,27; $P < 0,001$) para a PA sistólica noturna. O risco relativo para cada

aumento de 5 mm Hg na PA diastólica foi 1,02 (IC 95%; 0,99 - 1,07; P=NS) no período diurno e 1,09 (IC 95%; 1,04 - 1,13; P<0,01) para medidas noturnas (32).

Considerando-se o conjunto de evidências que demonstram a capacidade da MAPA em aferir de forma mais precisa o risco cardiovascular associado ao aumento pressórico, as diferentes Diretrizes (2,3,11) têm indicado a realização da MAPA nas seguintes situações: exclusão de hipertensão do avental branco (definida como valores pressóricos de consultório elevados com padrão de MAPA normal); na avaliação da hipertensão resistente ao tratamento; em idosos; gestantes hipertensas; em pacientes com piora do dano em órgão-alvo, apesar do controle pressão arterial nas medidas de consultório; durante episódios sintomáticos de hipotensão ou hipertensão e na avaliação do adequado controle da pressão arterial em pacientes com alto risco para doença cardiovascular (26, 33-37).

De forma diferenciada, a Diretriz Canadense destaca a MAPA e também a MRPA como métodos não mais alternativos na avaliação de hipertensos, passando a incorporá-los no algoritmo primário do diagnóstico junto com a aferição de consultório em pacientes sem diabetes e outras comorbidades com PA sistólica e diastólica entre 140 mmHg e 179 mmHg e 90mmHg a 109 mmHg, respectivamente. Dessa maneira, abreviar-se-ia a demora no diagnóstico de HAS evitando-se a necessidade de múltiplas visitas para complementação diagnóstica (38).

A MAPA, por ser um método de múltiplas aferições durante o período de vigília e sono, abre a perspectiva para que outros parâmetros ligados à pressão arterial, e que não sejam, necessariamente, os valores absolutos das médias sistólica e diastólica, possam ser estudados. Destacam-se, nesse contexto, as relações pressóricas de sono e vigília e parâmetros de variabilidade durante o período de 24 horas.

1.3.b. Relações Pressóricas de Sono e Vigília - Descenso Pressórico e Ascensão Matinal

Uma característica única da MAPA é a sua capacidade de analisar a relação do comportamento pressórico entre os períodos de vigília e sono. Questiona-se sua reprodutibilidade (39), mas o padrão de ausência, atenuação ou ascensão pressórica durante o sono têm sido descritos mais comumente em indivíduos negros (40), em situações de aumento da atividade simpática, doença renal, uso de glicocorticóides, além da má qualidade de sono (41).

A associação entre a ausência do padrão fisiológico de descenso pressórico do sono e desfechos distintos, tais como hipertrofia ventricular esquerda (HVE), doença cerebrovascular silenciosa, microalbuminúria e progressão do dano renal; tem sido avaliada em diferentes estudos (42-49).

Considerando-se desfechos clínicos primordiais, a coorte da comunidade japonesa de Ohasama com aproximadamente 1500 indivíduos acompanhados por 9 anos, em média, identificou uma relação inversa entre a queda da pressão durante o sono e a mortalidade cardiovascular. A cada 5% de diminuição no descenso noturno aumentou em 20% a mortalidade cardiovascular, independentemente da PAS e PAD nas 24 horas. Indivíduos com atenuação do descenso pressórico do sono (queda de menos de 10% na pressão sistólica ou diastólica) e, principalmente, aqueles com ascensão pressórica durante o período de sono apresentaram maior risco cardiovascular, independentemente das médias de 24 horas. Tal associação foi observada inclusive em indivíduos normotensos ($< 135/80$ mmHg nas médias de 24 horas). Estes resultados fundamentam os valores de descenso noturno para interpretação da MAPA: descenso pressórico do sono presente (queda de pelo menos 10% na PAS e PAD), descenso pressórico ausente ou atenuado (entre 0% e 10% de descenso) e ascensão pressórica quando existe elevação da pressão durante o período do sono (50).

O significado clínico de descenso do sono acentuado (acima de 20%), também denominado “hiper-dipper”, tem sido debatido. Kario e colaboradores, em um estudo transversal com 100 pacientes idosos (≥ 60 anos) com hipertensão sustentada, identificaram que aqueles com uma acentuação no descenso pressórico apresentavam uma maior frequência de dano cerebrovascular silencioso avaliado por ressonância magnética (46). No entanto, a análise prospectiva da coorte japonesa de Ohasama não confirmou tal efeito deletério do descenso acentuado do sono.

A MAPA também possibilita um maior entendimento sobre a variação circadiana da pressão e sua relação com eventos cardiovasculares. A ascensão matinal da PA tem mostrado implicações negativas sobre os desfechos cardiovasculares, havendo um pico de incidência de IAM, morte súbita, acidente vascular isquêmico e hemorrágico durante a manhã (6h–12h) (51). Nesse período, a atividade simpática alteraria as forças hemodinâmicas, predispondo à ruptura de placas ateroscleróticas coronarianas vulneráveis. Também contribuiria para este ser

o período de maior vulnerabilidade da placa aterosclerótica a variação circadiana dos próprios fatores fibrinolíticos e hemostáticos, resultando em hipercoagulabilidade e hipofibrinólise (52). Já foi demonstrado que, em pacientes hipertensos idosos, um nível tensional mais elevado pela manhã está associado com doença cerebrovascular mais avançada e maior incidência futura de acidente vascular cerebral (52).

Em um estudo de coorte com 519 hipertensos idosos, avaliou-se o efeito da ascensão matinal sobre a ocorrência de eventos cerebrovasculares identificados por ressonância magnética após um seguimento médio de 41 meses (51). A ascensão matinal foi calculada subtraindo-se da média sistólica de duas horas após o despertar a média da pressão sistólica durante a hora que englobasse a pressão mais baixa durante o sono (nadir pressórico durante o sono). Os autores definiram como referência para risco de eventos valores ≥ 55 mmHg. Apesar de constituir-se de uma coorte em que apenas 53 pacientes foram identificados como anormais (portanto sujeita a erro beta em sua análise), verificou-se uma associação contínua e independente do descenso pressórico e outros vieses entre ascensão matinal aumentada e eventos cerebrovasculares.

No trabalho de Gosse e colaboradores, foram avaliados 507 pacientes através da MAPA, encontrando-se evidências de que a elevação matinal da PA é acompanhada de aceleração do ritmo cardíaco sem nenhuma correlação significativa entre estes dois parâmetros, mas com associação estatisticamente significativa com o aumento do risco de complicações cardiovasculares, independentemente da idade e da média da PA sistólica nas 24h (53).

1.3.c. Parâmetros de Variabilidade - Desvio Padrão das Médias, Coeficiente de Variabilidade e Taxa de Variação da PA no Tempo (“time-rate”)

A variabilidade da PA aferida pela MAPA pode ser analisada de diferentes formas além das estabelecidas pelas relações entre o sono e a vigília. Alguns métodos têm sido propostos na quantificação da variabilidade, tais como desvio padrão das médias pressóricas (DP), o coeficiente de variabilidade (CV) e, mais recentemente, a variação da PA no tempo (índice “time-rate”).

Desvio Padrão das Médias

Verdecchia e colaboradores, em estudo de coorte com 1372 hipertensos inicialmente sem tratamento e acompanhados por um período médio de 3 anos, analisaram a relação entre o desvio padrão das médias pressóricas obtidas em MAPA de 24 horas e eventos cardiovasculares. A presença de dano em órgão-alvo foi significativamente maior nos indivíduos com aumento da variabilidade nos períodos diurno e noturno. No entanto, após controle para variáveis de confusão, não se identificou uma associação independente entre este parâmetro de variabilidade e desfechos (54). Em análise posterior da mesma coorte, incluindo um número maior de pacientes (2649 hipertensos), resultados diferentes foram encontrados. Após seguimento médio de 6 anos, houve uma associação entre o DP da PAS noturna ($>10,8$ mmHg) e a incidência de eventos cardiovasculares, independentemente de fatores de confusão, incluindo-se a pressão sistólica noturna (55).

Igualmente, Sander et al identificaram uma associação positiva entre o aumento da variabilidade aferida pelo DP das médias sistólicas de 24 horas (>15 mmHg) e a progressão da espessura da carótida em estudo longitudinal com 272 hipertensos seguidos por três anos (56).

O estudo da comunidade japonesa de Ohasama, com 1542 participantes, analisou a significância prognóstica dessa variável na população rural do Japão. Foi identificada uma associação linear entre DP da média sistólica diurna e a mortalidade cardiovascular independentemente da idade, sexo, fatores de risco e pressão sistólica e diastólica, respectivamente (57).

Diante da inconsistência dos achados dos diferentes estudos observacionais, a IV Diretriz Brasileira da MAPA não recomenda que a variabilidade analisada pelo DP das médias pressóricas seja um parâmetro que deva ser utilizado na interpretação da MAPA e ressalta que uma avaliação apropriada somente é possível através de registro contínuo da pressão arterial (batimento a batimento) (58).

Mesmo métodos como MRPA também estão sendo estudados para avaliação da variabilidade da pressão arterial. Kikuya e colaboradores investigaram o valor prognóstico da variabilidade da PA dia-a-dia em 2455 japoneses de Ohasama que realizaram MRPA durante 26 dias. Um aumento de mais de 1 DP na variabilidade da PA sistólica foi associado com aumento de risco cardiovascular e mortalidade por AVC (59).

Coefficiente de Variabilidade

Em abordagem diversa, Eto e colaboradores avaliaram, numa coorte com 106 hipertensos idosos de uma comunidade japonesa acompanhados por 3 anos, a relação entre a variabilidade e risco. Estudou-se a associação entre o desvio padrão (DP) da média e coeficiente de variação (CV) da PAS-24 horas e risco cardiovascular. No cálculo do CV, inclui-se no denominador a média pressórica de 24 horas e, portando, este índice permitiria a avaliação da relação entre DP e risco cardiovascular independentemente das médias pressóricas. O CV foi extraído a partir da seguinte fórmula:

$$CV = (DP / \text{média pressórica}) \times 100\%$$

Desvio padrão superior a 15 mmHg e coeficiente de variação superior a 10,6%, associaram-se significativamente com aumento de incidência de eventos cardiovasculares (OR-Odds Ratio- 3,26; IC 95% 1,25 - 8,52 e OR 3,58; IC 95% 1,63 - 7,85, respectivamente). A amostra pequena, restrita a idosos e com pequeno número de eventos, limita a aplicabilidade de tais resultados (60). Por outro lado, Kristensen et al, em estudo transversal com 420 hipertensos sem tratamento, identificaram uma associação positiva entre a variabilidade e lesão em órgão alvo (HVE e microalbuminúria) apenas quando analisada pelo DP, mas não pelo coeficiente de variabilidade (61).

Varição da Pressão Arterial no Tempo (índice “time-rate”)

Estudo transversal com 539 indivíduos demonstrou uma associação independente entre a variação no tempo da PAS de 24 horas – cálculo da primeira derivada no tempo - (*time rate of blood pressure variation*) e a espessura da carótida aferida por ecografia. O índice “time-rate” foi calculado através da seguinte fórmula:

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

Onde r é a taxa de variação da pressão arterial no tempo e N corresponde ao número de medidas realizadas.

Os autores não definiram um ponto de corte como referência para ser utilizado como valor de normalidade, mas abre-se com esta variável uma nova

perspectiva para utilização da variabilidade aferida pela MAPA como indicador prognóstico (62). Sumarizando, o índice “time-rate” representa a soma dos coeficientes angulares da pressão arterial no período de 24h (figura 1).

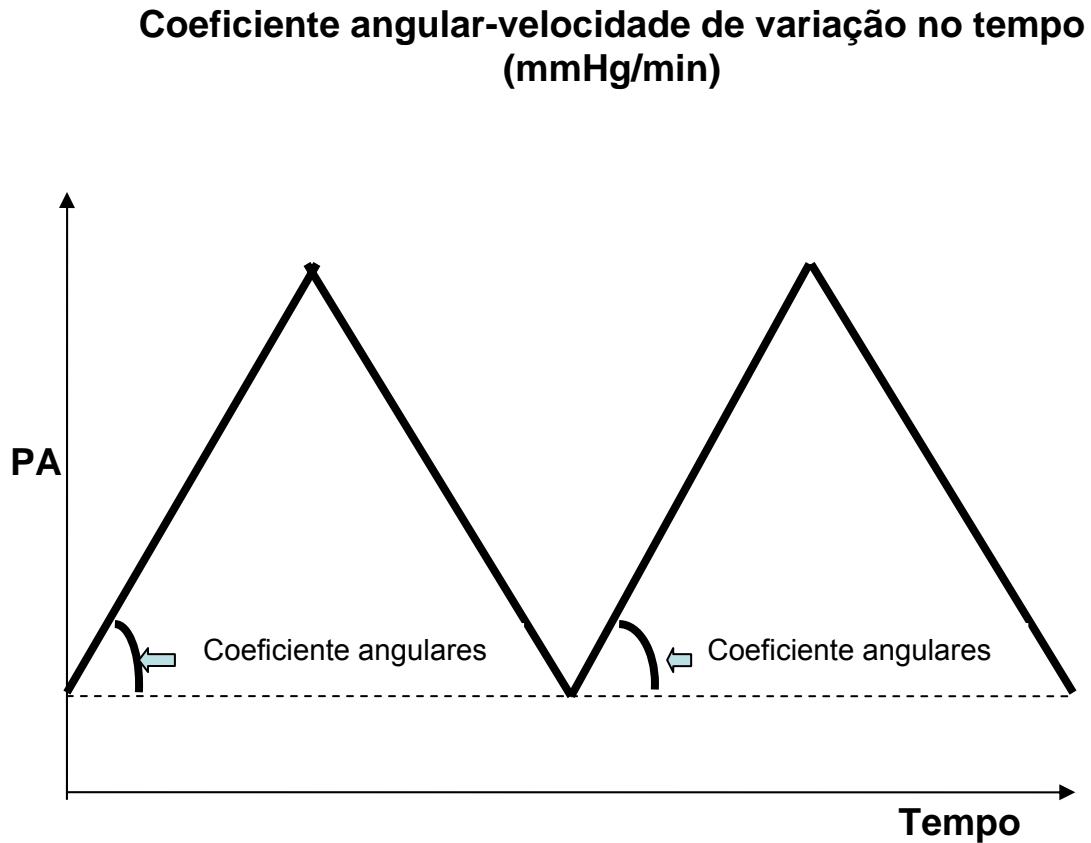


Figura 1. Coeficiente angular

Com o objetivo de estudar a associação entre variabilidade da pressão arterial sistólica estimada pelo o índice “time-rate” e um marcador de lesão macrovascular como o Índice Tornozelo-Braquial (ITB), Gus M et al realizaram um estudo transversal, onde avaliaram 139 pacientes hipertensos com média de idade de $55,9 \pm 12,5$ anos. A pressão arterial na MAPA de 24 horas foi de $134 \pm 16/80 \pm 11$ mmHg e 21 pacientes (15,1%) apresentaram $ITB \leq 0,90$. Observou-se associação inversa entre variabilidade da PAS e ITB ($r = - 0,18$; $P = 0,03$ para o membro inferior

esquerdo e $r = - 0,22$; $P = 0,01$ para o membro inferior direito), sendo que o índice “time-rate” foi de $0,56 \pm 0,11$ para $ITB > 0,90$ e de $0,62 \pm 0,14$ para $ITB \leq 0,90$ ($P = 0,02$). Diante desses resultados, concluíram que a variabilidade da PA sistólica na MAPA, estimada pelo índice “time-rate”, associa-se inversamente com ITB, corroborando a idéia de que maior variabilidade de pressão arterial pode promover lesão em órgão-alvo independentemente da pressão arterial (63).

1.4 A Utilização do Índice Tornozelo-Braquial na Avaliação da Doença Cardiovascular:

Nos últimos anos, a identificação de doença arterial oclusiva periférica (DAOP) e a medida do índice tornozelo-braquial (ITB) têm crescente importância na avaliação de pacientes de moderado e alto risco cardiovascular na prática clínica diária. O ITB, além de ser usado para diagnóstico e avaliação da severidade da doença arterial periférica, também constitui um indicador de aterosclerose generalizada (64,65).

Este parâmetro é definido como a relação entre a maior pressão arterial sistólica medida no tornozelo (artéria tibial posterior ou anterior) e a maior pressão arterial sistólica entre as artérias braquiais, aferidas com auxílio do esfigmomanômetro aneróide e do Doppler vascular portátil (65). O exame é realizado com o paciente em decúbito dorsal, durando aproximadamente 20 minutos. Em condições normais, a pressão sistólica dos membros inferiores é igual ou ligeiramente superior à dos membros superiores. A reprodutibilidade do método é variável na literatura, mas variação de 0,15 ou 0,10, quando associada à mudança na condição clínica, pode ser considerada significativa (65). A figura 2 demonstra os locais de colocação dos manguitos para aferição do ITB (65):

Índice Tornozelo-Braquial – Realização do procedimento

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

Maior PAS MS (direito ou esquerdo)

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

Maior PAS MS (direito ou esquerdo)

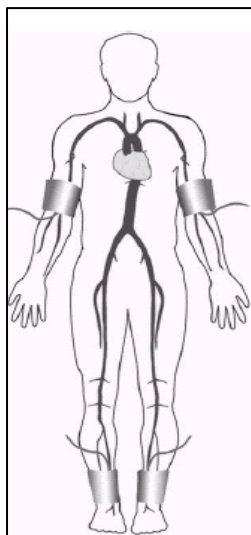


Figura 2. Índice Tornozelo-Braquial

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

*MS=membro superior

Diferentes pontos de corte no ITB têm sido sugeridos para o estabelecimento dos valores de normalidade. Entretanto, a maioria dos autores considera valores menores ou iguais a 0,9 compatíveis com o diagnóstico de DAOP, estando relacionados de forma independente à morbidade e mortalidade cardiovascular (65). Quanto menor o valor encontrado, maior a gravidade da doença e maior o risco cardiovascular (65,66). Valores menores ou iguais a 0,4 são compatíveis com isquemia grave do membro inferior afetado, já valores superiores a 1,3 caracterizam artérias não-compressíveis durante a insuflação do manguito e estão associados à doença aterosclerótica com calcificação da camada média e rigidez da parede vascular, o que ocorre mais comumente em diabéticos, idosos e portadores de insuficiência renal crônica (65, 66). Indivíduos com ITB aumentado ($\geq 1,4$) têm maior risco de apresentar úlceras ($P < 0,005$) e maior tendência a desenvolver neuropatia, insuficiência cardíaca e AVC (67).

1.4.a Relação entre Alterações ITB e Eventos Cardiovasculares.

Estudos longitudinais têm demonstrado uma associação inversa entre os valores de ITB e a incidência de eventos cardiovasculares.

Newman e colaboradores, numa coorte de seguridade de saúde (*Cardiovascular Health Study*) com 5084 participantes e idade ≥ 65 anos acompanhados por 6 anos, demonstraram uma incidência duas vezes maior de IAM, angina, insuficiência cardíaca, AVC e acidente isquêmico transitório (AIT) nos indivíduos com ITB $< 0,8$ quando comparados àqueles com valores entre 1,0 e 1,5 ($P < 0,01$). Os fatores de risco independentemente associados ao ITB $< 1,0$ foram tabagismo, diabetes mellitus, idade avançada e raça não branca. Em 3372 participantes, que não apresentaram doença cardiovascular manifesta, a estenose carotídea, as anormalidades segmentares ao ecocardiograma e as alterações no eletrocardiograma igualmente foram inversamente relacionadas com ITB ($p < 0,01$). Concluíram, dessa forma, que há uma relação inversa entre o ITB e doença cardiovascular clínica ou subclínica, bem como com os tradicionais fatores de risco (68).

O *Strong Heart Study* foi o primeiro estudo de base populacional a avaliar a correlação entre ITB $< 0,90$ e $> 1,4$ com mortalidade total e cardiovascular. Foram selecionados 4393 índios americanos os quais foram seguidos por um período médio de 8,3 anos. A mortalidade total foi de 23,3% (27,9 mortes por 1000 pessoas-ano), sendo 26,6% (7,4 mortes por 1000 pessoas-ano) de causa cardiovascular. ITB baixo esteve presente em 216 participantes (4,9%) e ITB aumentado ocorreu em 404 (9,2%). Diabetes, albuminúria e hipertensão foram mais freqüentes nos indivíduos com ITB $< 0,90$ (60,2%, 44,4%, e 50,1%) e ITB $> 1,4$ (67,8%, 49,9%, e 45,1%) comparado com ITB normal (44,4%, 26,9%, e 36,5%, respectivamente; $P < 0,0001$). O risco estimado para morte por todas as causas foi 1,69 (IC 95%; 1,34 - 2,14) para o ITB baixo e 1,77 (IC 95%; 1,48 - 2,13) para valores $> 1,4$. O risco de mortalidade cardiovascular foi de 2,52 (IC 95%; 1,74 - 3,64) e 2,09 (IC 95%; 1,49 - 2,94), respectivamente. Os autores concluíram que houve associação similar entre ITB $> 1,4$ e $< 0,90$ e mortalidade, sugerindo que a identificação de pacientes com estes valores extremos pode ser útil na estratificação do risco cardiovascular (69).

Avaliando um subgrupo de 1537 participantes do ensaio clínico SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*), Newman et al também demonstraram

uma associação inversa entre ITB e mortalidade cardiovascular. Após seguimento de 4 anos, valores $\leq 0,90$ conferiram um risco de 2 a 3 vezes maior para mortalidade cardiovascular em pacientes com hipertensão arterial sistólica e idade ≥ 60 anos (70).

Em estudo de base populacional para comparar diferentes métodos não invasivos para a estimativa de aterosclerose, Van der Meer e colaboradores acompanharam 6389 indivíduos com idade ≥ 55 anos por um período médio de 10 anos. Os métodos diagnósticos empregados foram ecodoppler carotídeo para detectar presença de placas e medida da espessura médio-intimal, radiografia de abdome para investigação de calcificações na aorta abdominal e medida do ITB. Ocorreram 258 casos de IAM durante o seguimento e todas as medidas analisadas foram bons preditores para ocorrência de IAM: para espessura carotídea o RR foi de 1,95 (IC 95%; 1,19 – 3,19), aterosclerose aórtica 1,94 (IC 95%; 1,30 – 2,90) e 1,59 para o ITB (IC 95%; 1,05 – 2,39) (71).

Em análise secundária do estudo HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), Ostergren e colaboradores, igualmente, demonstraram a importância prognóstica do ITB, mesmo quando a pressão arterial sistólica é aferida por palpação ao invés da utilização do método doppler. Tal achado possibilitaria a ampliação da utilização deste método de aferição não invasiva da condição aterosclerótica, inclusive em locais de menor recurso logístico (72).

A importância do ITB na avaliação prognóstica especificamente para a incidência de AVC igualmente tem sido analisada em estudos populacionais.

Murabito JM et al avaliaram, em estudo com 251 homens e 423 mulheres com idade média de 80 anos da comunidade de Framingham, a associação entre valores de ITB e o risco de AVC. ITB $< 0,90$ foi detectado em 20% dos pacientes e, após um seguimento de 4 anos, verificou-se um aumento de 2 vezes no risco de AVC e AIT (RR 2,0; IC 95%; 1,1 - 3,7) (73). Resultados similares foram encontrados no estudo *Honolulu Heart Program Study*, o qual incluiu 2767 homens com 71 a 93 anos acompanhados por três a seis anos (74).

Outros trabalhos, avaliando a relação entre ITB e a incidência de AVC na população de adultos de meia-idade, também têm demonstrado resultados semelhantes. O estudo da coorte *Edinburgh Artery Study*, que incluiu 1592 homens e mulheres de 55 a 74 anos acompanhados por 5 anos, demonstrou um aumento no risco relativo para ocorrência de AVC (RR = 1,98), IAM (RR = 1,38) e morte

cardiovascular (RR =1,85) nos indivíduos ITB mais baixo, sendo igualmente identificada a capacidade deste índice em acrescentar informação prognóstica quando adicionado aos tradicionais fatores de risco (75).

A importância do ITB na estratificação de risco cardiovascular comparada à utilização de clássico score de Risco de Framingham (76) foi analisada em estudo que incluiu 16 estudos populacionais com mais de 50.000 indivíduos. Foi demonstrado que a inclusão do ITB na estratificação do risco cardiovascular resultaria em reclassificação na categoria de risco e modificação das recomendações terapêuticas em, aproximadamente, 19% da população masculina e 36% na feminina (64).

O conjunto de evidências demonstram que a aferição do ITB constitui-se em uma forma não invasiva de aferição do estado aterosclerótico. Valores $\leq 0,90$ e $\geq 1,4$ associam-se, independentemente de outros fatores, a maior risco cardiovascular. Trata-se de um método simples e reprodutível, podendo acrescentar informações além daquelas obtidas através do score de Frammingham. Por esta razão, tem sido recomendado na avaliação clínica de pacientes com sintomas de claudicação, em indivíduos entre 50-69 anos com diabetes ou tabagistas, idosos com mais de 70 anos, independentemente da presença de outros fatores e naqueles com score de Framingham entre 10% e 20%. (65).

2 JUSTIFICATIVA

A hipertensão arterial apresenta uma relação direta e positiva com o risco cardiovascular, devendo ser adequadamente abordada e amplamente investigada. Tem sido demonstrado que a avaliação da PA através da MAPA constitui-se no método que melhor identifica a correlação com lesão em órgão-alvo e complicações cardiovasculares quando comparada com a PA somente aferida em consultório. Além da importância da magnitude da elevação da PA e da aferição de múltiplas medidas durante a vigília e sono, é crescente a valorização da variabilidade pressórica avaliada pela MAPA a partir da análise de diferentes parâmetros. No entanto, sua implicação clínica ainda não está totalmente estabelecida.

Diferentes marcadores de dano vascular têm sido estudados. O ITB, já avaliado em estudos longitudinais, constitui-se num indicador de aterosclerose e risco cardiovascular independente, podendo ser um método não invasivo de aferição de dano em órgão-alvo dentro do contexto de avaliação de hipertensos.

Dessa forma, o presente estudo visa analisar a associação entre diferentes parâmetros de variabilidade pressórica aferida por MAPA de 24 horas e valores de ITB em indivíduos avaliados em um ambulatório de hipertensão arterial.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

Tendo em vista estas considerações, o objetivo do presente estudo foi avaliar, em pacientes hipertensos, a possível associação entre os diferentes parâmetros de variabilidade da pressão arterial e o índice tornozelo-braquial (ITB), considerado um marcador de lesão aterosclerótica macrovascular.

3.2 Objetivos Específicos:

1. Avaliar a associação entre variabilidade da pressão arterial sistólica estimada através da taxa de variação da pressão arterial no tempo - índice "time-rate" e ITB.
2. Avaliar a associação entre variabilidade da pressão arterial sistólica estimada através do desvio padrão das médias pressóricas e ITB.
3. Avaliar a associação entre variabilidade da pressão arterial sistólica estimada através do coeficiente de variabilidade e ITB.

4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular disease Part I: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104:2746-53.
2. Sociedade Brasileira de Hipertensão. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2006;13(4):256-312.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289:2560-72.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
5. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
6. Kannel WB: Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA*. 1996;275(20):1571-76.
7. IV Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 82(suppl 4):7-22.
8. Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M. Prevalence, Awareness, and Control of Systemic Arterial Hypertension in the State of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(5):429-33.
9. Matos AC, Ladeia AM. Assessment of Cardiovascular Risk Factors in a Rural Community in the Brazilian State of Bahia. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(3):297-302.
10. Lotufo PA. Stroke in Brazil: a neglected disease. *Sao Paulo Med J*. 2005; 123(1):3-4.
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Robert Fagard R, Germano G, et al. 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.
12. De Keulenaer GW, Chappell DC, Ishizaka N, Nerem RM, Alexander RW, Griending KK. Oscillatory and Steady Laminar Shear Stress Differentially Affect Human Endothelial Redox State: Role of a Superoxide-Producing NADH Oxidase. *Circ Res*. 1998;82:1094-101.
 13. Pedersen EM, Oyre S, Agerbaek M, Kristensen IB, Ringgaard S, Boesiger P, et al. Distribution of early atherosclerotic lesions in the human abdominal aorta correlates with wall shear stresses measured in vivo. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999;18:328 –33.
 14. Buchanan JR Jr, Kleinstreuer C, Truskey GA, Lei M. Relation between non-uniform hemodynamics and sites of altered permeability and lesion growth at the rabbit aorto-celiac junction. *Atherosclerosis*. 1999;143(1):27– 40.
 15. Stone PH, Coskun AU, Kinlay S, Clark ME, Sonka M, Wahle A, et al. Effect of endothelial shear stress on the progression of coronary artery disease, vascular remodeling, and in-stent restenosis in humans: in vivo 6-month follow-up study. *Circulation*. 2003;108:438 – 44.
 16. Cheng C, Tempel D, van Haperen R, van der Baan A, Grosveld F, Daemen MJAP, et al. Atherosclerotic Lesion Size and Vulnerability Are Determined by Patterns of Fluid Shear Stress. *Circulation*. 2006;113:2744-53.
 17. Richter Y, Edelman ER. Cardiology Is Flow. *Circulation* 2006;113:2679-82.
 18. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-h blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993;11(10):1133–37.
 19. Mancia G, Parati G, Castiglioni P, Tordi R, Tortorici E, Glavina F, et al. Daily Life Blood Pressure Changes Are Steeper in Hypertensive Than in Normotensive Subjects. *Hypertension*. 2003;42:277-82.
 20. Gómez-Angelats E, La Sierra A, Sierra C, Parati G, Mancia G, Coca A. Blood Pressure Variability and Silent Cerebral Damage in Essential Hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:696-700.
 21. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension*. 2000;36:894 –900.
 22. Khattar RS, Swales JD, Banfield A, Dore C, Senior R, Lahiri A. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous

- ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation*. 1999;100:1071-76.
23. Perloff O, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA*. 1983;249:2792-8.
 24. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M et al. Ambulatory blood pressure – an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24:793-801..
 25. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2000;18:847-54...
 26. McGrath BP. Ambulatory blood pressure monitoring. *MJA*. 2002;176:588-92.
 27. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory Blood Pressure and 10-Year Risk of Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality: The Ohasama Study. *Hypertension*. 2005;45:240-5.
 28. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, et al. Prognostic Value of Ambulatory and Home Blood Pressures Compared With Office Blood Pressure in the General Population - Follow-Up Results From the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) Study. *Circulation*. 2005;111:1777-83.
 29. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory Blood Pressure and Mortality - A Population-Based Study. *Hypertension*. 2005;45:499-504.
 30. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999;282: 539-46.
 31. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic Value of Ambulatory Blood-Pressure Recordings in Patients with Treated Hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:2407-15.
 32. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement in Predicting Mortality - The Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2005;46:156-61.

33. O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler WA, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ*. 2000; 320: 1128-34.
34. Pickering T, for the American Society of Hypertension Ad-hoc Panel. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 1996; 9:1-11.
35. Myers MG, Haynes RB, Rabkin SW. Canadian Hypertension Society guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 1999;12:1149-57.
36. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R. Clinical Usefulness of Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:S30-S33.
37. Verdecchia P. Prognostic Value of Ambulatory Blood Pressure Current Evidence and Clinical Implications. *Hypertension*. 2000;35:844-51.
38. Myers MG, Tobe SW, McKay DW, Bolli P, Hemmelgarn BR, McAlister FA. New Algorithm for the Diagnosis of Hypertension Canadian Hypertension Education Program Recommendations (2005). *Am J Hypertens*. 2005;18:1369–74.
39. Mochizuki Y, Okutani M, Dongfeng Y, Iwasaki H, Takusagawa M, Kohno I, et al. Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure dippers and nondippers. *American Journal of Hypertension*. 1998;11(4 Pt 1):403-9.
40. Profant J, Dimsdale JE. Race and diurnal blood pressure patterns: a review and meta-analysis. *Hypertension*. 1999;33:1099-104.
41. Pickering TG, D.Phil., Shimbo D, Haas D. Ambulatory Blood-Pressure Monitoring. *N Engl J Med*. 2006;354:2368-74.
42. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990;81:528 –36.
43. Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, Kanemaru A, Hoshino S, Kuramoto K. Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 1992;67:1307–11
44. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anaclerio M, et al. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med*. 1992;152: 1855–60.
45. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens*. 1992;10(8):875–8.

46. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension*. 1996; 27:130–5
47. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1994;7(1):23-9.
48. Redon J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM, Cooper RS. Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability. *J Hypertens*. 1994;12:947-53.
49. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi C, Verdura E, Guerrini E, Monarca C. Night-time blood pressure and progression of renal insufficiency. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 1994;3:39–44.
50. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20:2183-9.
51. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, et al. Morning Surge in Blood Pressure as a Predictor of Silent and Clinical Cerebrovascular Disease in Elderly Hypertensives: A Prospective Study *Circulation*. 2003;107;1401-6.
52. Shimada K, Kario K, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Eguchi K. Early morning surge in blood pressure. *Blood Pressure Monitoring*. 2001;6 (6):349-53.
53. Gosse P, Lasserre R, Minifie C, Lemetayer P, Clementy J. Blood pressure surge on rising. *Journal of Hypertension*. 2004;22(6):1113-8.
54. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, et al. Prognostic significance of blood pressure variability in Essentials hypertension. *Blood Press Monit*. 1996;1(1):3-11.
55. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20:154–61.
56. Sander D, Kukla C, Klingelhöfer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation*. 2000;102:1536–41.

57. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama Study. *Hypertension*. 2000;36:901–6.
58. IV Diretriz para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e II Diretriz para uso da Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(Suppl II):1-18.
59. Kikuya M, Ohkudo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T et al. Day-by-Day Variability of Blood Pressure and Heart Rate at Home as a Novel Predictor of Prognosis – The Ohasama Study. *Hypertension*. 2008;52:1045-50.
60. Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, et al. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiovascular Events in Elderly Patients with Hypertension. *Hypertens Res*. 2005;28: 1–7.
61. Kristensen KS, Hoegholm A, Bang LE, Gustavsen PH, Poulsen CB. No impact of blood pressure variability on microalbuminuria and left ventricular geometry: analysis of daytime variation, diurnal variation and 'white coat' effect. *Blood Pressure Monitoring*. 2001;6(3):125-31.
62. Zakopoulos NA, Tsiygoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, et al. Time Rate of Blood Pressure Variation is Associated with Increased Common Carotid Artery Intima-Media Thickness. *Hypertension*. 2005;45:505-12.
63. Moreira LB, Wittke E, Cicherelo FT ; Moreira, C ; Piccon R ; Fuchs SC, et al. Inverse association between ankle-brachial index and blood pressure variability estimated by the rate of systolic blood pressure variation derived from 24-hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM). In: *World Congress of Cardiology, 2008*. *Circulation*, 2008; 118:70-70.
64. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(2):197-208.
65. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007; 45(Suppl S):S5-67.
66. Makdisse M. Índice Tornozelo-Braquial: importância e uso na prática clínica. São Paulo: editora Segmento Farma, 2004.

67. Allison MA, Hiatt WR, Hirsch AT, Coll JR, Criqui MH. A High Ankle-Brachial Index Is Associated With Increased Cardiovascular Disease Morbidity and Lower Quality of Life. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;51;1292-8.
68. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-Arm Index as a Marker of Atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 1993;88:837-45.
69. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality: The Strong Heart Study. *Circulation.* 2004;109:733-9.
70. Newman AB, Tyrrell KS, Kuller L. Mortality over Four Years in SHEP Participants with a Low Ankle-Arm Index. *J Am Geriatr Soc.* 1997;45(12):1472-8.
71. Van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, Iglesias del Sol A, Van der Kuip DAM, Witteman JCM. Predictive Value of Noninvasive Measures of Atherosclerosis for Incident Myocardial Infarction: The Rotterdam Study. *Circulation.* 2004;109:1089-94.
72. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Yi, et al. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *European Heart Journal.* 2004; 25: 17–24.
73. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PWF. The Ankle-Brachial Index in the Elderly and Risk of Stroke, Coronary Disease, and Death: The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 2003;163:1939-42.
74. Abbott RD, Rodriguez BL, Petrovitch H, Yano K, Schatz IJ, Popper JS, et al. Ankle-brachial blood pressure in elderly men and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:973-8.
75. Leng GC, Fowkes FGR, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ.* 1996;313:1440-44.
76. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation.* 1998;97;1837-47.

5 ARTIGO EM INGLÊS

Association between different parameters of variability of systolic pressure provided by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and ankle-brachial index

E.I. Wittke^{1,2}, S.C. Fuchs^{1,3}, L.B. Moreira^{1,2}, E. Ferlin¹, F.T. Cichereho¹, J.L. Neyeloff¹, C.M. Moreira¹, A. Marcadenti¹, F.D. Fuchs^{1,2}, M. Gus^{1,2}.

¹ *Cardiology Division, Hypertension Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil*

² *Postgraduate Program in Medicine: Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil*

³ *Postgraduate Program in Epidemiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil*

Address for Correspondence:

Miguel Gus

Serviço de Cardiologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

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

Phone/FAX: + 5551-2101 8420

E-mail: mgus@terra.com.br

Abstract

Introduction: An association between the Blood Pressure Variability, estimated by different indexes, and target-organ damage has been established independently of blood pressure levels. The Ankle-Brachial Index (ABI) is useful in the diagnosis of peripheral arterial disease and it is recognized as a cardiovascular risk marker.

Purpose: To evaluate the association between three different methods in estimating the variability of systolic blood pressure (rate of change of pressure over time - time rate index, coefficient of variability, standard deviation of the average 24-hour systolic blood pressure) and the ankle-brachial index (ABI).

Methods: In a cross-sectional study, patients of a hypertension clinic underwent ABI measurement and 24-hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM). Variability was estimated according to three parameters: the time rate index, defined as the first derivative of systolic blood pressure at the time; standard deviation (SD) of 24-hour systolic blood pressure (SBP); and coefficient of variability of 24-hour SBP ($CV = SD / \text{mean value} \times 100\%$). The ABI was measured by Doppler and obtained by dividing the systolic blood pressure on the ankle or foot (whichever was higher) by the higher of the two systolic blood pressures on the arms. The cutoff point for diagnosis of peripheral arterial disease was $ABI \leq 0.90$ or ≥ 1.40 .

Results: The analysis included 425 patients: 69.2% were female, mean age was 57 ± 12 years, 26.1% were current smokers and 22.1% diabetics. Abnormal ABI was detected in 58 patients (13.6%). For the normal and abnormal ABI groups the time rate index, the average SD and CV were 0.469 ± 0.119 mmHg/min and 0.516 ± 0.146 mmHg/min ($p = 0.007$), 12.6 ± 3.7 mmHg and 13.2 ± 4.7 mmHg ($p = 0.26$), $9.3 \pm 2.9\%$ and $9.3 \pm 2.6\%$ ($p = 0.91$), respectively. In the logistic regression model, time rate was associated with ABI, regardless of age (RR = 6.9, 95% CI = 1.1- 42.1; $P = 0.04$). The multiple linear regression model showed an association that was independent of age, 24-hour SBP and presence of diabetes.

Conclusion: The variability of systolic blood pressure estimated from the Ambulatory Blood Pressure Monitoring in time - the time rate index - was the only measurement of variability of systolic blood pressure associated with ankle-brachial index, and might be used for risk stratification in hypertensive patients. This measurement of variability was obtained by a non-invasive method and should be better investigated in prospective studies.

Key Words: Hypertension, Ambulatory Blood Pressure Monitoring, Ankle-Brachial Index.

INTRODUCTION

Hypertension is a major risk factor for cardiovascular disease (1), and pressure measurements obtained from the 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) are more strongly associated with target organ damage and cardiovascular prognosis than the office measurements (2-10).

The occurrence of atherosclerosis is linked to local hemodynamic factors (11). The shear stress or the acting drag force - which represents the force exerted by blood flow on the endothelium - seems to have a critical role in the development of endothelial dysfunction and atherosclerosis (12,13). Furthermore, the adverse consequences of hypertension on the cardiovascular system depend not only on 24-hour average blood pressure (BP), but also on the magnitude of blood pressure variability (14-22).

Mancia and some colleagues reported that hypertensive patients compared with normotensive subjects, present steeper duration of beat-to-beat BP changes, documented by means of intra-arterial BP monitoring (14). This fact may have important consequences because experimental studies have suggested that faster blood pressure changes may produce a greater stress on the arterial wall and thus more easily initiate the follow up events that may result in cardiovascular damage (12). Variability of BP might be considered as a prognostic marker that reflects diffuse atherosclerotic processes leading to an increased arterial stiffness, but it could also represent a direct and independent stimulus for progression of organ damage (14-22).

There is a general agreement that a precise assessment of blood pressure variability is only possible with beat-to-beat BP recording (14,15), but the development of non-invasive ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) opened the opportunity to measure the blood pressure behavior over 24 hours (16). The BP variability may be estimated by different methods such as the standard deviation (SD) of mean BP (17-19), the coefficient of variability (20) and, recently described, the time rate index (21,22). Despite the growing interest in using these parameters for assessment of cardiovascular prognosis (17-22), some doubts remain about the independently association of these parameters of variability obtained by ABPM and cardiovascular damage. For this reason, different guidelines do not recommend the inclusion of variability data estimated from ABPM in their reports (23-25).

The objective of this study is to evaluate, in hypertensive patients, the possible association between different parameters of variability (rate of change in blood pressure time - time rate index, standard deviation of mean pressure and coefficient of variability) and ankle brachial index (ABI), considered a marker of macrovascular atherosclerotic lesion that is easy to measure within daily routine of hypertensive patients.

METHODS

This cross-sectional study was conducted in the Hypertension Clinic of the Department of Cardiology of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre, Brazil). The study was approved by the Ethics Committee of the Institution and all patients signed a written informed consent for participation.

The study population was selected from a consecutive sample of patients referred to the outpatient hypertension clinic that took part in the MONITOR study (Randomized clinical trial of efficacy of home blood pressure monitoring and target organ damage). Between May 2006 and November 2008 individuals with the following inclusion criteria were included in the study: (1) patients with a history of hypertension aged 18 to 80 years, (2) no history or clinical evidence of severe complications related to hypertension in the past 6 months (coronary artery disease, heart failure, cerebrovascular disease, severe renal failure), (3) no signs or laboratory evidence of secondary hypertension, (4) agreement to participate in the study and ability to provide the free and informed consent (5) patients without any condition for the ABI measurement (amputation of the lower limb or ulcer).

In the initial clinical evaluation all patients underwent extensive demographic and clinical data collection. Patients with a history of angioplasty or coronary revascularization, carotid endarterectomy, myocardial infarction, angina, heart failure, stroke, and transient ischemic attack were considered as having cardiovascular disease. The prevalence of peripheral arterial occlusive disease (PAD) was defined as presence of intermittent claudication or a history of vascular surgery (arterial bypass), angioplasty or amputation of lower limb. Diabetes mellitus was defined as fasting plasma glucose ≥ 126 mg / dl or use of antidiabetic drugs (26). It was also included data related to education (years at school) and lifestyle (smoking and alcohol consumption) (27).

The BP was measured with an office aneroid sphygmomanometer and the mean values were estimated after an average of 6 measures in 3 different visits according to guidelines (28,29). Patients with controlled pressure, established target organ damage or severe hypertension ($\geq 180/110$ mmHg) were classified on the occasion of the first visit. Hypertension was defined by the mean $\geq 140/90$ mm Hg or usage of antihypertensive drugs.

During the first visit ABI was measured according to standard protocol (30) by trained physicians using a device for Doppler ultrasound (Doppler vascular laptop, model DV 610, with 10 MHz frequency). A mercury manometer and appropriate cuffs for measurement of brachial blood pressure and lower limbs were used. The ABI is defined as the ratio between the highest systolic blood pressure of the ankle (posterior tibial or pediosa) and higher systolic pressure of the arm (right or left) (30). ABI was calculated for each leg as the ratio between the average of two measures of pressure on each limb. The cutoff point for diagnosis of peripheral arterial disease (PAD) was $ABI \leq 0.90$ or ≥ 1.40 (30).

All individuals were submitted to ABPM in a normal working day. We used the equipment Spacelabs 90207 (Spacelabs, Redmond, WA). Readings were obtained automatically at intervals of 15 minutes during the day and 20 minutes on the night of 24 hours throughout the period studied. Patients with less than 6 and 18 measures during the night and the day periods respectively were excluded from further analysis (23). Based on the results of ABPM, the mean 24-hour systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressures were calculated for each patient. We calculated three different parameters of systolic pressure variability: the standard deviation of mean (SD), coefficient of variability ($CV = SD / \text{mean pressure} \times 100\%$) and rate of change in SBP over time (time rate index) defined as the first derivative values of SBP by time. This index allows the calculation of the sum of the coefficients of angular measure and the measure was calculated using the following formula (21):

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

Where r is the rate of BP variability over time and N is the number of recordings.

Statistical Analyses

We established two groups for comparison: abnormal ABI if values ≤ 0.9 and / or ≥ 1.4 in any lower limb, or normal ABI if the values were between 0.91 and 1.39. Categorical and continuous variables were compared with Pearson's chi-square test and Student t test, respectively. Variables with non-normal distribution were compared with the Mann-Whitney test. Poisson regression models and multiple linear regression were used to evaluate the association between parameters of variability of 24-hour SBP and ABI. Age, 24-hour SBP and the presence of Diabetes mellitus were included in models. All values are presented as mean and standard deviation, with their confidence intervals of 95% (CI). Values of $P < 0.05$ were considered significant.

The areas under (AUC) the Receiver-operating characteristic curve (ROC) of different 24-hour SPB variability indices were calculated to compare the performance of these parameters in the prediction of abnormal ABI (31).

Data were analyzed using the program Statistical Package for Social Science (SPSS version 14.0, II, USA).

RESULTS

In total 482 patients were evaluated but 425 (88% of whole sample) were actually included in the analysis (57 patients were excluded because of lack of ABPM and / or ABI data). The characteristics of the population are described in Table 1. Abnormal ankle-brachial index ($ABI \leq 0.90$ and / or ≥ 1.4) was detected in 58 patients (13.6%). In the group with abnormal ABI, patients were older, had a higher average of 24-hour SBP and were diabetics in a higher proportion (Table 1).

Regarding the variability parameters, only the time rate index was statistically different between the groups (Table 1).

To assess the independent association between the time rate index and abnormal ABI, Poisson regression models and multiple linear regression (considering the right and left leg) were constructed. The association proved to be independent of age (Table 2 - model 1). When the 24-hour SBP and the diagnosis of diabetes mellitus (Table 2 – model 2) were added to the model statistical, the statistical significance was lost, but a trend to association was maintained. The multiple linear regression model showed an independent association between the time-rate index and the ABI considering the right and left legs (Table 3).

Table 4 shows the different AUC values. The best diagnostic accuracy for ABI was obtained through the time index rate (AUC = 0.60, 95% CI: 0.51 – 0.68, P = 0.02).

DISCUSSION

The results of this study indicate that approximately 14% of hypertensive patients assessed in a hypertension clinic have altered ABI, and among the parameters of variability (standard deviation, coefficient of variability and the time rate index) only the rate of change in SBP over time derived from computerized analysis of the ABPM was significantly associated with this indicator of vascular disease. This association remained statistically significant regardless of other confounding factors such as age, 24-hour SBP and presence of diabetes. The analysis of the AUC showed that the rate of change of systolic pressure over time was the measurement of variability with the best performance to predict an abnormal ABI.

Transverse and longitudinal studies have shown that blood pressure variability correlates with target organ damage, regardless of the absolute values of blood pressure (15-22). The time rate index is a measurement of variability of BP derived from the rate of change of ambulatory blood pressure over time which could better reflect the real pressure variation over 24 hours when compared to parameters based on the standard deviation of the averages (21). Zakopoulos and some colleagues demonstrated, in a cross-sectional study with 539 individuals, an independent association between the time rate index and the thickness of the carotid artery measured by ultrasound, opening the prospect for using this variable measured by ABPM as a prognostic indicator (21). This was the only measure of the variability that was associated with the increase of carotid thickness. Therefore, the sum of the angular coefficients is perhaps the most accurate method to identify the effects of pressure variation on the endothelium.

These findings can be explained by the association between the process of atherosclerosis and the hemodynamic changes that lead to vascular endothelial injury. In an experimental study, Cheng and some colleagues studied the effect of blood flow changes in the morphology of atherosclerotic lesions (12). These authors demonstrated, in an experimental model of rats, that the phenotype of endothelial injury is directly caused by the changes in blood flow. Plaques with a vulnerable

aspect were present mainly in areas of low shear strength of, while in areas of turbulent flow the plaques seemed stable. In areas of laminar flow there was no endothelial injury. Interpreting these findings, Richter and Edelman stated that rather than the absolute BP value (high or less) in the shear stress, it is the variation that alters the endothelial biology, ie the change in vascular flow (13). Therefore, parameters of pressure variation could be related to the risk of damage to a target organ in hypertension. Such findings have been demonstrated in studies using invasive measurement of blood pressure (14,15), but the challenge to incorporate measurements of variability in daily clinical practice still remains.

In this study the ABI was measured for identification of vascular damage. This parameter has been useful in the diagnosis of peripheral arterial disease and it is recognized as an independent marker of cardiovascular risk (28). Values ≤ 0.90 at rest are recognized as the cutoff for diagnosis of PAD (28). Values ≥ 1.4 are also associated with atherosclerotic disease and PAD (28). Different longitudinal studies have demonstrated that the severity of PAD in the lower limbs correlates with the risk of acute myocardial infarction, stroke and death from vascular causes (30-37). Thus, the ABI is characterized by being a good marker of atherosclerotic disease, simple, of easy implementation, and cost-effective, and is being increasingly incorporated into the daily practice in risk stratification of hypertensive patients.

The cross sectional design of our study stands out as its main limitation, it is impossible, with this research, to ascertain the real cause-effect relationship of the association between the index of variability time rate and ABI.

In conclusion, the variability of systolic blood pressure derived from the Ambulatory blood pressure monitoring by time - the time rate index - was the only measurement of variability of systolic blood pressure associated with an abnormal ankle-brachial index. These results suggest that increased blood pressure variability may be an independent risk factor for target organ damage and cardiovascular events in hypertensive patients. Thus, not only the mean arterial pressure, but also its variation over the time should be considered for cardiovascular risk stratification. This way of assessing the variability of blood pressure should be better investigated in prospective studies.

Table 1 : Distribution of selected characteristics in the whole sample and by the presence of an abnormal ABI

	Total sample (n=425)	Abnormal ABI* (n=58)	Normal ABI (n=367)	P**
Age (years)	57.4±12.1	63.6±10.6	56.4±12.0	<0.001
Male	131 (30.8%)	21 (36.2%)	110 (30%)	0.34
Body mass index (kg/m ²)	30.8±5.8	29.7±5.5	30.9±5.9	0.12
White	280 (65.9%)	34 (58.6%)	246 (67%)	0.21
Alcohol abuse (> 30 g/day)	35 (8.2%)	6 (10.3%)	29 (7.9%)	0.53
Current Smoking	111 (26.1%)	16 (27.6%)	95 (25.9%)	0.44
(Years at school)				0.005
≤ 4 years	124 (29.2%)	26 (44.8%)	98 (26.7%)	
> 4 years	301 (70.8%)	32 (55.2%)	269 (73.3%)	
Diabetes mellitus	94 (22.1%)	20 (34.5%)	74 (20.2%)	0.01
Duration of hypertension (years)				0.01
≤ 10 years	212 (49.9%)	191 (53.5%)	21 (36.2%)	
> 10 years	203 (47.8%)	166 (46.5%)	37 (63.8%)	
Cardiovascular disease	119 (28%)	19 (32.8%)	100 (27.2%)	0.38
Office SBP (mmHg)	152.4±25.9	156.9±28.8	151.7±25.5	0.16
Office DBP (mmHg)	88.7±14.8	85.6±14.7	89.2±14.8	0.08
24-hour SBP (mmHg)	136.8±17.3	141.0±18.0	136.2±17.1	0.04
24-hour DBP (mmHg)	80.9±12.5	78.8±12.9	81.3±12.5	0.13
Use of antihypertensive	316 (74.4%)	45 (77.6%)	271 (73.8%)	0.54
N° antihypertensive (P25%-75%)	1 (1-1)	2 (1-3)	2 (0-3)	0.19
Time Rate SBP index (mmHg/min)	0.476±0.124	0.516±0.146	0.469±0.119	0.007
SD SBP (mmHg)	12.7±3.8	13.2±4.7	12.6±3.7	0.26
CV SBP (%)	9.3±2.7	9.3±2.6	9.3±2.9	0.91

*Abnormal ABI: ≤ 0.90 or ≥ 1.4

** For the comparison between participants with and without abnormal ABI

SD: standard deviation

CV: coefficient of variability

Table 2: Association of time rate index with abnormal ABI in Poisson regression models

Model 1	RR (95% CI)	P
Time Rate (mmHg/min)	6.88 (1.12-42.15)	0.04
Age (years)	1.04 (1.02-1.07)	<0.001
Model 2	RR (95% CI)	P
Time Rate (mmHg/min)	4.04 (0.51-31.51)	0.18
Age (years)	1.04 (1.02-1.07)	<0.001
24-hour SBP (mmHg)	1.01 (0.99-1.02)	0.41
Diabetes mellitus	1.52 (0.92-2.50)	0.10

Table 3: Association between index Time Rate and abnormal ABI in multiple linear regression model

	Beta	S.E.	P
RLL			
Time Rate SBP (mmHg/min)	-0.15	0.06	0.003
24-hour SBP (mmHg)	-0.09	< 0.001	0.09
Age (years)	-0.11	0.001	0.02
Diabetes Mellitus	0.02	0.15	0.62
LLL			
Time Rate SBP (mmHg/min)	-0.13	0.05	0.01
24-hour SBP (mmHg)	-0.05	< 0.001	0.28
Age (years)	-0.12	< 0.001	0.01
Diabetes Mellitus	0.01	0.01	0.82

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

Table 4: Area under the curve (AUC) of the different measurements of variability to predict an abnormal ABI

	AUC	CI 95%	P
CV SBP	0.52	0.43 - 0.60	0.70
SD SBP	0.53	0,44 - 0,61	0.48
Time Rate SBP	0.60	0.51 - 0.68	0.02

REFERENCES

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
2. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension*. 2000;36:894–900.
3. Khatrar RS, Swales JD, Banfield A, Dore C, Senior R, Lahiri A. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation*. 1999;100:1071-76.
4. Perloff O, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA*. 1983;249:2792–98.
5. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999;282: 539–46.
6. McGrath BP. Ambulatory blood pressure monitoring. *MJA*. 2002;176:588-92.
7. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement in Predicting Mortality - The Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2005;46:156-61.
8. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory Blood Pressure and 10-Year Risk of Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality: The Ohasama Study. *Hypertension*. 2005;45:240-5.
9. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory Blood Pressure and Mortality - A Population-Based Study. *Hypertension*. 2005;45:499-504.
10. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic Value of Ambulatory Blood-Pressure Recordings in Patients with Treated Hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:2407-15.
11. De Keulenaer GW, Chappell DC, Ishizaka N, Nerem RM, Alexander RW, Griending KK. Oscillatory and Steady Laminar Shear Stress Differentially Affect Human Endothelial Redox State: Role of a Superoxide-Producing NADH Oxidase. *Circ Res*. 1998;82:1094-101.

12. Cheng C, Tempel D, van Haperen R, van der Baan A, Grosveld F, Daemen MJAP, et al. Atherosclerotic Lesion Size and Vulnerability Are Determined by Patterns of Fluid Shear Stress. *Circulation*. 2006;113:2744-53.
13. Richter Y, Edelman ER. Cardiology Is Flow. *Circulation* 2006;113:2679-82.
14. Mancia G, Parati G, Castiglioni P, Tordi R, Tortorici E, Glavina F, et al. Daily Life Blood Pressure Changes Are Steeper in Hypertensive Than in Normotensive Subjects. *Hypertension*. 2003;42:277-82.
15. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-h blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993;11(10):1133–37.
16. Gómez-Angelats E, La Sierra A, Sierrra C, Parati G, Mancia G, Coca A. Blood Pressure Variability and Silent Cerebral Damage in Essential Hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:696-700.
17. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20:154–61.
18. Sander D, Kukla C, Klingelhöfer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation*. 2000;102:1536–41.
19. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama Study. *Hypertension*. 2000;36:901–6.
20. Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, et al. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiovascular Events in Elderly Patients with Hypertension. *Hypertens Res*. 2005; 28: 1–7.
21. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, et al. Time Rate of Blood Pressure Variation is Associated with Increased Common Carotid Artery Intima-Media Thickness. *Hypertension*. 2005;45:505-12.
22. Moreira LB, Wittke E, Cicherelo FT ; Moreira, C ; Piccon R ; Fuchs SC, et al. Inverse association between ankle-brachial index and blood pressure variability estimated by the rate of systolic blood pressure variation derived from 24-hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM). In: World Congress of Cardiology, 2008. *Circulation*, 2008; 118:70-70.

23. IV Guidelines for use of Ambulatory Blood Pressure Monitoring II and Guidelines for use of home blood pressure monitoring. *Arq Bras Cardiol.* 2005, 85 (Suppl II):1-18.
24. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion J, Mancia G et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2003; 21:821–48.
25. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Robert Fagard R, Germano G, et al. 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.
26. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, Vol 31, Suppl 1, Jan 2008.
27. Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo S, Fuchs SC, et al. Alcoholic beverage consumption and associated factors in Porto Alegre, a southern Brazilian city: a population-based survey. *J Stud Alcohol* 1996; 57:253-9.
28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003; 42:1206–52.
29. Brazilian Society of Hypertension. V Brazilian Guidelines on Hypertension. *Rev Bras Hipertens.* 2006;13(4):256-312.
30. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007; 45(Suppl S):S5-67.
31. Zou KH, O'Malley J, Mauri L. Receiver-Operating Characteristic Analysis for Evaluating Diagnostic Tests and Predictive Models. *Circulation.* 2007;115:654-7.
32. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(2):197-208.
33. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-Arm Index as a Marker of Atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 1993;88:837-45.

34. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality: The Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109:733-39.
35. Newman AB, Tyrrell KS, Kuller L. Mortality over Four Years in SHEP Participants with a Low Ankle-Arm Index. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(12):1472-78.
36. Van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, Iglesias del Sol A, Van der Kuip DAM, Witteman JCM. Predictive Value of Noninvasive Measures of Atherosclerosis for Incident Myocardial Infarction: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2004;109:1089-94.
37. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PWF. The Ankle-Brachial Index in the Elderly and Risk of Stroke, Coronary Disease, and Death: The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2003;163:1939-42.
38. Abbott RD, Rodriguez BL, Petrovitch H, Yano K, Schatz IJ, Popper JS, et al. Ankle-brachial blood pressure in elderly men and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:973-78.
39. Leng GC, Fowkes FGR, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ*. 1996;313:1440-44.

6 ARTIGO EM PORTUGUÊS

Associação entre diferentes parâmetros de variabilidade da pressão sistólica fornecidos pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e o índice tornozelo-braquial

E.I. Wittke^{1,2}, S.C. Fuchs^{1,3}, L.B. Moreira^{1,2}, E. Ferlin¹, F.T. Cicherelo¹, J.L. Neyeloff¹, C.M. Moreira¹, A. Marcadenti¹, F.D. Fuchs^{1,2}, M. Gus^{1,2}.

¹ *Serviço de Cardiologia, Unidade de Hipertensão, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil*

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

³ *Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil*

Endereço para correspondência:

Dr. Miguel Gus,

Serviço de Cardiologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

CEP: 90.035-903, Porto Alegre-RS

Fone/FAX: + 5551-2101 8420

E-mail: mgus@terra.com.br

Resumo

Introdução: Tem sido demonstrada uma associação entre a variabilidade da pressão arterial avaliada por diferentes índices e lesão em órgão-alvo, independentemente dos valores de pressão arterial. O índice tornozelo-braquial (ITB) é útil no diagnóstico de doença arterial oclusiva periférica, sendo reconhecido como marcador de aterosclerose sistêmica.

Objetivo: Avaliar a associação entre três diferentes métodos de estimar a variabilidade da pressão arterial sistólica (taxa de variação da pressão no tempo - índice “time-rate”, coeficiente de variabilidade, desvio padrão das médias da pressão arterial sistólica de 24 horas) e o índice tornozelo-braquial (ITB).

Métodos: Em um estudo transversal, pacientes atendidos no ambulatório de hipertensão realizaram medida de ITB e Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial de 24 horas (MAPA). Três parâmetros de variabilidade foram avaliados: o índice “time-rate” definido como a primeira derivada da pressão arterial sistólica em relação ao tempo; desvio padrão (DP) das médias da pressão arterial sistólica (PAS) de 24 horas e coeficiente de variabilidade ($CV=DP/média\ pressórica \times 100\%$). O ITB aferido por doppler foi obtido pela razão entre a maior pressão arterial sistólica do tornozelo ou pediosa e a maior pressão sistólica dos braços. O ponto de corte para o diagnóstico de doença arterial periférica foi $ITB \leq 0,90$ ou $\geq 1,40$.

Resultados: A análise incluiu 425 pacientes: 69,2% eram do sexo feminino, com idade média de 57 ± 12 anos, 26,1% eram tabagistas e 22,1% tinham diabetes mellitus. ITB alterado foi detectado em 58 pacientes (13,6%). Para os grupos ITB normal e anormal o índice “time-rate”, DP das médias e CV foram: $0,469 \pm 0,119$ mmHg/min e $0,516 \pm 0,146$ mmHg/min ($p=0,007$); $12,6 \pm 3,7$ mmHg e $13,2 \pm 4,7$ mmHg ($p=0,26$); $9,3 \pm 2,9\%$ e $9,3 \pm 2,6\%$ ($p=0,91$), respectivamente. No modelo de regressão logística, o “time-rate” foi associado com ITB, independentemente da idade (RR=6,9; 95% IC= 1,1-42,1; $P=0,04$). Em modelo de regressão linear múltipla demonstrou-se uma associação independente da idade, PAS de 24 horas e presença de diabetes mellitus.

Conclusão: A variabilidade da pressão arterial sistólica derivada da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial no tempo – o índice “time-rate” – foi o único parâmetro de variabilidade da pressão arterial sistólica associado com índice tornozelo-braquial e pode ser utilizado na estratificação de risco em hipertensos.

Este parâmetro de variabilidade obtido por método não invasivo deve ser melhor investigado em estudos prospectivos .

Palavras-Chave: hipertensão, monitorização ambulatorial da pressão arterial, índice tornozelo-braquial

INTRODUÇÃO

Hipertensão arterial é fator de risco maior para a ocorrência de doença cardiovascular (1), sendo as medidas pressóricas obtidas a partir da monitorização ambulatorial de 24 horas (MAPA) mais fortemente associadas com dano hipertensivo em órgão-alvo e pior prognóstico cardiovascular quando comparadas as medidas obtidas em consultório (2-10).

A ocorrência da aterosclerose está correlacionada com fatores hemodinâmicos (11). O “Shear stress” ou estresse de cisalhamento, que representa a força exercida pelo fluxo sanguíneo sobre o endotélio, parece ter um papel crítico no desenvolvimento da disfunção endotelial e da aterosclerose (12,13). Por essa razão, as conseqüências adversas da hipertensão no sistema cardiovascular podem depender não somente da pressão arterial (PA) média de 24h, mas também da magnitude da sua variabilidade (14-22).

Mancia e colaboradores relataram que pacientes hipertensos comparados com normotensos apresentam mudanças mais acentuadas da PA batimento a batimento, documentado pela monitorização intrarterial da PA (14). Este fato pode ter importantes conseqüências, pois estudos experimentais têm sugerido que a velocidade das mudanças da PA pode causar maior estresse na parede arterial e, dessa forma, mais facilmente desencadear a cascata de eventos resultando em dano vascular (12). A variabilidade da PA pode ser considerada um marcador que reflete processo aterosclerótico difuso, levando ao aumento da espessura da parede arterial, mas também pode representar um estímulo direto e independente para lesão em órgão-alvo (14-22).

Embora a avaliação precisa da variabilidade da PA somente seja possível com registro invasivo batimento a batimento (14,15), o desenvolvimento da MAPA oferece a possibilidade de avaliação da variabilidade pressórica de forma não invasiva (16). A variabilidade avaliada através da MAPA tem sido estudada a partir de diferentes parâmetros, tais como: o desvio padrão das médias pressóricas (17-19), o coeficiente de variabilidade (20) e, mais recentemente, um índice de variação no tempo denominado índice “time-rate” (21,22). Apesar do crescente interesse na utilização desses parâmetros para avaliação do prognóstico cardiovascular (17-22) permanecem dúvidas a respeito da real associação, independentemente das médias

pressóricas ou outros fatores de confusão, entre parâmetros de variabilidade obtidos pela MAPA e dano cardiovascular. Por esta razão, diferentes diretrizes não recomendam para descrição de laudos a inclusão sobre dados de variabilidade (23-25)

O presente estudo tem como objetivo avaliar, em pacientes hipertensos, a possível associação entre os diferentes parâmetros de variabilidade (taxa de variação da pressão arterial no tempo - índice "time-rate", desvio padrão das médias pressóricas e coeficiente de variabilidade) e o índice tornozelo braquial (ITB), considerado um marcador de lesão aterosclerótica macrovascular de fácil aferição dentro do contexto do atendimento de hipertensos.

MÉTODOS

Este estudo transversal foi conduzido no Ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre, RS, Brasil). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição e todos os pacientes assinaram termo de consentimento informado para participação.

A amostra foi selecionada a partir de seleção consecutiva de pacientes encaminhados ao ambulatório de hipertensão do HCPA que foram avaliados para participar do Estudo MONITOR (Ensaio Clínico Randomizado de eficácia da Monitorização Residencial da Pressão Arterial e lesões em órgão-alvo). Foram incluídos entre maio de 2006 e novembro de 2008, indivíduos que preenchessem os seguintes critérios de inclusão: (1) história de hipertensão e com idades entre 18 e 80 anos (2) ausência de história ou evidência clínica de complicações graves relacionadas à hipertensão nos últimos 6 meses (doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca descompensada, doença cerebrovascular, insuficiência renal grave) (3) nenhum sinal ou evidência laboratorial de hipertensão arterial secundária; (4) concordância em participar do estudo e capacidade de fornecer o consentimento livre e informado. (5) ausência de situações que impossibilitassem avaliar ITB (amputação de membro inferior ou úlcera de estase).

Na avaliação clínica inicial todos os pacientes foram submetidos à extensa coleta de dados onde foram incluídos dados clínicos e demográficos. Os pacientes com história de angioplastia coronária ou revascularização cirúrgica,

endarterectomia carotídea, infarto agudo do miocárdio, angina, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório foram considerados portadores de doença cardiovascular. A prevalência de doença arterial oclusiva periférica (DAOP) foi definida como presença de claudicação intermitente ou uma história de cirurgia vascular (bypass arterial), angioplastia ou amputação de membro inferior. Diabetes mellitus foi definido como glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl ou uso de medicamentos antidiabéticos (26). Foram igualmente incluídas questões relativas à educação (anos na escola) e estilo de vida (tabagismo e consumo de álcool) (27).

Para a obtenção da pressão classificatória, a PA de consultório foi aferida com esfigmomanômetro aneróide (média de 6 medidas em 3 consultas), de acordo com diretrizes (28, 29). Pacientes com pressão controlada, dano em órgão-alvo estabelecido ou hipertensão arterial severa ($\geq 180/110$ mmHg) foram classificados na primeira consulta. A hipertensão foi diagnosticada pela média $\geq 140/90$ mm Hg ou uso de medicação antihipertensiva.

Durante a primeira consulta de avaliação o ITB foi medido de acordo com o protocolo padrão (30) por médicos treinados usando um aparelho de ultrassom Doppler (Doppler vascular portátil, modelo DV 610, com 10 MHz de frequência). Um manômetro de mercúrio e manguitos adequados para medida da pressão arterial braquial e para membros inferiores foram usados. O ITB é definido como a razão entre a maior pressão arterial sistólica do tornozelo (tibial posterior ou pediosa) e a maior pressão sistólica do braço (direito ou esquerdo) (30). Foi calculado para cada membro inferior como a razão entre a média de duas medidas da pressão em cada extremidade. O ponto de corte para o diagnóstico de doença arterial periférica foi ITB $\leq 0,90$ ou $\geq 1,40$ (30).

Todos os indivíduos foram submetidos à MAPA num dia útil normal. Foram utilizados equipamentos Spacelabs 90207 (Spacelabs; Redmond, WA). Leituras foram obtidas automaticamente em intervalos de 15 minutos durante o dia e 20 minutos na noite ao longo de todo o período de 24 horas estudado. Foram excluídos da análise posterior pacientes com menos de 6 medidas noturnas e/ou 18 diurnas (23). Com base nos resultados da MAPA, os valores médios de 24 horas da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram calculados para cada paciente. Foram calculados três diferentes parâmetros de variabilidade da pressão sistólica: o desvio padrão das médias (DP), o coeficiente de variabilidade ($CV=DP/média$

pressória X100%) e a taxa de variação da PAS no tempo (índice “time-rate”) definida como a primeira derivada dos valores da PAS pelo tempo. Este índice permite o cálculo do somatório dos coeficientes angulares de medida à medida e foi calculado através da seguinte fórmula (21):

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

Onde r é a taxa de variação da pressão arterial no tempo e N é o número de medidas realizadas.

Análise Estatística

Foram estabelecidos dois grupos de comparação: ITB alterado, se valores $\leq 0,9$ e/ou $\geq 1,4$ em qualquer membro inferior ou ITB normal se os valores estivessem entre 0,91 e 1,39. Variáveis categóricas e contínuas foram comparadas com os testes Qui-quadrado de Pearson e t de Student, respectivamente. As variáveis com distribuição não normal foram comparadas com o teste de Mann-Whitney. Modelos de regressão de Poisson e linear múltipla foram utilizados para avaliar a associação entre parâmetros de variabilidade da PAS de 24 horas e ITB. Idade, PAS de 24 horas e presença de diabetes mellitus foram incluídas nos modelos. Todos os valores são apresentados como média e desvio padrão, com os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC). Valores de $P < 0,05$ foram considerados significativos.

As áreas (AUC) sob a curva ROC (“Receiver-operating characteristic”) dos diferentes índices de variabilidade da PAS de 24 horas foram calculadas para comparação sobre o desempenho desses parâmetros na predição de ITB alterado (31).

Os dados foram analisados utilizando-se o programa “Statistical Package for Social Science” (SPSS versão 14,0, II, E.U.A.)

RESULTADOS

Avaliou-se 482 pacientes, dos quais 425 (88%) foram efetivamente incluídos na análise (57 pacientes foram excluídos por falta de dados de MAPA e/ou ITB). As características da população estão descritas na tabela 1. Índice tornozelo-braquial anormal (ITB $\leq 0,90$ e/ou $\geq 1,4$) foi detectado em 58 pacientes (13,6%). No grupo

com ITB alterado, os pacientes eram mais idosos, apresentavam valores médios de PAS de 24 horas mais elevados e eram diabéticos em sua maior proporção (tabela 1).

Entre os parâmetros de variabilidade, somente o índice “time-rate” teve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (Tabela 1).

Para avaliar a associação, independente de variáveis de confusão, entre o índice “time-rate” e ITB alterado, modelos de Poisson e regressão linear múltipla foram elaborados. A associação mostrou-se independente da idade (tabela 2 – modelo 1). Adicionando-se ao modelo de regressão de Poisson, a PA sistólica da MAPA e o diagnóstico de diabetes mellitus (tabela 2 - modelo 2) perdeu-se a significância estatística, mas manteve-se a tendência de associação, a qual foi confirmada com o modelo de regressão linear múltipla (tabela 3).

A tabela 4 mostra os valores calculados das AUC dos diferentes parâmetros de variabilidade. A melhor acurácia diagnóstica para ITB foi obtida através do índice “time-rate” (AUC= 0,60; IC 95%: 0,51 – 0,68, P=0,02).

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo indicam que aproximadamente 14% dos hipertensos avaliados em ambulatório de hipertensão possuem um ITB alterado e dentre os parâmetros de variabilidade (desvio padrão, coeficiente de variabilidade e índice “time-rate”) somente a taxa de variação da PAS no tempo derivada da análise computadorizada da MAPA foi significativamente associada a este indicador de doença vascular. Esta associação manteve significância estatística independentemente de outros fatores confusão tais como idade, pressão sistólica e presença de diabetes mellitus. A análise da AUC demonstra que o índice de variação da pressão sistólica no tempo foi o parâmetro de variabilidade com melhor desempenho para predizer um ITB alterado.

Estudos transversais e longitudinais têm demonstrado que a variabilidade da pressão arterial correlaciona-se com lesão em órgão-alvo, independentemente dos valores absolutos da pressão arterial (15-22). O índice “time-rate” constitui uma medida da variabilidade da PA derivada da taxa de variação da pressão arterial ambulatorial no tempo a qual poderia refletir melhor a real variação pressórica ao longo das 24 horas quando comparada a parâmetros baseados no desvio padrão

das médias (21). Zakopoulos e colaboradores demonstraram em estudo transversal com 539 indivíduos uma associação independente entre o índice “time-rate” e a espessura da carótida aferida por ecografia, abrindo a perspectiva para utilização dessa variável aferida pela MAPA como indicador prognóstico (21). Este foi o único parâmetro de variabilidade a associar-se com o aumento de espessura carotídea. Portanto, o somatório dos coeficientes angulares correspondentes à variação pressórica no tempo, talvez seja o método mais acurado para identificar os reflexos da variação pressórica sobre o endotélio.

Esses achados podem ser explicados pela associação entre o processo de aterosclerose e as alterações hemodinâmicas vasculares que levam à lesão endotelial. Em estudo experimental, Cheng e colaboradores estudaram o efeito da variação do fluxo sanguíneo na morfologia das lesões ateroscleróticas (12). Estes autores demonstraram, em modelo experimental de ratos, que o fenótipo das lesões endoteliais depende diretamente das modificações geradas no fluxo sanguíneo. Placas de aspecto vulnerável estavam presentes principalmente em áreas de força de cisalhamento baixa, enquanto que nas áreas de fluxo turbulento as placas eram estáveis. Em áreas de fluxo laminar não havia lesão endotelial. Interpretando tais achados, Richter e Edelman colocam que, mais do que os valores absolutos (elevados ou diminuídos) no estresse de cisalhamento, o que modificaria a biologia endotelial seria a sua variação, ou seja, a variação no fluxo vascular (13). Portanto, parâmetros de variação pressórica poderiam estar relacionados ao risco de dano em órgão-alvo em hipertensos. Tais achados já foram demonstrados em estudos utilizando medida invasiva de pressão arterial (14,15), mas permanece o desafio de incorporar medidas de variabilidade com maior facilidade de aferição na prática clínica diária.

Para identificação de dano vascular foi aferido no presente estudo o ITB. Este parâmetro tem sido útil no diagnóstico da doença arterial periférica, sendo reconhecido como marcador independente de risco cardiovascular (30). Valores $\leq 0,90$ em repouso são reconhecidos como o ponto de corte para o diagnóstico de DAOP (30). Valores $\geq 1,4$ também estão associados com doença aterosclerótica e DAOP (30). Diferentes estudos longitudinais demonstraram que a severidade da DAOP em membros inferiores correlaciona-se com o risco de infarto agudo do miocárdico, acidente vascular cerebral e morte de causa vascular (32-39). Dessa forma, o ITB caracteriza-se por ser um bom marcador de doença aterosclerótica, um

método simples, de fácil execução e custo-efetivo, que está sendo cada vez mais incorporado à prática diária na estratificação de risco em pacientes hipertensos.

O desenho transversal do nosso estudo destaca-se como a sua principal limitação, pois impossibilita, com a presente investigação estabelecer-se a real relação de causa-efeito entre a associação do índice de variabilidade “time-rate” e ITB.

Em conclusão, a variabilidade da pressão arterial sistólica derivada da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial pelo tempo - o índice “time-rate” - foi o único parâmetro de variabilidade da pressão arterial sistólica associada com índice tornozelo-braquial. Estes resultados sugerem que o aumento da variabilidade da pressão arterial pode ser um fator de risco independente para dano em órgão-alvo e eventos cardiovasculares em pacientes hipertensos. Dessa forma, não apenas a pressão arterial média, mas também a sua variabilidade pode ser considerada para o a estratificação do risco cardiovascular. Esta forma de avaliação da variabilidade de pressão arterial deve ser melhor investigada em estudos prospectivos.

Tabela 1 : Distribuição das características selecionadas em toda amostra e pela presença do ITB alterado

	Amostra total (n=425)	ITB alterado* (n=58)	ITB normal (n=367)	P**
Idade (anos)	57,4±12,1	63,6±10,6	56,4±12,0	<0,001
Homens	131 (30,8%)	21 (36,2%)	110 (30%)	0,34
IMC (Kg/m ²)	30,8±5,8	29,7±5,5	30,9±5,9	0,12
Branços	280 (65,9%)	34 (58,6%)	246 (67%)	0,21
Consumo de álcool (> 30 g/dia)	35 (8,2%)	6 (10,3%)	29 (7,9%)	0,53
Tabagismo ativo	111 (26,1%)	16 (27,6%)	95 (25,9%)	0,44
Anos de estudo				0,005
≤ 4 anos	124 (29,2%)	26 (44,8%)	98 (26,7%)	
> 4 anos	301 (70,8%)	32 (55,2%)	269 (73,3%)	
Diabetes Mellitus	94 (22,1%)	20 (34,5%)	74 (20,2%)	0,01
Tempo de hipertensão (anos)				0,01
≤ 10 anos	212 (49,9%)	191 (53,5%)	21 (36,2%)	
> 10 anos	203 (47,8%)	166 (46,5%)	37 (63,8%)	
Doença cardiovascular	119 (28%)	19 (32,8%)	100 (27,2%)	0,38
PAS consultório (mmHg)	152,4±25,9	156,9±28,8	151,7±25,5	0,16
PAD consultório (mmHg)	88,7±14,8	85,6±14,7	89,2±14,8	0,08
PAS 24-horas (mmHg)	136,8±17,3	141,0±18,0	136,2±17,1	0,04
PAD 24-horas (mmHg)	80,9±12,5	78,8±12,9	81,3±12,5	0,13
Uso de antihipertensivo	316 (74,4%)	45 (77,6%)	271 (73,8%)	0,54
Nº antihipertensivos (P25%-75%)	1 (1-1)	2 (1-3)	2 (0-3)	0,19
"Time-Rate" PAS (mmHg/min)	0,476±0,124	0,516± 0,146	0,469±0,119	0,007
DP PAS (mmHg)	12,7±3,8	13,2±4,7	12,6±3,7	0,26
CV PAS (%)	9,3±2,7	9,3±2,6	9,3±2,9	0,91

* ITB alterado: ≤ 0,90 e/ou ≥ 1,4

** Para comparação entre participantes com e sem ITB alterado

DP: desvio padrão

CV: coeficiente de variabilidade

Tabela 2: Associação do índice “time-rate” com ITB alterado em modelos de Regressão de Poisson

Modelo 1	RR (95% CI)	P
“Time-Rate” (mmHg/min)	6.88 (1.12-42.15)	0.04
Idade (anos)	1.04 (1.02-1.07)	<0.001
Modelo 2	RR (95% CI)	P
“Time-Rate” (mmHg/min)	4.04 (0.51-31.51)	0.18
Idade (anos)	1.04 (1.02-1.07)	<0.001
PAS 24-horas (mmHg)	1.01 (0.99-1.02)	0.41
Diabetes Mellitus	1.52 (0.92-2.50)	0.10

Tabela 3: Associação entre Índice “Time-Rate” e ITB alterado em modelo de Regressão Linear Múltipla

	Beta	S.E.	P
MID			
“Time-Rate” PAS (mmHg/min)	-0.15	0.06	0.003
PAS 24-horas (mmHg)	-0.09	< 0.001	0.09
Idade (anos)	-0.11	0.001	0.02
Diabetes Mellitus	-0.02	0.15	0.62
MIE			
“Time-Rate” PAS (mmHg/min)	-0.13	0.05	0.01
PAS 24-horas (mmHg)	-0.05	< 0.001	0.28
Idade (anos)	-0.12	< 0.001	0.01
Diabetes Mellitus	-0.01	0.01	0.82
* MID: membro inferior direito	*MIE: Membro inferior esquerdo		

Tabela 4: Área sob a curva (AUC) para os diferentes parâmetros de variabilidade predizer ITB alterado

	AUC	CI 95%	P
CV PAS	0.52	0.43 - 0.60	0.70
DP PAS	0.53	0,44 - 0,61	0.48
“Time-Rate” PAS	0.60	0.51 - 0.68	0.02

REFERÊNCIAS

1. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
2. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension*. 2000;36:894–900.
3. Khatrar RS, Swales JD, Banfield A, Dore C, Senior R, Lahiri A. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation*. 1999;100:1071-76.
4. Perloff O, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA*. 1983;249:2792–8.
5. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999;282: 539–46.
6. McGrath BP. Ambulatory blood pressure monitoring. *MJA*. 2002;176:588-92.
7. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement in Predicting Mortality - The Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2005;46:156-61.
8. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory Blood Pressure and 10-Year Risk of Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality: The Ohasama Study. *Hypertension*. 2005;45:240-5.
9. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory Blood Pressure and Mortality - A Population-Based Study. *Hypertension*. 2005;45:499-504.
10. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic Value of Ambulatory Blood-Pressure Recordings in Patients with Treated Hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:2407-15.
11. De Keulenaer GW, Chappell DC, Ishizaka N, Nerem RM, Alexander RW, Griending KK. Oscillatory and Steady Laminar Shear Stress Differentially Affect Human Endothelial Redox State: Role of a Superoxide-Producing NADH Oxidase. *Circ Res*. 1998;82:1094-101.

12. Cheng C, Tempel D, van Haperen R, van der Baan A, Grosveld F, Daemen MJAP, et al. Atherosclerotic Lesion Size and Vulnerability Are Determined by Patterns of Fluid Shear Stress. *Circulation*. 2006;113:2744-53.
13. Richter Y, Edelman ER. Cardiology Is Flow. *Circulation* 2006;113:2679-82.
14. Mancia G, Parati G, Castiglioni P, Tordi R, Tortorici E, Glavina F, et al. Daily Life Blood Pressure Changes Are Steeper in Hypertensive Than in Normotensive Subjects. *Hypertension*. 2003;42:277-82.
15. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-h blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993;11(10):1133–37.
16. Gómez-Angelats E, La Sierra A, Sierra C, Parati G, Mancia G, Coca A. Blood Pressure Variability and Silent Cerebral Damage in Essential Hypertension. *Am J Hypertens* 2004;17:696-700.
17. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Rapicetta C, Reboldi G. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiac and Cerebrovascular Complications in Hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20:154–61.
18. Sander D, Kukla C, Klingelhöfer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation*. 2000;102:1536–41.
19. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama Study. *Hypertension*. 2000;36:901–6.
20. Eto M, Toba K, Akishita M, Kozaki K, Watanabe T, Kim S, et al. Impact of Blood Pressure Variability on Cardiovascular Events in Elderly Patients with Hypertension. *Hypertens Res*. 2005; 28: 1–7.
21. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, Papamichael C, Spengos K, Manios E, et al. Time Rate of Blood Pressure Variation is Associated with Increased Common Carotid Artery Intima-Media Thickness. *Hypertension*. 2005;45:505-12.
22. Moreira LB, Wittke E, Cicherelo FT; Moreira, C; Piccon R, Fuchs SC, et al. Associação inversa entre índice tornozelo-braquial e variabilidade da pressão arterial estimada pela taxa de variação da pressão arterial sistólica obtidos a partir da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA). In: Congresso Mundial de Cardiologia, 2008. *Circulation*, 2008; 118:70-70.

23. IV Diretriz para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e II Diretriz para uso da Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(Suppl II):1-18.
24. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion J, Mancia G et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2003; 21:821–48.
25. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Robert Fagard R, Germano G, et al. 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.
26. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, Vol 31, Suppl 1, Jan 2008.
27. Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo S, Fuchs SC, et al. Alcoholic beverage consumption and associated factors in Porto Alegre, a southern Brazilian city: a population-based survey. *J Stud Alcohol* 1996; 57:253-9.
28. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003; 42:1206–52.
29. Sociedade Brasileira de Hipertensão. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens.* 2006;13(4):256-312.
30. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007; 45(Suppl S):S5-67.
31. Zou KH, O'Malley J, Mauri L. Receiver-Operating Characteristic Analysis for Evaluating Diagnostic Tests and Predictive Models. *Circulation.* 2007;115:654-7.
32. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(2):197-208.
33. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-Arm Index as a Marker of Atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 1993;88:837-45.

34. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, et al. Relationship of High and Low Ankle Brachial Index to All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality: The Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109:733-39.
35. Newman AB, Tyrrell KS, Kuller L. Mortality over Four Years in SHEP Participants with a Low Ankle-Arm Index. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(12):1472-78.
36. Van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, Iglesias del Sol A, Van der Kuip DAM, Witteman JCM. Predictive Value of Noninvasive Measures of Atherosclerosis for Incident Myocardial Infarction: The Rotterdam Study. *Circulation*. 2004;109:1089-94.
37. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PWF. The Ankle-Brachial Index in the Elderly and Risk of Stroke, Coronary Disease, and Death: The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2003;163:1939-42.
38. Abbott RD, Rodriguez BL, Petrovitch H, Yano K, Schatz IJ, Popper JS, et al. Ankle-brachial blood pressure in elderly men and the risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:973-78.
39. Leng GC, Fowkes FGR, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ*. 1996;313:1440-44.

ANEXOS

ANEXO A

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

ENSAIO CLINICO RANDOMIZADO: ESTUDO MONITOR

TERMO DE CONSENTIMENTO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

O Senhor (a) concorda em participar?

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

Participante

Data: __/__/200__

Pesquisador

ANEXO B

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

FICHA DE AFERIÇÃO DO ÍNDICE TORNOZELO BRANQUIAL

1. Número |__|__|__|

2. Data |__|__| / |__|__| / 2008

3. Nome do entrevistado:

Medidas no braço:

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

Medidas na perna direita:

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

Medidas na perna esquerda:

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

15. Aferidor: _____ |__|__|