

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**HIPERTENSÃO ARTERIAL E LESÃO EM ÓRGÃO-ALVO: AVALIAÇÃO ATRAVÉS DO
ESTREITAMENTO ARTERIOLAR NA RETINA UTILIZANDO MÉTODO
MICRODENSITOMÉTRICO**

MARCELO KRIEGER MAESTRI

Orientador: Prof. Dr. Flávio Danni Fuchs

Co-orientadora: Prof^a. Dra. Sandra Costa Fuchs

TESE DE DOUTORADO

2005

M186h **Maestri, Marcelo Krieger**

Hipertensão arterial e lesão em órgão-alvo: avaliação através do estreitamento arteriolar na retina utilizando método microdensitométrico / Marcelo Krieger Maestri ; orient. Flávio Danni Fuchs ; co-orient. Sandra Costa Fuchs. – 2005.

157 f. : il. color. e p&b

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2005.

1. Hipertensão 2. Estenose das carótidas 3. Retina 4. Densitometria 5. Hipertensão ocular I. Fuchs, Flávio Danni II. Fuchs, Sandra Costa III. Título.

NLM: WG 340

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

AGRADECIMENTOS

Com toda a certeza, eles não cabem em uma página apenas. Precisaria de muitas delas para expressar a mais justa e sincera gratidão para com todas as pessoas que, a seu tempo, constituíram uma equipe e ajudaram a elaborar esse trabalho. Elas estarão presentes, nas tantas páginas a seguir, nas entrelinhas. Todas podem ser consideradas co-autoras pois, avisada ou desavisadamente, voluntária ou involuntariamente, consciente ou inconscientemente, obrigada ou desobrigadamente, deixaram sua marca. Professores, colegas, funcionários, residentes, acadêmicos, estagiários, pacientes, familiares. Muitos tornaram-se verdadeiros amigos, ao cabo do longo processo, desde o primeiro rascunho desse projeto até esta edição final. A lista é muito extensa.

Alguns, cuja paixão por pesquisa e ciência é altamente contagiante, merecem destaque especial:

Prof. Flávio Danni Fuchs

Prof. J. Melamed

Prof^a. Sandra Costa Fuchs

Outros também foram fundamentais: Guido Rosito, Miguel Gus, Gerson Nunes, Wilson Moreira, Leila Moreira, Antonio Pinotti, Helena Pakter, Elton Ferlin.

Tudo graças à admirável compreensão e paciência da Tatiana, João Pedro, Helena e Ana, minha adorada família.

Sintam-se homenageados também aqueles que não foram citados, mas que reconheçam sua parcela de ajuda em alguma das diversas etapas dessa tese.

Todos foram, de alguma maneira, parte desse trabalho. Todos estamos de parabéns.

ÍNDICE

1.INTRODUÇÃO.....	6
2.REVISÃO DA LITERATURA.....	9
2.1 Hipertensão Arterial Sistêmica.....	9
2.2 Alterações vasculares fundoscópicas na hipertensão arterial sistêmica.....	13
2.2.1 Retinopatia hipertensiva.....	15
2.2.2 Associações entre retinopatia hipertensiva e HAS.....	24
2.2.3 Técnicas de avaliação fundoscópica na hipertensão arterial: concordância e eficácia.....	38
2.3 Microalbuminúria na hipertensão arterial sistêmica.....	44
2.4 Índice de massa ventricular e hipertrofia ventricular esquerda na hipertensão arterial sistêmica.....	49
2.5 Monitorização ambulatorial da pressão arterial na hipertensão arterial sistêmica.....	52
3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
4. QUADRO CONCEITUAL.....	75
5. OBJETIVOS.....	77
4.1 Objetivo Geral.....	77
4.2 Objetivos Específicos.....	77
6. PRIMEIRO ARTIGO	
6.1 Versão em Inglês.....	78
6.2 Versão em Português.....	95
7. SEGUNDO ARTIGO	
7.1 Versão em Inglês.....	112
7.2 Versão em Português.....	133

ABREVIATURAS

ARIC: The Atherosclerosis Risk in Communities Study

CHS: Cardiovascular Health Study

ECG: eletrocardiograma

ECO: ecocardiografia

EUA: excreção urinária de albumina

HAS: hipertensão arterial sistêmica

HVE: hipertrofia ventricular esquerda

IMVE: índice de massa ventricular esquerda

JNC 7: sétimo relatório do “Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure”

KW: Keith, Wagener e Barker (classificação de)

LIFE: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study

LOA: lesão em órgão-alvo

MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial

MVE: massa ventricular esquerda

OMS: Organização Mundial da Saúde

PAM: pressão arterial média

PD: pressão diastólica

PS: pressão sistólica

RAV: razão arteriolo-venular

1. INTRODUÇÃO

A observação criteriosa de anormalidades hipertensivas da vascularização da retina pode proporcionar informações importantes a respeito da doença vascular nos pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS)¹⁻¹¹. Essa concepção é resultado de estudos que associaram a retinopatia hipertensiva a valores de pressão arterial^{1,12-21}, lesão de órgãos-alvo (LOA)^{19,22-36}, fatores de risco cardiovascular^{5,37-39} e a morbi-mortalidade cardiovascular^{1,40-43}. Recentemente, entre as anormalidades fundoscópicas, o estreitamento arteriolar tem se destacado, em estudos populacionais, por suas associações com risco de hipertensão arterial^{44,45}, risco de acidente vascular cerebral⁴⁶, risco de doença coronariana^{47,48}, risco de diabetes melitus⁴⁹, insuficiência cardíaca⁵⁰, e mortalidade cardiovascular^{51,52}, além de outros eventos⁵³⁻⁵⁵. Tais conclusões podem ser, em parte, reflexo de um paralelismo de modificações patológicas nos outros órgãos-alvo da hipertensão como coração, rins e cérebro, decorrentes da severidade e duração da doença hipertensiva^{3,22-26,40,56-58}.

Os protocolos internacionais para o manejo da HAS reforçam a utilidade das anormalidades fundoscópicas da retinopatia hipertensiva como critério para estratificação de risco cardiovascular de pacientes com hipertensão arterial, na medida em que as incorporam em suas diretrizes ao lado de outros fatores de risco consolidados, como hipertrofia ventricular esquerda (HVE), nefropatia ou acidentes vasculares encefálicos⁵⁹⁻⁶¹. A avaliação dessas complicações, além das rotineiras verificações de níveis pressóricos, fundoscopia, eletrocardiograma, creatinina e proteinúria⁵⁹⁻⁶¹, pode ser complementada através de exames cardiovasculares extensivos^{27,60,61} e testes mais apurados de função renal^{27,62-64}. Entre esses, destacam-se a ecocardiografia (ECO), para detectar HVE, monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) e microalbuminúria. Indicados em situações específicas^{60-62,65}, os resultados desses testes tem adicionado risco de morbi-mortalidade cardiovascular ao paciente hipertenso, algumas vezes independente da pressão arterial^{27,28,66-85}. LOA detectado através

desses métodos podem obter melhores associações com a retinopatia hipertensiva^{27,28,30,32-34,77,86,87}.

Os resultados de estudos sobre associações entre retinopatia hipertensiva, LOA e HAS apresentam alguma inconstância^{5,14,19,24,26,27,52,55,56,88-93} desafiando e reduzindo a utilidade da fundoscopia na avaliação clínica do paciente hipertenso^{7,10,11,19,92}. Vários motivos podem influenciar a multiplicidade desses resultados. Estudos sobre a retinopatia hipertensiva tem sido influenciados por seleção polarizada de hipertensos, ora incluindo muitos pacientes com hipertensão arterial grave e, portanto, anormalidades vasculares retinianas mais numerosas e importantes^{1,43,89}, ora analisando apenas hipertensos leves^{91,92}. Outros incluem apenas hipertensos com fatores de risco cardiovascular definidos^{23,24,28,43,48,90}. Em muitas investigações, mesmo ensaios clínicos⁷, a retinopatia não era um dos objetivos fundamentais^{1,7,12,22,25,27,29,32,33,35,36,87,88}. Na maioria dos trabalhos que almejavam identificar associações entre retinopatia hipertensiva e comprometimento sistêmico^{1,4,7,12,18,21-56,81,86,90,91,93} a aferição dos níveis pressóricos fora realizada em somente uma, duas ou no máximo 3 medidas, afastando-se das orientações atuais que preconizam 6 medidas de pressão arterial⁵⁹⁻⁶¹. Investigações que reproduzem as condições clínicas habituais da avaliação e acompanhamento de hipertensos, observaram associações fracas ou inexistentes entre anormalidades fundoscópicas e dano em outros órgãos-alvo^{19,88,92}. A retinopatia é consistentemente associada a valores de pressão arterial^{1,9,18-22,37-55} mas a sua associação com outras complicações da hipertensão arterial parece ser de menor magnitude^{7,10,15,19,22-36,46,47,70,81,90-92}.

O método empregado na avaliação da retinopatia hipertensiva, principalmente do estreitamento arteriolar, é considerado um dos fatores mais determinantes nos resultados de sua associação com outros eventos cardiovasculares^{10,11,94}. A oftalmoscopia direta é o método mais tradicional e simples de realizar a fundoscopia, mas muito questionada por sua subjetividade e grande variabilidade^{10,11,94,95} principalmente em relação ao estreitamento

arteriolar⁹⁵. Mesmo com baixa reprodutibilidade, foi utilizada em pesquisas recentes^{31,48} e segue recomendada para a prática médica^{11,48}. A padronização da fundoscopia poderia otimizar as associações da retinopatia hipertensiva. Maior reprodutibilidade tem sido obtida através de retinografia analógica (diapositivo), sendo considerada mais sensível que a oftalmoscopia direta para detectar estreitamento arteriolar ou outras manifestações da retinopatia hipertensiva^{10,36,77,94} porque aumenta suas prevalências^{10,18,21,30,32}. Entretanto, faltam estudos que verifiquem sensibilidade e especificidade da retinografia comparativamente a oftalmoscopia direta na avaliação da retinopatia hipertensiva¹¹.

Métodos informatizados de avaliação do estreitamento arteriolar, através de retinografias digitalizadas, apresentam as mais altas concordâncias, e foram utilizados em pesquisas populacionais, mostrando forte associação com níveis pressóricos^{9,94,96,97} mas resultados conflitantes com outros fatores de risco ou eventos cardiovasculares^{52,55}. Em nosso meio, desenvolveu-se método original para detecção de estreitamento arteriolar, informatizado e semi-automático. Sua aplicação, baseada em retinografias de indivíduos com hipertensão arterial oriundos de ambulatório especializado em HAS, também mostrou elevada concordância⁹⁸.

A utilização de método microdensitométrico para analisar associação entre estreitamento arteriolar, HAS e LOA em contexto clínico-hospitalar ainda é inexistente, assim como seu desempenho comparativamente a oftalmoscopia direta e retinografia analógica. Conhecer os reflexos da aplicação desse método, de maior reprodutibilidade, na avaliação de pacientes com hipertensão arterial, motivou o desenvolvimento dessa tese.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Hipertensão Arterial Sistêmica

A pressão arterial normal é aquela capaz de proporcionar adequada perfusão tecidual de todos os órgãos nas diferentes condições funcionais do organismo. É determinada pela volemia, débito cardíaco e resistência vascular periférica. O sistema nervoso autônomo e mecanismos de auto-regulação arterial protegem o organismo de súbitos e eventuais aumentos da pressão arterial⁹⁹.

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é caracterizada por valores pressóricos arteriais constantemente elevados, determinando sobrecarga circulatória crônica, que provoca alterações degenerativas vasculares e do miocárdio, favorecendo a ocorrência de eventos cardiovasculares⁹⁹. Quanto maior o aumento da pressão arterial sangüínea, maior o risco de desenvolver lesões de órgãos-alvo (LOA), ou seja, doença cardiovascular e suas complicações como acidentes vasculares do encéfalo, cardiopatia isquêmica, hipertrofia ventricular esquerda, retinopatia, nefropatia e outros^{59-61,99,100}.

A HAS fora reconhecida como quadro clínico distinto, após a introdução do esfigmomanômetro de Riva-Rocci, no final do século XIX^{101,102}. Mais de 100 anos se passaram, e autoridades e comitês internacionais ainda discutem os níveis anormais de pressão arterial¹⁰⁰, que modificam, em parte, a cada novo relatório^{59-61,103-105}.

A definição corrente de HAS determina como elevados os valores de pressão arterial que incrementam os riscos e pioram o prognóstico de eventos cardiovasculares⁶⁰. Outra definição considera HAS como os valores de pressão sangüínea arterial sobre a qual o tratamento tem mostrado redução do risco de doença cardiovascular observado em estudos de intervenção⁵⁹. A demonstração de associação contínua e exponencial entre pressão arterial

diastólica e risco para doença isquêmica do coração e do cérebro ficou mais evidente, principalmente em estudos de coorte, ao redor de 90 mmHg de pressão diastólica. Na mesma linha de investigação, ao lado do benefício propiciado, em estudos de intervenção, pelo tratamento de pacientes com pressão arterial sistólica elevada isolada, os valores de pressão arterial sistólica situaram-se entre 140 e 160 mmHg⁵⁹⁻⁶⁰.

No fim de 2002, foi publicada aquela que pode ser considerada como evidência definitiva sobre a associação entre pressão arterial e risco cardiovascular. Foram avaliados 61 grandes estudos de coorte, com 1 milhão de indivíduos sob risco (12,7 milhões de pessoas-ano), que apresentaram uma incidência de 56.000 mortes por evento cardiovascular. Essa análise confirmou que a associação entre pressão arterial e risco cardiovascular é contínua e exponencial, e inicia a partir de 115 mmHg de pressão sistólica e 75 mmHg de diastólica, valores esses ainda mais baixos do que os atualmente considerados para o diagnóstico de hipertensão arterial. Na figura 1 a seguir, se observa que o risco absoluto varia por faixa etária. Assim, indivíduos mais idosos, mesmo que sob risco relativo menos intenso (inclinação das retas), têm repercussão absoluta decorrente da elevação da pressão arterial de muito maior magnitude, pois partem de risco basal acentuadamente maior¹⁰⁶.

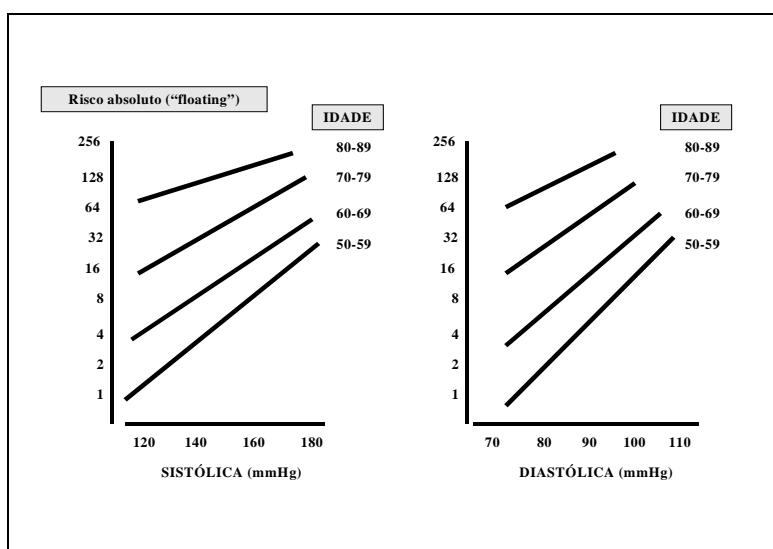


Figura 1. Pressão arterial usual e risco absoluto para acidente vascular cerebral; a expressão “floating” corresponde ao aumento na incidência absoluta por mudança de faixa etária ou aumento da pressão arterial a partir do risco basal de qualquer população. A associação entre pressão arterial usual e cardiopatia isquêmica é similar (adaptada de Lewington e col.¹⁰⁶).

A classificação mais recente adotada pelo sétimo relatório do “Joint National Committee”⁶⁰ (JNC 7) pode ser observada no quadro 1.

Quadro 1. Classificação da pressão arterial em adultos maiores de 18 anos*

Classificação#	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Normal	< 120	< 80
Pré-hipertensão	120 – 139	80 – 89
Hipertensão estágio 1	140 – 159	90 – 99
Hipertensão estágio 2	≥ 160	≥ 100

* reproduzido com base na classificação do JNC 7, 2003⁶⁰

o valor mais alto de sistólica ou diastólica estabelece o estágio

A HAS tem alta prevalência em praticamente todos os países. No Brasil, sua prevalência oscila entre 12,5%¹⁰⁷ a 40%¹⁰⁸. Nos Estados Unidos da América, mais de 62 milhões de norte-americanos são acometidos pela HAS¹⁰⁴.

Além dos valores pressóricos, a avaliação do paciente hipertenso deve levar em consideração a presença de outros fatores de risco cardiovascular ou lesão em órgãos-alvo (LOA), que influenciam na decisão de iniciar um tratamento mais ou menos rigoroso^{59,60} conforme pode ser observado nos quadros 2 e 3 a seguir:

Quadro 2. Fatores prognósticos*

<i>Fatores de risco para doenças cardiovasculares</i>	
Valores de pressão arterial (graus 1-3)	
Homens > 55 anos; mulheres > 65 anos	
Fumo, colesterol	
História familiar de doença cardiovascular em parentes de 1º grau < 50 anos	
Obesidade, sedentarismo	
<i>Lesão em órgãos-alvo (LOA)</i>	
Hipertrofia ventricular esquerda (HVE)	
Microalbuminúria (20-300 mg/dia)	
Retinopatia hipertensiva grau III ou IV	
Placa aterosclerótica	
<i>Condições clínicas associadas (CCA):</i>	
Diabete Melito	
Doença cardiovascular: AVC, ictus, isquemia coronariana, angina, ICC	
Doença renal: albuminúria > 300 mg/dia	
Creatinina em mulheres > 1,4 mg/dl	
Creatinina em homens > 1,5 mg/dl	
Doença vasculares periférica	

*adaptada de WHO / ISH Guidelines, 2003⁵⁹

Quadro 3. Estratificação de risco para prognóstico*

Fatores de risco grau 3**	HAS grau 1**	HAS grau 2**	HAS
a) ausentes	baixo	médio	alto
b) 1 - 2	médio	médio	alto
c) 3 ou mais, LOA,CCA	alto	alto	alto

* adaptada de WHO / ISH Guidelines, 2003⁵⁹. As categorias de risco aumentam a incidência de eventos cardiovasculares fatais ou não-fatais em pacientes hipertensos acompanhados por 10 anos: 1.Risco baixo: menos de 15%; 2. Risco médio: 15-20%; 3. Risco alto: maior que 20%

** HAS grau 1: PS 140-159/ PD 90-99; grau 2: PS 160-179/ PD 100-109; grau 3: PS>180/PD>110

Como se observa nos quadros 2 e 3, o exame fundoscópico destaca-se como procedimento capaz de estratificar o risco de um paciente hipertenso, ao lado de hipertrofia ventricular esquerda e proteinúria. Neste ponto, as orientações da Organização Mundial da

Saúde⁵⁹ e do Joint National Committee⁶⁰, aceitam o conceito que, há muitos anos e em inúmeros estudos, conferem às anormalidades fundoscópicas associação com gravidade de hipertensão, auxiliando a avaliação do paciente hipertenso^{1,10,11,40,41,46}.

2.2 Alterações vasculares fundoscópicas na hipertensão arterial sistêmica

A primeira descrição de anormalidades fundoscópicas associadas à doença hipertensiva foi realizada por Liebreich em 1859. Em pacientes com hipertensão arterial maligna e doença renal grave, percebera repetidamente, através da oftalmoscopia direta, a presença de hemorragias e exsudatos de retina, denominando esse quadro de “retinite albuminúrica”¹⁰⁹.

Progressivamente, ainda no final do século XIX, outras anormalidades fundoscópicas foram associadas à hipertensão benigna, como estreitamento arteriolar¹¹⁰, aumento de reflexo dorsal e cruzamentos arteriovenosos alterados¹¹¹. O conjunto dessas alterações recebera diversos nomes nos primórdios do século XX. Os termos “retinopatia angioespástica”^{1,112} e “neuroretinopatia hipertensiva”¹¹³ destacaram-se até 1940. O uso corrente reduziu esse último para “retinopatia hipertensiva”, termo utilizado atualmente para expressar qualquer tipo de manifestação fundoscópica de HAS¹¹⁴.

Embora a designação “retinopatia hipertensiva” seja aplicada às anormalidades hipertensivas fundoscópicas como um todo, é possível separá-la em três entidades distintas^{114,115}:

- a) retinopatia hipertensiva;
- b) coroidopatia hipertensiva;
- c) neuropatia óptica hipertensiva.

Por não serem tema principal dessa tese, apenas alguns comentários serão expostos sobre coroidopatia e neuropatia óptica hipertensivas.

A coroidopatia hipertensiva, usualmente concomitante à retinopatia, é uma alteração mais rara e ocorre em hipertensão grave, maligna ou crise hipertensiva, principalmente em pacientes jovens. Geralmente está associada com doença renal, toxemia gravídica, escleroderma e outras doenças do colágeno. As manifestações oftalmoscópicas da coroidopatia hipertensiva são as manchas de Elschnig e as estrias de Siegrist^{115,116}. As manchas de Elschnig podem ser agudas e crônicas. Na fase aguda, há necrose fibrinóide da coriocapilar que provoca um pequeno descolamento seroso focal, originando uma lesão amarelada arredondada. A lesão crônica é uma pequena cicatriz pigmentada inespecífica que surge após a absorção do líquido¹¹⁵. As estrias ou linhas de Siegrist, muito mais raras, são focos de hipertrofia do epitélio pigmentado da retina, acompanhando, como um “colar-de-contas”, parte do trajeto de uma artéria da coróide envolvida em um processo esclerótico de rápida evolução¹¹⁶. As disparidades patológicas entre retina e coróide são alvo de diversas teorias^{115,116}. A coróide possui uma árvore vascular de curso curto, com poucas ramificações que rapidamente originam a coriocapilar, de padrão lobulado e endotélio fenestrado. Não possui auto-regulação, estando sob controle simpático. A retina, por outro lado, apresenta vascularização de longo curso terminal, auto-regulada, sem influência simpática e endotélio não-fenestrado¹¹⁶. Dessa forma, alguns autores sugerem que na fase aguda da HAS grave, predominariam as alterações da coróide porque o mecanismo auto-regulatório inicialmente protege a vascularização da retina. Na HAS crônica, predominariam as anormalidades retinianas¹¹⁵.

A neuropatia óptica hipertensiva, ou papiledema, é caracterizada pela presença de edema de disco óptico associado à HAS acelerada ou maligna^{114,115}. Com fisiopatogenia ainda incerta, pode ser resultante tanto de efeito mecânico quanto isquêmico das arteríolas danificadas que suprem o disco óptico, permitindo vazamento e edema. A hipertensão

intracraniana da encefalopatia hipertensiva, prejudicando o fluxo axoplásmico do nervo óptico por efeito mecânico, seria uma causa menos comum para o papiledema em pacientes hipertensos graves, mas sempre deve ser considerada^{114,117}. Atualmente, o edema de disco óptico não é essencial para o diagnóstico de HAS acelerada, e a sua presença não mais confere um pior prognóstico, sendo similar à presença de hemorragias e exsudatos^{43,118}.

2.2.1 Retinopatia hipertensiva

A retinopatia hipertensiva caracteriza-se pelo conjunto de anormalidades mais frequentes observadas ao exame fundoscópico do paciente hipertenso, que surgem em 4 etapas distintas de fisiopatogenia¹¹⁷: 1. fase vasoconstritiva; 2. fase exsudativa; 3. fase de esclerose; 4. fase de complicações da esclerose.

Na fase vasoconstritiva, um abrupto aumento da pressão sangüínea causa aumento do tônus vascular (hipertônus) retiniano através da auto-regulação. Se a pressão sangüínea permanece elevada, o tônus vascular aumenta ainda mais reduzindo o calibre arteriolar, levando a oclusões parciais ou totais. Na evolução, há dano vascular endotelial (necrose) com infiltração plasmática da parede vascular, e desestruturação subsequente da camada muscular lisa (necrose fibronóide) e pericitos. Neste ponto, perde-se o tônus vascular das arteríolas pré-capilares que dilatam, com transmissão da pressão elevada à rede capilar^{114,117,119}.

Na fase exsudativa, o dano da parede vascular provoca quebra da barreira hemato-retiniana. Há, então, redução da perfusão local e vazamento de plasma e elementos figurados do sangue para a retina. A manifestação clínica desses fenômenos é a presença de exsudatos duros, algodonosos e hemorragias. Essa fase é mais comum na HAS grave, acelerada ou maligna^{114,117,119}.

A fase de esclerose ocorre após um período de tempo com aumento persistente e não acentuado da pressão arterial. As alterações histo-patológicas de arterioloesclerose desenvolvem-se lenta e gradualmente, caracterizadas por hiperplasia das camadas íntima e média, e degeneração hialina, produzindo espessamento da parede vascular. Clinicamente, manifestam-se através de reflexo arteriolar dorsal aumentado, irregularidade e redução do calibre arteriolar e cruzamentos arteriolo-venulares anormais. As complicações incluem a formação de microaneurismas, oclusão de veias ou artérias da retina (centrais ou ramos) e formação de membrana epi-retiniana¹¹⁷.

Nem sempre ocorrem todas as fases, que podem estar em ordem diversa ou mesmo superponíveis¹¹⁷. Leischman pondera que na HAS leve ou moderada, em um mesmo momento e em distintas partes da mesma arteríola, essa cadeia de eventos hipertônus-hiperplasia-fibrose poderia estar em diferentes etapas, resultando em uma arteríola hiperplásica com uma coluna sangüínea estreita e calibre variável ou irregular, com aumento do reflexo luminoso e mascaramento das vênulas nos cruzamentos. Entretanto, na HAS maligna não haveria tempo para a fibrose ocorrer e a hiperplasia evoluiria para a necrose arteriolar aguda¹¹⁹.

Assim, torna-se importante categorizar as anormalidades da retina, observadas na fundoscopia, de acordo com seus mecanismos fisiopatológicos hipertensivos ou arterioloescleróticos^{2,6,115,117}.

Esquemáticamente, as alterações fundoscópicas da HAS explicadas com base na constrição arteriolar são:

- estreitamento arteriolar;
- irregularidade do calibre;
- hemorragias;
- exsudatos duros e algodonosos;
- edema de disco óptico.

As transformações arterioloescleróticas, decorrentes do espessamento da parede vascular, são representadas por:

- modificações do reflexo arteriolar;
- alterações dos cruzamentos arteriovenosos;
- aumento da tortuosidade vascular, principalmente na área macular.

O estreitamento arteriolar generalizado e a irregularidade do calibre também podem ser, segundo alguns autores, manifestações de arterioloesclerose. No primeiro caso, a esclerose é difusa, enquanto no último, uma esclerose focal ocasiona o fenômeno observado, ambas apresentando reflexo dorsal arteriolar aumentado. Nas situações em que o estreitamento generalizado ou a irregularidade do calibre por espasmos focais são hipertensivos, o reflexo arteriolar está normal ou reduzido^{120,121}. Na prática, a separação entre esses fenômenos arterioloescleróticos e hipertensivos nem sempre é tão simples.

Modificações observadas na retinopatia hipertensiva são influenciadas pela duração e gravidade da HAS assim como a idade do paciente^{18,19,120}. As anormalidades arterioloescleróticas indicariam a duração da doença hipertensiva, e as alterações hipertensivas indicariam a sua gravidade^{3,18,20,56}.

As anormalidades da retinopatia hipertensiva tem prevalência muito variável, dependendo do contexto clínico, do método utilizado para sua detecção, da gravidade da HAS e da faixa etária dos pacientes estudados. Em investigações de base populacional, observou-se uma prevalência de menos de 1%, em indivíduos do estudo "Framingham"¹²² e "Göteborg"¹⁵ através da oftalmoscopia direta, até 19% no estudo "Blue Mountain", através de retinografias²¹. Em ambientes clínico-hospitalares, a prevalência de fundoscopia alterada em hipertensos é bem maior, acima de 30%^{19,34} até próximo de 85%^{7,36,89,123}. Em pacientes com crise hipertensiva, a prevalência de hemorragias e exsudatos pode atingir até 21%, e edema de disco óptico, até 6,4%⁸⁹. Frequentemente, modificações vasculares retinianas atribuídas à hipertensão são

descritas em pessoas normotensas^{2,14,18} como hemorragias ou exsudatos em 6% e estreitamento arteriolar em até 11% dos indivíduos, conforme dados do “Beaver Dam Eye Study”¹⁸. Pacientes hipertensos com diabetes melito apresentam significativo aumento de anormalidades vasculares da retina⁴⁰. Tal incremento pode ocorrer na ausência ou presença de retinopatia diabética. No primeiro caso, o dano microvascular do diabetes facilita a manifestação de anormalidades hipertensivas da retina. No segundo caso, por serem em boa parte similares às hipertensivas, as anormalidades primárias da retinopatia diabética se sobrepõe aumentando ou mesmo confundindo o diagnóstico de retinopatia hipertensiva.

A seguir, descrevem-se mais detalhadamente as anormalidades da retinopatia hipertensiva.

Estreitamento Arteriolar

O estreitamento arteriolar é considerado como uma anormalidade essencial na retinopatia hipertensiva⁶. É determinado pela largura, ou diâmetro, da coluna de sangue visível na arteríola, que pode estar reduzida por vasoconstrição ou aumento da espessura de sua parede vascular⁵⁷. Pode ser focal ou generalizado. Hayreh e col. demonstraram que o calibre arteriolar, avaliado por angiografia fluorescente, permanece inalterado na hipertensão induzida experimentalmente em macacos, mesmo quando francamente reduzido através do oftalmoscópio. O espessamento agudo da parede arteriolar explicaria essa ilusão¹²⁴.

O estreitamento focal é uma constrição localizada e simétrica das arteríolas. O diâmetro aparece abrupta e regularmente reduzido em determinado ponto. A visualização de estreitamentos focais parece ser mais fácil e segura do que a estimativa para a determinação de estreitamento generalizado na oftalmoscopia direta^{13,57}. Com prevalências a partir de 6,1%^{15,95}, a constrição localizada é observada com maior freqüência em indivíduos com pressão diastólica acima de 110 mmHg, chegando até 58% dos indivíduos com sistólica maior que 190mmHg⁴¹. Essa alta prevalência destacou o estreitamento focal como o melhor sinal

para discriminar pressão arterial sistólica no estudo de Göteborg⁴¹. Entre os participantes do estudo ARIC, utilizando retinografia, quase 15% apresentavam estreitamento focal, subindo para mais de 20% somente entre os hipertensos⁴⁶. A gravidade e quantidade das constrições pode estar relacionada com a rapidez do desenvolvimento ou exacerbação da HAS. Com a redução da pressão arteriolar após a instituição do tratamento, as constrições focais podem desaparecer¹²⁵.

O estreitamento generalizado compromete difusamente a rede arteriolar, de forma aguda ou crônica, dependendo do tempo de estabelecimento e da magnitude dos níveis da pressão arterial. Scheie acreditava que o estreitamento arteriolar era a modificação mais precoce e proporcional ao grau de elevação dos níveis pressóricos. Mínimos estreitamentos dos vasos arteriais seriam mais visíveis após a 1a. e 2a. bifurcações².

Classicamente, determina-se a presença de estreitamento arteriolar difuso estabelecendo-se uma razão entre o diâmetro das colunas sanguíneas arteriolar e venular (razão arteriolo-venular: RAV) comparando-a com a razão mínima considerada normal de 2/3. Para tanto, através do oftalmoscópio direto, o examinador seleciona vasos comparáveis de mesma ordem, ou seja, pares arterio-venosos observados após o mesmo número de bifurcações e no mesmo quadrante do fundo de olho^{125,126}. A determinação da RAV ficou mais facilitada com a utilização da retinografia. Nessa técnica, instrumentos de medida, como retículos, régua ou compasso, permitem a obtenção milimétrica ou micrométrica da RAV¹²⁷. Na última década, a digitalização de retinografias propiciou a introdução de novas técnicas informatizadas^{10,98}. A RAV aferida através desse método é muito mais reproduzível^{10,11,94,98,127}.

Muitos trabalhos sobre fundoscopia e hipertensão arterial utilizaram a RAV menor que 2/3 como uma medida de estreitamento arteriolar^{3,4,7,13,19,40-42,57,92,128}, mesmo que outros autores já tivessem alertado sobre sua pouca confiabilidade e inexistência de dados suficientes para embasar tais valores como alterados⁹³. Em muitos casos de aparente redução da RAV, a

redução não seria decorrente da diminuição do diâmetro arteriolar mas, sim devido à distensão ou ingurgitamento venular¹²⁶. A prevalência de estreitamento arteriolar varia de 10,2% com oftalmoscopia direta¹⁵ a 82%, com retinografia⁷. Em hipertensos com diastólica maior que 120 mmHg, a presença de estreitamento generalizado pode chegar até 95%⁴⁰.

Reflexo dorsal arteriolar

O reflexo dorsal arteriolar representa a proporção de luz refletida pela coluna sanguínea e pela parede vascular, dependendo da sua espessura. É considerado um dos sinais mais precoces de arterioesclerose^{17,117,129}. À medida que a esclerose aumenta a espessura da parede arteriolar, maior porção de luz é refletida, tornando o reflexo mais largo. Quando há igual proporção de luz branca refletida pela parede e cor vermelha da coluna sanguínea, pode originar-se um reflexo alaranjado ou cúpreo, denominando estas arteríolas como em "fio-de-cobre", descritas por Gunn em 1898¹¹¹. Nos casos em que a arterioesclerose está bem avançada, toda a luz é refletida pela parede espessada, impedindo a visualização da coluna sanguínea. Estas arteríolas são denominadas como "fio-de-prata"^{125,126}. O vaso parece estar ocluído mas, com poucas exceções, a patência vascular é confirmada pelo exame angiográfico da retina^{17,117,125}. Dahlof encontrou até 80% de pacientes com reflexo dorsal aumentado em um grupo de hipertensos⁷. Mas a ocorrência do reflexo como "fio-de-cobre" ou "fio-de-prata" é muito rara atualmente.

Tortuosidade

A tortuosidade dos vasos é observada em pacientes com arterioesclerose e também em alguns indivíduos normais, especialmente nos mais idosos. O grau de tortuosidade aumenta com a redução do calibre do vaso, particularmente dos vasos perimaculares. Tais alterações são secundárias ao espessamento hipertrófico das paredes vasculares. O valor limitado da tortuosidade vascular na arterioesclerose hipertensiva, com possível exceção à área macular, onde a tortuosidade das pequenas arteríolas pode refletir aumento da pressão arterial, restringiu sua utilização¹²⁵.

Cruzamentos Arteríolo-venulares

Alterações nos cruzamentos arteríolo-venulares (AV) foram descritas pela primeira vez por Marcus Gunn em 1898, sem receber maiores considerações¹¹¹. Décadas mais tarde, Salus redescobriu a sua importância¹⁴. Os cruzamentos AV podem ser descritos em categorias de anormalidade progressivamente mais acentuadas, observadas principalmente em hipertensos^{120,125}:

- a) cruzamento normal, onde percebe-se a vênula sob a arteríola;
- b) apagamento da vênula sob e adjacente à arteríola;
- c) apagamento e deflexão no curso da vênula (sinal de Salus);
- d) apagamento, deflexão acompanhada de redução bilateral do calibre da vênula adjacente à arteríola e modificação do trajeto venular (sinal de Gunn);
- e) represamento com dilatação (ou engurgitamento) da vênula previamente ao cruzamento (sinal de Bonnet).

Normalmente, nos cruzamentos, a adventícia é comum à arteríola e à vênula, e as paredes de ambos os vasos estão muito unidas, com a arteríola situada sobre a vênula em 90% dos casos. É possível observar a coluna sangüínea desses vasos distintamente, com seus diâmetros inalterados.

O desaparecimento ou apagamento da coluna sanguínea da vênula adjacente à arteríola é apenas uma ilusão criada pelo espessamento das paredes arteriolares^{125,126}. A modificação do comprimento e a maior rigidez arteriolar devido à esclerose é transmitida pela adventícia comum à vênula, que tem seu trajeto defletido. Além desse mecanismo, a esclerose associada à compressão produz estreitamento do lúmen venoso no cruzamento, provocando a sua dilatação ou represamento distal¹²⁹.

Alguns critérios devem ser observados para uma adequada avaliação dos cruzamentos AV. O cruzamento deve estar, no mínimo, um diâmetro de disco óptico distante de sua

margem, para evitar confusão com o tecido glial mais espessado, encontrado próximo ao disco, e que pode ocasionar algum grau de apagamento venular normal neste local¹²⁶.

Os cruzamentos AV anormais são uma característica da esclerose arteriolar, tanto involucional quanto decorrente de hipertensão crônica. Deve ser salientado que a arterioloesclerose que acompanha o envelhecimento é acelerada na HAS. Portanto, alguns indivíduos idosos normotensos apresentam anormalidades em alguns cruzamentos^{126,129,130}, como observado em até 4,6% dos participantes de um estudo populacional⁹⁴. Segundo Stokoe, os cruzamentos AV mais avançados, com apagamento e afinamento bilateral da vênula é que seriam mais freqüentes em hipertensos do que em normotensos abaixo ou acima de 50 anos¹³⁰. Em hipertensos, a prevalência de cruzamentos anormais pode variar entre 6,5%²⁰ a 8,4%⁹⁴.

Microaneurismas

São pequenos pontos vermelhos na retina, decorrentes de dilatações saculiformes da parede vascular, usualmente em arteríolas terminais e capilares. São difíceis de serem observados devido a seu pequeno tamanho. Na retinopatia hipertensiva ocorrem, particularmente, ao redor dos exsudatos algodonosos. São muito menos freqüentes que nos pacientes diabéticos, representando uma complicação da arterioloesclerose¹²⁵. São mais definidos através da angiografia fluorescente da retina. A causa dos mesmos não é certa, mas provavelmente aparecem em pontos de enfraquecimento da parede capilar^{17,125}. Em estudo populacional, de Wong e col., com indivíduos acima de 50 anos, através de retinografias, foi observado em mais de 3% dos participantes, ultrapassando 5% entre os hipertensos⁴⁶.

Hemorragias

As hemorragias retinianas resultam da necrose das paredes das arteríolas pré-capilares e dos capilares^{17,117}. As hemorragias associadas à hipertensão costumam ser superficiais, localizadas na camada das fibras nervosas, em forma de "chama-de-vela" na maioria das

vezes. Hemorragias profundas são arredondadas ou puntiformes, mas não são freqüentes na retinopatia hipertensiva^{17,125,126}.

A prevalência de hemorragias em hipertensos varia muito de acordo com a idade dos pacientes e gravidade da hipertensão. São observados em 0,5% até 11% dos indivíduos estudados^{20,21,46}. Mesmo em normotensos mais velhos é possível observar a presença de hemorragias em até 6% dos casos¹⁸.

Exsudatos Algodonosos

Os exsudatos algodonosos são áreas de isquemia focal, secundárias à oclusão de arteríolas e capilares. À oftalmoscopia aparecem como áreas branco-acinzentadas, opacas, arredondadas ou ovaladas, de contornos pouco definidos, localizadas superficialmente na retina (camada de fibras nervosas ou de células ganglionares), predominando na região adjacente às arcadas temporais e ao disco óptico. Geralmente são poucos em número e pequenos no tamanho, mas podem chegar a quase 1 milímetro de diâmetro. A aparência clínica deve-se ao acúmulo de componentes axoplásmicos e edema das fibras nervosas, diminuindo a transparência normal da retina. Portanto, não são exsudatos verdadeiros, e deveriam, segundo Hayreh, ter sua denominação alterada para "pontos" ou "manchas algodonosas"¹⁷. Surgem rapidamente e desaparecem ao longo de 3 a 8 semanas^{125,126,129}.

A patogênese da obliteração dos capilares envolvidos nos exsudatos algodonosos, além da oclusão simples da arteríola terminal, pode envolver outros mecanismos como edema compressivo paravascular, transudação serofibrinóide na parede capilar e dano endotelial por anóxia decorrente da oclusão da arteríola¹⁷.

Característicos de hipertensões graves ou aceleradas, Leischman observara que os exsudatos algodonosos eram freqüentes em situações com pressão diastólica igual ou maior

que 130 mmHg⁹³. Wong e col. observaram uma prevalência de exsudatos algodonos de quase 1,5%⁴⁶.

Exsudatos Duros

Os exsudatos duros lipídicos representam o vazamento de plasma a partir das arteríolas terminais e capilares que sofreram necrose. Indicam que a pressão de perfusão ultrapassou os limites fisiológicos de auto-regulação vascular da retina, provocando a quebra da barreira hemato-retiniana. O líquido acumula-se principalmente nas camadas internas e de fibras nervosas. Ao ser reabsorvido, deixa resíduos lipo-proteicos fagocitados por macrófagos, que aparecem isolados ou agrupados como pequenos pontos ou marcas maiores que 1 diâmetro de disco óptico, de limites bem precisos, branco-amarelados ou amarelos, quanto maior sua concentração de gordura^{17,125,126}. Aparecem mais lentamente que as manchas algodonosas e podem levar de semanas até mais de 1 ano para serem reabsorvidos^{125,126,129}.

A hipótese patogênica mais aceita é o fenômeno exsudativo descrito acima, consolidada com a demonstração de maior escape transcapilar de albumina marcada, relacionado com a pressão arterial em indivíduos com hipertensão essencial não tratados⁴⁰. Outra hipótese considera que os depósitos lipídicos seriam secundários à degeneração gordurosa de células gliais e neuronais, devido à isquemia, sendo então fagocitados¹⁷. A hipótese menos provável destaca a reabsorção de hemorragias retinianas, mas a maioria dos depósitos não está relacionada topograficamente às hemorragias¹¹⁹.

2.2.2 Associações entre retinopatia hipertensiva e HAS

Historicamente, acredita-se que alterações vasculares retinianas sejam concomitantes às modificações patológicas em outros órgãos-alvo como coração, rins e cérebro, decorrentes da gravidade e duração da doença hipertensiva^{3,22-26,40}. Uma comparação clínico-oftalmoscópica e anátomo-patológica renal demonstrou 86% de concordância para a presença

de esclerose vascular em 80 pacientes hipertensos que submeteram-se a simpatectomia²². Goto e col. observaram concomitância de mais de 80% na presença de espessamento hialóide entre arteríolas retinianas e intra-cerebrais. Entretanto, outras alterações patológicas, como degeneração fibrinóide, foram menos comuns nas arteríolas retinianas e também menos concordantes com as alterações das artérias cerebrais (16,7% a 51%). Resultados de concordância patológica pouco significativa ou mesmo nula foram obtidos por outros autores⁵⁸, incluindo a coorte de Keith, Wagener e Barker¹.

O estudo de Keith e col., em 1939, foi o principal ponto de partida para outras investigações que focaram primariamente a associação entre essas anormalidades da retina, repercussão em outros órgãos-alvo e gravidade de hipertensão¹. Até então, dispunha-se basicamente de exames clínicos para a avaliação da HAS, tendo a fundoscopia adquirido importância fundamental. A facilidade de observação, com o oftalmoscópio direto, dos vasos da retina e suas anormalidades, gerou, por muitos anos, informações importantes a respeito do grau e natureza da doença vascular nos pacientes com HAS^{1,2,3,5,40}.

A classificação de Keith, Wagener e Barker, reconhecida pelas iniciais KW, estabeleceu-se a partir da observação do estado geral, hipertrofia cardíaca, alterações eletrocardiográficas, função renal, albuminúria e hematuria. Um total de 219 pacientes foram examinados e seguidos por um período que variou de 5 a 17 anos. Quatro grupos surgiram a partir das condições clínicas desses hipertensos. A descrição das anormalidades fundoscópicas foi inserida após a classificação clínica, considerando-se as mais frequentes para o grupo em questão. Observou-se uma grande prevalência de indivíduos com quadro severo de hipertensão (grupo IV, N =146) em contraste com os outros grupos (grupo I = 10; grupo II= 26; grupo III = 37). A sobrevivência do grupo I foi de 85% em 5 anos, decresceu para 50% no grupo II e 13% no grupo III. Somente 10% dos classificados no grupo IV sobreviveram 2 anos, sendo que 50% não ultrapassaram seis meses. Entretanto, os resultados de 138 biópsias de músculo para estudo histológico das alterações vasculares não acompanharam a divisão

dos casos em 4 grupos, nem obtiveram associação com a sobrevida. A conclusão apontou a existência de associação entre a gravidade da hipertensão, classificada clinicamente nos 4 grupos, e prognóstico de sobrevida, sendo que as alterações vasculares retinianas, observadas no exame fundoscópico, tiveram um importante papel ao auxiliarem na avaliação e classificação desses pacientes¹.

A classificação originada nesse trabalho, que estimulou a utilização isolada da oftalmoscopia como parâmetro classificatório, foi corroborada por uma série de estudos subsequentes^{22,23,25,26,40} e, ao mesmo tempo, criticada por outros^{2,3,5,14,17,56,92,130} em uma série de aspectos. O item mais questionado é o papel das classes I e II que misturam aspectos arterioescleróticos e hipertensivos e estão sujeitas a grande variabilidade de interpretação durante a realização da fundoscopia^{2,14,17,57,92,93,128}. O edema de papila, que originalmente recebeu um importante significado prognóstico¹, modificou-se favoravelmente em função de terapia anti-hipertensiva apropriada. Como exemplo, em 1986, McGregor e col., observaram que o edema de papila não representou pior prognóstico em relação à presença de hemorragias ou exsudatos em hipertensos, após 15 anos de evolução. Obtiveram 46% de sobrevida nos pacientes com hemorragias e 48% nos indivíduos com papiledema¹³¹. Posteriormente, Dimmitt e col.⁹², em 1989, e Fuchs e col.¹⁹, em 1995, salientaram a inadequação dessa classificação, principalmente das classes I e II, ao não se correlacionarem com gravidade da HAS. Mesmo assim, muitos trabalhos recentes ainda valeram-se da classificação de KW, original ou modificada, em investigações de LOA na HAS^{32,34-36,86-88}.

Em contraposição à classificação de KW, vários autores defenderam a idéia de que qualquer tentativa de classificar o exame fundoscópico deveria levar em consideração as diferenças hipertensivas e arterioescleróticas das alterações retinianas para manter o seu valor clínico e prognóstico na HAS^{2,3,14,17,56,130}. Pouco divulgada, a primeira proposição de uma classificação que distinguiu essas anormalidades foi elaborada por Jerome Gans, em 1944¹³². Muito semelhante e com maior impacto na literatura, a classificação publicada em 1953 por

Scheie também levava em consideração as diferenças arterioloescleróticas e hipertensivas, acentuando alguns detalhes².

Modificações Hipertensivas

- Grau I - estreitamento arteriolar discreto
- Grau II - estreitamento com constrições localizadas
- Grau III - presença de hemorragias ou exsudatos
- Grau IV - presença de edema de papila

Modificações Arterioloescleróticas

- Grau I - aumento reconhecível do reflexo arteriolar com mínima compressão no cruzamento (apagamento da vênula de ambos os lados da arteríola sem defletí-la)
- Grau II - mesmas alterações, porém com deflexão inicial da vênula
- Grau III - presença de arteríola em "fio-de-cobre" com a vênula descrevendo um "S" acentuado no cruzamento
- Grau IV - presença de arteríola em "fio-de-prata" ou represamento venoso anterior ao cruzamento

Entretanto, essa proposição não mostrou-se superior à classificação de KW na busca de associações entre fundoscopia e prognóstico ou gravidade da HAS. Mesmo utilizando os critérios de Sheie, os resultados de Salus¹⁴, Van Buchem⁵⁶ e Stokoe e Turner⁹³ demonstraram uma associação fraca ou inexistente da fundoscopia com níveis pressóricos. A idade dos pacientes fora o fator mais importante nas correlações positivas obtidas nesses trabalhos, reforçando a maior presença de alterações vasculares arterioloescleróticas mesmo nos pacientes hipertensos.

Apesar de permear as décadas de 1960 a 1980 produzindo alguns resultados negativos como os descritos acima, a grande maioria dos estudos envolvendo HAS e fundoscopia, independente do critério adotado e do ambiente de investigação, demonstraram associações consistentes entre anormalidades retinianas e níveis pressóricos^{5,23,25,37,38,40-42}. Em hipertensos com fundoscopia anormal, LOA simultânea foi identificada como cardiopatia isquêmica²³, doença ateromatosa coronariana^{24,41}, alterações eletrocardiográficas^{5,23,25}, complicações renais²⁶ e acidentes cérebro-vasculares^{37,41}. Mas em algumas situações, a LOA não mostrava associação com a fundoscopia anormal^{5,26} ou não acompanhavam a sua gravidade²⁴.

Também nesse período, alguns estudos reforçaram a capacidade da fundoscopia anormal prognosticar morbidade cardiovascular e sobrevida em hipertensos, seja com oftalmoscopia direta^{38,40,42} ou retinografia⁴¹. A característica comum a esses trabalhos, clínico-hospitalares⁴⁰ ou populacionais^{38,41,42} foi selecionar os indivíduos nas décadas de 1940 a 1960 e segui-los por 15 a 25 anos. Gillum observou maior risco de doença coronariana em homens com fundoscopia anormal e idade até 54 anos. As mulheres com anormalidades apresentaram maior risco de doença coronariana em todas as faixas etárias³⁸. Breslin e col. perceberam, em 631 pacientes hipertensos acompanhados na Clínica Mayo (EUA), taxas de mortalidade crescentes de 19%, 49%, 84% e 93%, de acordo com as classes de KW, após 20 anos de seguimento⁴⁰. Menor número foi relatado em estudo populacional, realizado por Shouten e col, em 1986. A mortalidade geral de mais de 1500 homens, entre 40-65 anos, em 15 anos de seguimento, atingiu 36,7% nos indivíduos com anormalidades fundoscópicas, contra 26,2% naqueles com fundoscopia normal. Após 25 anos, tornou-se igual em ambos os grupos, atingindo cerca de 58% desses homens. Nas suas esposas com retinopatia, uma tendência para maior mortalidade só manifestou-se após 25 anos, sendo de 41,8% contra 36% naquelas com exame fundoscópico normal. Nos homens a retinopatia identificou-se como variável independente, após regressão logística, mas não nas mulheres⁴². O estudo de Göteborg, liderado por Svarddsudd, também revelou maior associação independente entre anormalidades fundoscópicas e morbi-mortalidade cardiovascular em 973 homens hipertensos, na faixa dos 50

anos, seguidos por 10 anos⁴¹. Destacaram o estreitamento focal como o melhor sinal para discriminar pressão arterial sistólica, pois fora a anormalidade com maior prevalência isolada (58%) em homens com sistólica maior ou igual a 190 mmHg. Em conjunto, os estreitamentos difuso e focal, apareceram em 88% dos indivíduos com mais de 190 mmHg⁴¹.

O final da década de 1980 e toda a década de 1990 foram preenchidas por estudos que buscaram incrementar o papel da retinopatia hipertensiva, aprimorando a avaliação concomitante de LOA, cada vez mais em evidência^{7,19,27,28-36,77,86-88,92}. Em contexto clínico-hospitalar, foram preferencialmente investigadas associações com índice de massa ventricular esquerda (IMVE)^{7,19,33-36}, hipertrofia ventricular esquerda (HVE)^{19,27,33-36} microalbuminúria^{28-32,34-36,88} e monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)^{34,77,86,87}. Em grandes coortes populacionais, a utilização de métodos padronizados quantitativos e informatizados de fundoscopia produziu resultados interessantes com respeito a morbi-mortalidade cardiovascular e geral associada a anormalidades vasculares da retina^{9,46-55,96,97}. Mas nem por isso, as anormalidades fundoscópicas decolaram como indicadores inequívocos de gravidade na hipertensão. A retinopatia hipertensiva continuou a apresentar associações com morbi-mortalidade cardiovascular e outros indicadores de LOA ora presentes^{7,27,29-33,39,46,47,49,53-55,77,86,87}, ora ausentes^{19,27,34,39,46,52,55,88-92,123}.

No início desse último período, três estudos clínico-hospitalares falharam ao demonstrar uma associação entre anormalidades fundoscópicas através da oftalmoscopia direta, níveis de pressão arterial e outros marcadores de gravidade de hipertensão arterial, realizados predominantemente com pacientes hipertensos leves^{27,91,92}. Dois deles, com menos de 90 pacientes, não obtiveram associação entre fundoscopia anormal e pressão arterial de consultório ou MAPA, microalbuminúria e IMVE^{91,92}. Um terceiro trabalho apenas obteve associação entre fundoscopia anormal e HVE, na ausência de outras associações com pressão arterial²⁷. Um estudo executado em emergência hospitalar com pacientes em crise hipertensiva não observou associação entre retinopatia hipertensiva e níveis de pressão arterial⁸⁹.

Em ambiente clínico-hospitalar a retinopatia hipertensiva pode estar significativamente aumentada em hipertensos microalbuminúricos, variando de 32% a 85% dos casos^{28-31,35}. Em hipertensos sem microalbuminúria, a prevalência de retinopatia é menor, oscilando entre 19% a 64%²⁸⁻³¹. As taxas mais altas são observadas através da retinografia^{30,32}. Pacientes com retinopatia hipertensiva podem apresentar maiores valores de excreção de albumina (albumina/creatinina = 2,7) comparados com hipertensos sem retinopatia (albumina/creatinina = 0,9)²⁹. Em oposição a esses resultados, mesmo em condições similares, as associações entre retinopatia e microalbuminúria não se reproduziram em outros estudos^{88,91,92}.

A retinopatia hipertensiva também relaciona-se instavelmente com o IMVE ou a HVE. Leonardis e col. observaram que hipertensos com HVE tinham alta probabilidade de possuírem alterações retinianas. Entretanto, a HAS não associou-se com retinopatia nem HVE²⁷. Dahlof e col., detectaram correlação entre reflexo dorsal arteriolar e IMVE ($R=0,37$), sendo que o estreitamento arteriolar só correlacionou-se com a pressão sistólica ($R=0,43$)⁷. Shigematsu observou maior frequência de retinopatia através de oftalmoscopia direta em hipertensos com IMVE acima de 125g/m², principalmente naqueles com HVE concêntrica³³. Contrariamente, Mensah e col não observaram associação significativa de IMVE com ausência ou presença de retinopatia hipertensiva (102g/m² vs 112g/m²)¹²³. Fuchs e col, em 400 pacientes atendidos em ambulatório especializado também não observaram associações entre HVE através de ECG e anormalidades fundoscópicas hipertensivas¹⁹. Resultados negativos também foram relatados por outros autores^{91,92}.

A MAPA repete o mesmo comportamento titubeante com a retinopatia hipertensiva, apesar de obter melhores correlações com microalbuminúria e IMVE ou HVE^{34,35,86}. Menores diâmetros arteriulares da retina correlacionaram-se com pressões noturna e de 24 horas na MAPA ($R=0,42$ e $R=0,38$ respectivamente)⁷⁷. A retinopatia hipertensiva pode estar aumentada nos hipertensos com maior sobrecarga pressórica⁸⁷ e ausência de descenso noturno. Neste caso, a ocorrência de retinopatia em até 26,6% reduz para 17,6% nos hipertensos com

descenço presente⁸⁶. Novamente, outras investigações com MAPA e retinopatia não atingiram resultado positivo^{34,91,92}.

Além das associações irregulares descritas acima, a alta prevalência, em contexto clínico, de anormalidades fundoscópicas observadas em até 85% de hipertensos leves não tratados, contrasta com prevalências mais baixas de outras LOA como HVE (12,9%) e microalbuminúria (8,6%)³⁶. Tal frequência poderia colocar equivocadamente a maioria dos hipertensos em um patamar superior de risco cardiovascular¹³³, além de sugerir que anormalidades retinianas talvez não sejam uma prova adequada de LOA³⁶. O aumento do risco cardiovascular proporcionado pela presença de HVE ou microalbuminúria ficaria inalterado após a inclusão da fundoscopia¹³⁴.

Os estudos de base populacional sobre a retinopatia hipertensiva, na última década, foram inaugurados com os resultados iniciais do “Beaver Dam Eye Study”, em 1994 e 1997^{18,20}, seguidos pelo “Blue Mountain Study”, em 1998²¹ e o “The Atherosclerosis Risk in Communities Study” (ARIC), a partir de 1999^{9,94}. Um dos objetivos comuns era redefinir a prevalência das anormalidades da retinopatia hipertensiva fora do contexto clínico-hospitalar, onde a doença hipertensiva era representada mais intensamente. Com um expressivo número de participantes em todos os estudos, a detecção das anormalidades de interesse fora realizada através de retinografias de ambos os olhos com midríase farmacológica^{18,21} ou somente de um olho com midríase em quarto escuro^{9,94}, examinadas com dispositivo ampliador retro-iluminado (tabela 1).

Tabela 1. Principais características dos estudos populacionais Beaver Dam, Blue Mountain e ARIC e prevalência das anormalidades retinianas

	Beaver Dam 1994 ¹⁸		Blue Mountain 1998 ²¹		ARIC 1999 ⁹⁴	
N *	4926		3275		9040	
Idade (anos)	43 – 84		> 49		51 –71**	
Aferições da PA	2		1		3	
HAS	> 160/95 mmHg ou uso de anti-hipertensivo		> 160/95 mmHg ou uso de anti-hipertensivo		> 140/90 mmHg ou uso de anti-hipertensivo	
Anormalidades	Hipertensão Arterial					
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
	34,3%	65,7%	44,2%	55,8%	34,3%	65,7%
Estreitamento focal	19%	11%	-	-	11,9%	4,5%
Cruzamentos A/V	3%	2%	-	-	8,4	4,6%
Retinopatia*	11% [#]	6% [#]	12,6% ^{##}	8% ^{##}	5% [#]	2,6% [#]

* excluídos indivíduos com diabetes

** idade no momento da retinografia, por ocasião do 3º exame

microaneurismas, hemorragias ou exsudatos

microaneurismas e hemorragias

As prevalências gerais das anormalidades retinianas aumentaram com a pressão arterial em todos esses estudos e com a idade no “Beaver Dam”¹⁸ e no “Blue Mountain”²¹. A diferença geral de anormalidades entre normotensos e hipertensos deixou de ser significativa após os 65 anos de idade no estudo “Beaver Dam”¹⁸ e no “Blue Mountain”²¹, permanecendo significativas no ARIC⁹⁴. Por outro lado, as anormalidades de retina não aumentaram com a duração da hipertensão arterial^{18,21}. A retinopatia propriamente dita (microaneurismas, hemorragias ou exsudatos) atingiu uma prevalência importante, até 19% em alguns subgrupos, em contraste com as baixas prevalências populacionais até então conhecidas, de 0,1% a 2,7%^{15,41,122}. O uso de medicação anti-hipertensiva não reduziu as associações observadas, que foram similares nos grupos de HAS sem e com tratamento no ARIC⁹, mas reduziu a incidência de anormalidades da retinopatia hipertensiva no “Beaver Dam”²⁰. Os pacientes tratados e com HAS descontrolada foram os que mostraram associações mais acentuadas, indicando que, independente do tratamento, uma doença sistêmica mais grave proporciona

uma fundoscopia com mais anormalidades¹⁸. Examinados 5 anos após, os participantes do “Beaver Dam” mostraram uma incidência de estreitamento focal em 9,9%, cruzamentos AV alterados em 6,5% e retinopatia com hemorragias, exsudatos e outras alterações vasculares em 6%²⁰. No ARIC, os indivíduos que apresentaram espasmos focais, apresentaram uma pressão arterial média maior, de 102 mmHg, em relação àqueles sem espasmo focal, com média de 94 mmHg. Fumo e sexo não alteraram a frequência de estreitamentos focais. A presença de cruzamentos AV anormais também indicara pressão média mais elevada, atingindo 98 mmHg contra 95 mmHg nos indivíduos com cruzamentos AV normais⁹⁴. Mais recentemente, o relatório do “Cardiovascular Health Study”(CHS), uma coorte constituída de indivíduos mais velhos que as anteriores (idade média de 77 anos), apresentou prevalências de anormalidades retinianas dentro da mesma faixa dos trabalhos acima⁵⁵, também associando-as a maiores valores de pressão arterial⁹⁷.

No ARIC, a retinopatia, caracterizada por microaneurismas, hemorragias, exsudatos e outras anormalidades, foi mais prevalente em afro-americanos (7,7%) do que em brancos (4,1%) não-diabéticos¹³⁵, e ofereceu maior risco de acidente vascular cerebral (AVC) em 3 anos⁴⁶. Entretanto, isoladamente, algumas anormalidades, como hemorragias e microaneurismas, perderam significância quando estratificadas ou ajustadas para alguns fatores de confusão. A presença de estreitamentos focais não associou-se a AVC⁴⁶. Em outras análises, a retinopatia associou-se a maior prevalência de lesões de massa branca observadas através de ressonância nuclear magnética (22,9% vs 9,9%)⁵³ e, maior chance de prejuízo cognitivo, tanto nas análises ajustadas quanto nas estratificadas para diabetes e hipertensão arterial⁵⁴.

No CHS, igualmente ao ARIC, a retinopatia associou-se a maior razões de chance para AVC, além de doença coronariana, infarto do miocárdio e doença ateromatosa de carótidas⁵⁵.

Além da avaliação retinográfica que permitiu a detecção das anormalidades antes descritas, o ARIC apresentou uma inovação para a quantificação da razão arterio-venosa (RAV) e, por consequência, do estreitamento arteriolar. Um programa informatizado original foi aplicado sobre as retinografias submetidas à digitalização. Esse sistema permitiu definir a seção transversal arteriolar e venular, obtida em todos os vasos dentro de uma área circular situada entre $\frac{1}{2}$ e 1 diâmetro de disco óptico desde a sua margem. Após um operador marcar os limites dos vasos dentro da referida área circular, o programa emitia o resultado dos diâmetros vasculares e da RAV. Eliminando a subjetividade da oftalmoscopia, esse método apresentou alta reprodutibilidade e confiabilidade para a estimativa de estreitamento arteriolar⁹⁴. Recentemente, também foi validado e utilizado no “Cardiovascular Health Study”(CHS)^{55,97} e no “Beaver Dam Eye Study”^{44,52,96}.

Com essa tecnologia, os pesquisadores do ARIC observaram que a RAV apresenta distribuição normal na população, com média de 0,84. O diâmetro venular fora constante entre pressões médias arteriais de 65 a 115 mmHg, enquanto o diâmetro arterial, reduzira somente 20 micras (de 174 micras para 154 micras)⁹⁴. A redução da RAV, associara-se monotonicamente ao aumento da pressão arterial, com ou sem anti-hipertensivos, em todos os grupos estudados (sexo, raça, fumantes, uso de medicação ou não). Oscilou, por exemplo, de 0,87 e 0,85 em homens não-tratados e tratados respectivamente, ambos com pressão média de 75 mmHg, para 0,80 e 0,79 respectivamente ao atingirem 105 mmHg de pressão arterial média. Nas mulheres ocorrera o mesmo efeito, reduzindo de 0,89 nas não-tratadas e 0,86 nas tratadas para 0,80 e 0,81 respectivamente, nos mesmos níveis pressóricos anteriores. O grande número de integrantes da amostra permitiu detectar reduções significativas da RAV na ordem de 0,010 a 0,025 para cada aumento de 10 mmHg na pressão arterial média. A explicação para a manutenção do estreitamento arteriolar, mesmo em uso de medicação, encontraria guarida em observações patológicas. Seria decorrente de dano estrutural na parede dos vasos provocado pelos níveis persistentemente mais altos de pressão arterial a que esses pacientes estavam submetidos antes do tratamento⁹.

A determinação de estreitamento arteriolar através dessa técnica, mostrou que essa anormalidade está relacionada a pressões arteriais passadas e correntes^{9,39,52,97}, além de risco de incidência de hipertensão em normotensos^{45,97}.

Apesar de maior confiabilidade e alta reprodutibilidade^{94,96}, o método digitalizado para medida da RAV, não evitou as discrepâncias de associações entre estreitamento arteriolar generalizado e fatores de risco ou eventos cardiovasculares na hipertensão arterial. No ARIC, o estreitamento arteriolar associou-se a fatores de risco cardiovascular (colesterol, triglicérides, IMC, fumo, fibrinogênio, albumina, hematócrito, plaquetas, fator VIII e uso de álcool)³⁹, risco de acidente vascular cerebral⁴⁶, risco de doença coronariana em mulheres⁴⁷ e risco de diabetes⁴⁹. Contraditoriamente, tal comportamento não repetiu-se nas coortes do CHS⁵⁵ e do Beaver Dam⁵², nas quais o estreitamento arteriolar não associou-se a AVC, diabetes, doença coronariana, infarto do miocárdio, mortalidade geral ou cardiovascular e outros fatores de risco cardiovascular. Igualmente, no ARIC, alguns fatores de risco cardiovascular e o risco de acidente vascular cerebral perderam significado estatístico após o controle de alguns fatores de confusão como idade, sexo, uso de medicação, pressão arterial e diabetes entre outros^{39,46}.

Um resumo dos resultados dessas coortes permite verificar que o efeito de redução do diâmetro arteriolar existe e associa-se com níveis de pressão arterial, mesmo quando a população estudada não é hipertensa no todo. Mas essa redução é de mínima magnitude, tornando-se confiável e mensurável somente sob métodos informatizados, e cujas associações são significativas quando analisadas em amostras extensas. Portanto, é impraticável que clínico ou oftalmologista percebam essas pequenas diferenças na oftalmoscopia direta ou mesmo na retinografia magnificada. Como os autores comentam apropriadamente, essa sofisticação pode ser útil para descobrir associações sutis entre anormalidades retinianas e outros fatores de risco cardiovascular, mas é clinicamente imprópria³⁹.

A postura atual de considerar a oftalmoscopia direta muito inconfiável e com pouco valor clínico^{7,10,11,19,92}, talvez seja equivocada quando realizada em indivíduos com maior risco cardiovascular, conforme foi observado na coorte do “Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (LCR-CPPT). Utilizando oftalmoscópio direto e sem midríase, 560 homens hipertensos, 89% deles no estágio 1 de hipertensão e com hiperlipidemia tipo II, tiveram sua retinopatia classificada como presença ou ausência de qualquer anormalidade retiniana. A retinopatia foi detectada em 11,6% dos integrantes e, ao final de quase 8 anos, a sua presença, ajustada para vários fatores de confusão, proporcionou um RR = 2,1 (1,1-4,1) para qualquer evento coronariano, principalmente às custas de estreitamento arteriolar generalizado. O estreitamento focal, o reflexo arteriolar aumentado e o cruzamento arteriovenoso alterado não atingiram significância estatística, mas apontaram tendência de maior risco. Para os autores, os dados suportam a indicação da oftalmoscopia direta para estratificação de risco em hipertensos, mesmo para aqueles em estágio 1 de hipertensão⁴⁸.

Duas recentes revisões desenvolveram um apanhado geral da retinopatia hipertensiva, salientando suas virtudes e limitações^{10,11}. Destacam-se algumas colocações que resumem o exposto até aqui.

A relevância clínica de obter informações a partir da árvore vascular retiniana é reconhecida desde muitas décadas atrás, quando prognósticos de morbi-mortalidade cardiovascular surgiram em hipertensos através da oftalmoscopia direta¹. Apesar de fortemente associada a valores de pressão arterial, a importância clínica que a retinopatia hipertensiva apresentou como marcador de doença cardiovascular nas décadas de 1930 a 1970, perdeu vigor por algumas razões. A associação de retinopatia e doença cardiovascular foi observada em alguns trabalhos^{5,15,23,38,40}, mas não em outros^{16,19,92,95}. A maioria dos estudos, de base clínica ou hospitalar e sem grupo controle, não discriminava eventos cardiovasculares específicos ou não controlava para fatores de confusão^{5,23,40,92,95}. Ao longo do tempo, houve declínio do número de anormalidades fundoscópicas mais graves, como os graus III e IV de

KW, tornando-se bastante incomuns em populações com melhor controle pressórico^{18,20,39}. Esforços para aprimorar as classificações mais antigas não resultaram em melhor padronização. A detecção de anormalidades retinianas com oftalmoscópio se mostrou pouco confiável e muito subjetiva^{6,58,92,95,115}. Apesar de levantar importantes limitações a respeito da oftalmoscopia direta, relacionadas a sua baixa confiabilidade e alta variabilidade, os autores não desaconselham esse exame. Lembram a inexistência de trabalhos comparando a sensibilidade da oftalmoscopia e da retinografia para detectar a retinopatia hipertensiva¹¹. Mas o desenvolvimento de técnicas quantitativas de avaliação da retinopatia hipertensiva na década de 1990 trouxeram novo alento à utilização da fundoscopia. Na busca de fatores adicionais de risco de doença cardiovascular, além dos tradicionais como hipertensão, dislipidemia e fumo, as anormalidades fundoscópicas, poderiam ser um dos indicadores que possivelmente explicariam parte da proporção substancial de morbidade e mortalidade cardiovascular não explicada pelos primeiros. Em estudos populacionais recentes, com avaliação fundoscópica realizada através de retinografia, anormalidades fundoscópicas associaram-se mais consistentemente com AVC e pouco menos com doença coronariana. Por refletirem dano microcirculatório cumulativo da hipertensão arterial, idade e outros processos, poderiam, novamente, proporcionar uma informação qualitativamente diferente das medidas de pressão arterial¹¹. Além disso, propuseram uma nova classificação da retinopatia hipertensiva, dividindo-a em retinopatia leve (estreitamento arteriolar difuso ou focal, cruzamentos alterados), moderada (microaneurismas, hemorragias ou exsudatos) e maligna (achados anteriores com edema de disco óptico). Essa classificação poderia orientar o clínico em simplesmente manter conduta tradicional na ausência de retinopatia, monitorizar mais cuidadosamente risco cardiovascular na presença de retinopatia leve ou iniciar tratamento urgente se retinopatia maligna¹¹.

2.2.3 Técnicas de avaliação fundoscópica na hipertensão arterial: concordância e desempenho

Constituindo-se no método precursor e de maior praticidade para a visualização das anormalidades retinianas hipertensivas, a oftalmoscopia direta ainda é ampla e extensivamente utilizada na avaliação dos indivíduos hipertensos. Mas desde a década de 1950, a subjetividade e variabilidade incorporada a esse exame foram motivo de preocupação. Resultados contraditórios de investigações sobre a retinopatia hipertensiva, foram em parte fruto dessas características, tornando a oftalmoscopia direta inconfiável e pouco reproduzível^{6,10,94,95}. O estreitamento arteriolar obtido a partir da oftalmoscopia clínica mostrou-se muito impreciso^{19,92}. Dimitt e col.⁹² demonstraram que a graduação feita por oftalmoscopia direta e retinografias não são confiáveis se realizados em pacientes com hipertensão leve a moderada. A inadequação da oftalmoscopia direta para identificar gravidade de hipertensão arterial também foi observada por Fuchs e col¹⁹.

Kagan e col., na década de 1960, descreveram grandes variações inter-observador, de 12% a 43%, e intra-observador, de 9% a 33%, na detecção das alterações retinianas usando oftalmoscopia direta. O estreitamento arteriolar difuso atingiu as faixas mais elevadas⁹⁵. Aoke atingiu 73% de reprodutibilidade ao utilizar a classificação de Scheie e 66% para a classificação de KW¹³⁶. Em uma coorte de pacientes hipertensos do nosso meio, a concordância entre oftalmologista e cardiologista para achados retinianos através da oftalmoscopia direta, variou de 56% a 64%. A concordância além do acaso (kappa) foi baixa, variando de 0,136 a 0,247¹³⁷.

A imprecisão na quantificação de achados hipertensivos da oftalmoscopia, contribuiu para que houvesse um desinteresse na associação dessas alterações com doença cardiovascular¹⁰. Um melhor desempenho do exame fundoscópico poderia ser obtido com

retinografias e detalhamento mais criterioso das anormalidades retinianas, no lugar de classificações pré –estabelecidas¹³⁶.

Para melhorar a reprodutibilidade da fundoscopia e otimizar as possíveis associações de anormalidades retinianas em pacientes hipertensos e LOA, surgiram novas propostas de padronização para a retinografia, principalmente após 1990, muitas baseadas em sistemas informatizados de imagem^{18, 77,127,138-140}.

As coortes “Beaver Dam”¹⁸, “Blue Mountain”²¹, “ARIC”⁹⁴, e “CHS”⁹⁷ quantificaram anormalidades retinianas como estreitamentos focais, cruzamentos arterio-venosos, microaneurismas, hemorragias, exsudatos e outras alterações microvasculares, através de dispositivo ampliador de retinografias em caixa retro-iluminada. No CHS a concordância além do acaso intra-observador, testada em 71 retinografias, foi boa, atingindo 0,57 para estreitamento focal, 0,49 para cruzamento arterio-venoso alterado, e 0,90 para retinopatia (microaneurismas, hemorragias, exsudatos, edema macular, anormalidades microvasculares intra-retinianas, cicatrizes de fotocoagulação). A concordância inter-observador foi respectivamente 0,31, 0,43 e 0,88⁹⁷.

O calibre vascular das arteríolas e vênulas passou a ser quantificado através de magnificação das retinografias (projeções em telas diagramadas¹²⁷, uso de dispositivos ópticos) ou imagens digitalizadas^{18,20,39,44,45,47,49,52,77,94,96,97}. O primeiro método necessita um instrumento de medida como compasso, régua, paquímetro ou micrômetro, denominando essa técnica de micrométrica¹⁰. A digitalização permite tanto a aplicação de uma técnica micrométrica mais rigorosa e altamente reproduzível⁹⁴, como a aplicação de uma técnica chamada microdensitométrica. Nesta, um traçado virtual é inserido perpendicularmente ao vaso. Valores de intensidade da imagem do computador, ou pixels, ao longo desse traçado são analisados. A borda do vaso é considerada como sendo um ponto onde a densidade de pixels atinge, por

média ou algoritmos, uma diferença significativa entre os valores de fundo do epitélio pigmentar retiniano e da coluna de sangue¹⁴¹⁻¹⁴⁴.

Na maioria dos estudos até agora, a retinografia em filme de diapositivo é transformada em imagem digital. Para tal, utilizam-se escaneadores apropriados de alta resolução^{94,96}. Primeiro são obtidas as medidas diretas dos diâmetros vasculares situados concentricamente entre $\frac{1}{2}$ e 1 diâmetro de disco desde a sua margem. Cada medida é a média de 5 aferições equidistantes marcadas pelo operador no vaso de interesse. Após são aplicadas fórmulas matemáticas, desenvolvidas por Parr e col.^{139,140} e Hubbard e col.⁹⁴, para sumarizar todos os vasos em um “equivalente da artéria central e da veia central da retina”. O “equivalente” é a medida corrigida e padronizada do calibre arteriolar e venular, e permite definir uma RAV. Essa correção leva em consideração dois aspectos: 1. os vasos são melhor caracterizados por sua seção transversal, definido pelo quadrado do diâmetro, mais do que pelo diâmetro simples; 2. a seção transversal total dos vasos aumenta a cada bifurcação^{10,94,139,140}.

Stanton e col. utilizaram uma técnica micrométrica, analógica, projetando a retinografia em uma tela com 2 círculos concêntricos. O disco óptico, centralizado na retinografia, ocupava o menor círculo. Foram contados todos os vasos de ambos os olhos, que interceptavam o círculo maior externo, situado 2 diâmetros de disco óptico distante de sua margem. A soma de todos os diâmetros determinou a vascularidade arteriolar e venular. A média dos diâmetros, corrigidos para a equivalência de um disco óptico com 1,7 mm, foi utilizada para definir a RAV. Em 74 hipertensos e 26 normotensos, aferidos com esfigmomanômetro e MAPA, obtiveram boa reprodutibilidade desses índices vasculares. Após o re-exame de 30 participantes, observaram coeficientes de correlação que variaram de 0,68 para razão de vascularidade arterio-venosa a 0,84 para a média do diâmetro arteriolar. A RAV média foi de $0,86 \pm 0,12$ e reduziu com a pressão sistólica (PS) e diastólica (PD) da MAPA ($R = - 0,48$ e $R = - 0,45$ respectivamente). Parte desse resultado foi decorrente do aumento significativo do diâmetro venular associado a pressão arterial da MAPA. A vascularidade arteriolar associou-se com todas as medidas de

pressão arterial, obtendo o maior "R" na MAPA (PS clínica vs MAPA = 0,38 x 0,48; PD clínica vs MAPA = 0,35 x 0,45). A idade reduziu ambas vascularidades venosa (R = 0,26) e arterial (R = 0,33) mas não alterou a RAV¹²⁷.

O método micrométrico digitalizado, com seus equivalentes vasculares matemáticos, permite obter ainda melhores coeficientes de reprodutibilidade e concordância. No ARIC, os coeficientes de reprodutibilidade do estreitamento arteriolar através da imagem digitalizada foram de 0,64 a 0,69 para a variabilidade interobservador e 0,79 a 0,83 para variabilidade intraobservador¹⁴⁵. No CHS a RAV, os coeficientes de correlação intra-classe intra e inter-observadores variou 0,67 a 0,91⁹⁷.

Um novo método microdensitométrico semi-automatizado desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, demonstrou alta reprodutibilidade e baixa variabilidade. As retinografias de 105 pacientes hipertensos, oriundos de ambulatório especializado, foram digitalizadas através de um escaneador especial para fotografias. Após a seleção da imagem, entre as 58 retinografias selecionadas, o operador marcava o centro do disco óptico e sua margem externa. Automaticamente, o programa gerava duas linhas concêntricas e externas ao disco óptico, delimitando duas zonas de interesse: a) zona interna, situada entre meio e um diâmetro de disco óptico a partir da sua margem; b) zona externa, situada entre um e dois diâmetros de disco óptico a partir de sua margem. A seguir, o operador traçava um linha perpendicular ao vaso de interesse. Automaticamente o programa analisava, nesta linha, a curva da diferença de sub-pixels entre o vaso e a imagem da retina adjacente, emitindo o valor do calibre vascular. Os picos da curva correspondiam ao calibre do vaso. Repetia-se o procedimento em todos os vasos pareados dentro dessas áreas (figura 2).

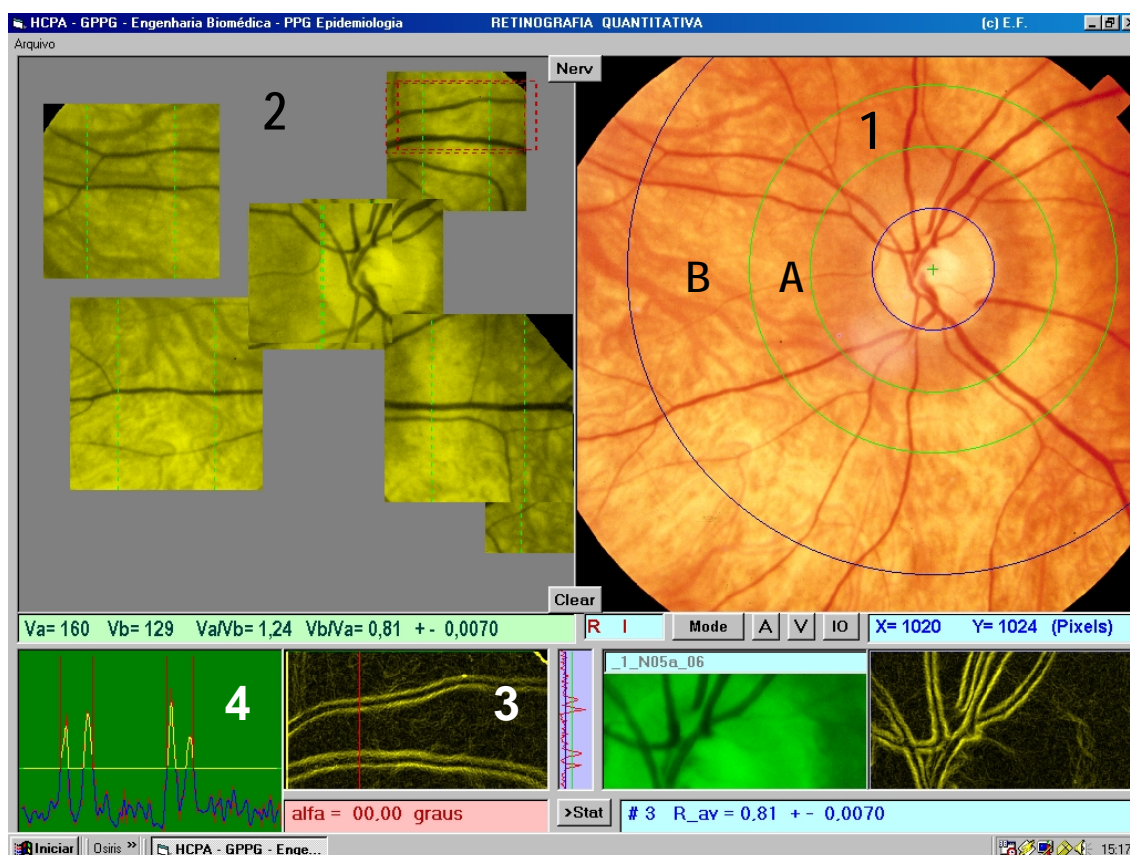


Figura 2. Modo de medida semi-automática do novo programa. Na janela superior direita (1), o examinador determina o centro do disco óptico. O programa automaticamente gera duas zonas concêntricas: a zona interna (A) e a zona externa (B). O examinador seleciona o(s) vaso(s) a ser(em) analisado(s) dentro dessas zonas. Uma área de trabalho, para cada vaso selecionado, se abre na janela superior esquerda (2). Nessa nova área, novamente o examinador determina o segmento vascular a ser medido, e traça uma linha paralela a ele. O programa automaticamente rota a imagem para tornar todas as medidas de diâmetro perpendiculares ao eixo do vaso, gerando as duas janelas inferiores à esquerda (3 e 4). Na janela 3, o examinador marca o ponto exato a ser medido (linha vermelha), e o programa executa a detecção de margens dos vasos, de acordo com a intensidade dos pixels, gerando o gráfico da janela 4. Acima deste gráfico observa-se o diâmetro do primeiro vaso ($V_a = 160$) e do segundo vaso ($V_b = 129$), e suas respectivas razões ($V_a/V_b = 1,24$ e $V_b/V_a = 0,81$).

O calibre vascular e a RAV foram obtidas a partir da média dessas medidas. Compararam-se estes resultados com a aferição micrométrica nos mesmos pares vasculares da retinografia projetada em tela plana. A sensibilidade do método automatizado foi 96,4 % (IC 95% 79,8 - 99,8) e a especificidade 61,1% (IC 95% 36,1-81,7). O coeficiente de correlação

entre os métodos foi 0,65 ($P < 0,001$) para o calibre arteriolar e 0,72 ($P < 0,0001$) para a RAV no anel externo. A variabilidade inter e intra-observador foi muito baixa ($R = 0,96$; $R = 0,85$). Com uma concordância global de até 83% no anel externo, a concordância além do acaso (κ) entre ambos métodos foi muito boa, atingindo 0,61 na RAV (IC 95% 0,38 a 0,84). Os coeficientes de correlação intraclassa para variabilidade intra-observador no anel externo foram de 0,79 ($P = 0,0001$) no método micrométrico e 0,93 ($P < 0,0001$) no método microdensitométrico. Para variabilidade interobservador, o coeficiente de correlação intraclassa no anel externo foi 0,85 ($P = 0,0005$). A RAV reduziu 0,02 para cada 10 mmHg de aumento da pressão arterial sistólica, semelhante aos resultados do método do ARIC⁹⁸.

Recentemente, utilizando uma modificação da classificação de KW através de retinografias não-midriáticas, Cuspidi e col, observaram altas reprodutibilidade inter e intra-observador. A reprodutibilidade inter-observador atingiu 89,1% e a intra-observador, 91,6% e 90,2% para cada um dos examinadores³⁶.

São poucos os estudos sobre a sensibilidade e especificidade da oftalmoscopia direta estimar doença cardiovascular ou gravidade da hipertensão. Gillum observou, em estudo populacional, que as anormalidades retinianas conferiram para doença coronariana sensibilidade de 55% a 75%, especificidade de 40% a 75%, valor preditivo positivo de 5% a 13% e negativo de 89% a 99%. Devido a esses valores limitados, o autor desaconselhou o uso isolado da oftalmoscopia direta como teste de rastreamento de doença coronariana em populações de baixa prevalência⁹³⁸. Em ambiente clínico-hospitalar, Fuchs e col consideraram insuficientes os valores preditivos positivo de 75,6% e negativo de 41,75% de qualquer anormalidade fundoscópica estimar a gravidade da hipertensão. A sensibilidade de 60,7% e a especificidade de menos de 60% também foram insatisfatórias¹⁹.

Acredita-se que a retinografia seja mais sensível que a oftalmoscopia direta para detectar anormalidades fundoscópicas associadas a hipertensão arterial^{10,11}. Um dos motivos é a maior prevalência de anormalidades quando a retinografia é utilizada¹⁰, como observado nos

estudos populacionais^{18,20,21,94} ou clínicos³². Em estudos populacionais como o estudo “Blue Mountain”, a retinopatia caracterizada por hemorragia e exsudatos ocorreu em até 19% dos casos²¹. Em contrapartida, o uso do oftalmoscópio direto detectou esse quadro em somente 0,1% dos indivíduos no estudo “Göteborg”¹⁵ e 0,8% no estudo “Framingham”¹²². Em um cenário clínico, ao comparar hipertensos normoalbuminúricos e microalbuminúricos, a oftalmoscopia direta detectou retinopatia hipertensiva em 21% e 32% dos casos respectivamente³¹. No mesmo grupo, a retinografia elevou esses valores para 64% e 73%³². O estudo de Kagan e col., em oposição, havia detectado maior prevalência de estreitamento arteriolar difuso através da oftalmoscopia direta (35%) do que com a retinografia (22%)⁹⁵. Mas trabalhos pesquisando adequadamente a sensibilidade da oftalmoscopia e da retinografia para detectar a retinopatia hipertensiva são inexistentes¹¹.

2.3 Microalbuminúria na hipertensão arterial sistêmica

O termo microalbuminúria designa a excreção urinária de albumina (EUA) aumentada subclínicamente, obtida em amostras de urina estéril não-cetótica¹⁴⁶. É definida como excreção urinária de albumina de 20 a 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ ¹⁴⁶ ou 30 a 300 $\text{mg}/24\text{h}$ ¹⁴⁷. A excreção normal é limitada até 20 $\mu\text{g}/\text{min}$, com média de 4 a 9 $\mu\text{g}/\text{min}$. Postura, exercícios e pressão sanguínea interferem com a EUA^{146,148}, cuja variação diuturna individual oscila entre 31% a 52%. A microalbuminúria é menor durante a noite tanto em normotensos quanto em hipertensos¹⁴⁶.

A EUA pode ser obtida em coletas de urina de 24 horas, amostra fresca matutina ou casual de 3 horas. As duas primeiras são consideradas mais adequadas para quantificações exatas, sendo que a coleta de 24 horas é a que mais se aproxima da idéia de “padrão-ouro”⁶², mesmo suscetível a maior variabilidade intra-individual devido a alterações induzidas por atividade física e posições corporais ao longo do dia. Infecção urinária, hematúria, menstruação e outros corrimentos vaginais aumentam a EUA. A dosagem pode ser obtida por radioimunoensaio, imunoturbidimetria ou técnicas nefelométricas. Embora diferenças tenham

sido encontradas entre esses métodos, os seus coeficientes de correlação oscilam entre 0,6 – 0,995, tornando todas as técnicas igualmente válidas⁶².

Enquanto a proteinúria clínica ocorre em até 16% dos hipertensos essenciais²⁹, a prevalência da microalbuminúria varia de 4,7% a 46%, de acordo com a gravidade da HAS, com os métodos utilizados para coleta, valores de corte considerados, idade, massa corporal e etnias^{28-32,62-64,79,80,149-151}. Padrões genéticos também podem provocar microalbuminúria em filhos normotensos de pacientes hipertensos²⁸.

Inicialmente estudada em pacientes diabéticos, se revelou um poderoso auxílio na avaliação clínica desses indivíduos por ser um forte marcador de nefropatia precoce, indicador de risco de insuficiência renal e de morbi-mortalidade cardiovascular^{64,80}.

A sua utilização na HAS foi menos intensa, apesar de ser observada nessa condição desde a década de 1970, destacando-se o trabalho de Parving e col. em 1974¹⁵². Seus resultados indicaram que pacientes hipertensos mal-controlados apresentavam valores de EUA aumentados mas sem proteinúria clínica. A média da microalbuminúria fora 87 mcg/24h contra 16,9 mcg/24h nos pacientes hipertensos bem controlados¹⁵².

Vários estudos sobre a microalbuminúria voltados para a hipertensão arterial, a partir de 1980, confirmaram sua correlação com valores de pressão arterial obtidos clinicamente^{29-31,72,88,150,152-155} ou através da MAPA^{30,150,155}. Os coeficientes de correlação observados costumam ser baixos mas significativos. Nas aferições clínicas podem variar de $R = 0,11$ a $R = 0,22$ ^{31,72,150}. A MAPA usualmente obtém correlações um pouco superiores, até 0,25, quando comparados com a pressão arterial clínica^{30,150}. Entretanto, 3 importantes estudos populacionais encontraram resultados negativos. Agewall não encontrou qualquer associação entre microalbuminúria e hipertensão arterial na coorte de Göteborg¹⁵¹. No estudo “MAGIC” (Microalbuminuria: a Genoa Investigation on Complications), um subgrupo, que aferiu a

pressão arterial 6 vezes em 3 visitas, perdeu as associações da microalbuminúria com pressão arterial clínica ou da MAPA, previamente positivas no grupo total com 3 aferições em uma visita⁸⁸. Em 2004, um resultado do estudo LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) não detectou diferenças nas pressões arteriais clínicas entre normo e microalbuminúricos com hipertrofia ventricular esquerda. Somente as pressões da MAPA foram superiores no último grupo¹⁵⁶. Algumas investigações em ambiente clínico não detectaram associações da microalbuminúria com pressão arterial clínica em um pequeno grupo de hipertensos leves não tratados^{82,92}, verificando associação positiva somente com a MAPA⁹².

A patogênese da microalbuminúria na hipertensão arterial ainda não está clara. Partindo da perda do mecanismo auto-regulatório da circulação glomerular, oscila entre aumento da pressão intra-glomerular e dano glomerular, dependendo da gravidade da hipertensão e da presença de outros fatores de risco. Na HAS leve não complicada, o aumento da pressão glomerular, via mecanismo de carga hemodinâmica aumentada, parece ser o preponderante. Nos casos moderados e graves de hipertensão, especialmente se associadas com anormalidades metabólicas, o dano endotelial glomerular obtém papel destacado^{62,80}.

A microalbuminúria pode reduzir após tratamento anti-hipertensivo^{157,158}, mas em alguns casos não normaliza seus valores¹⁵⁸. Bianchi e col. apontaram o inibidor da ECA como o anti-hipertensivo que mais reduzira a microalbuminúria¹⁵⁸. Biesenbach e col, detectaram que hipertensos microalbuminúricos necessitam mais fármacos para controle de sua hipertensão arterial²⁸.

Em investigações sobre HAS delineadas para outros objetivos, pacientes com maior EUA apresentaram mais fatores de risco ou maior incidência de eventos cardiovasculares não-fatais e fatais^{28,66,72,73,79,80}, até independente da pressão arterial^{80,85}. O risco da microalbuminúria foi maior em hipertensos com outros fatores cardiovasculares presentes, como observado por maior mortalidade em hipertensos com doença coronariana⁷², infartados¹⁵⁹ ou com hipertrofia ventricular esquerda¹⁶⁰.

Yudkin e col., em 1988, detectaram uma forte associação entre microalbuminúria e mortalidade após 3,5 anos de seguimento de 183 indivíduos selecionados para estudo de rastreamento comunitário de diabete, portadores de doença coronariana e doença vascular periférica. A mortalidade de 2% no grupo sem microalbuminúria, elevou-se para 33% nos microalbuminúricos. Também observaram maiores prevalências de doença cardiovascular nos pacientes com microalbuminúria tanto diabéticos como não-diabéticos (74% vs 32,4% e 44% vs 9,7% respectivamente)⁷².

Damsgard e col. também observaram associação da EUA com mortalidade, em uma coorte de 223 indivíduos hipertensos entre 60 a 74 anos, seguidos por até 7 anos. A partir de uma amostra casual de urina, a média de EUA fora de 7,52 µg/min. Entre os indivíduos que morreram a média fora de 15 µg/min. O número de mortes acima do valor 7,52 fora 3 vezes maior, produzindo uma RC = 2,94 para mortalidade⁷³.

Recentemente, em 2003, uma coorte com mais de 5000 indivíduos acima de 18 anos e hipertensão tratada, estando 60% deles no estágio 2, conferiu à microalbuminúria maior risco independente para mortalidade de qualquer causa em homens (RR = 1,6; IC95%: 1,0 a 2,6), mas não em mulheres (RR = 1,5; IC95%: 0,8 a 3,1)⁸⁵.

Outros indicadores cardiovasculares em hipertensos, também foram associados à microalbuminúria. Um IMC mais alto (>26 Kg/m²) pode empurrar a prevalência de microalbuminúria até 35% mesmo em hipertensos leves¹⁴⁹. Anormalidades eletrocardiográficas ocorrem em até 21% dos microalbuminúricos, contra 12% dos controles normais^{31,154}. Pacientes com microalbuminúria podem apresentar, em média, 15g a 25g a mais de massa ventricular esquerda¹⁶¹ ou maior índice de massa ventricular esquerda (IMVE)^{30,31,151,162}. Comparando hipertensos microalbuminúricos e normoalbuminúricos, Cesarola totalizou um IMVE de 130g/m² e 124 g/m²³⁰ respectivamente, enquanto Pontremoli observou valores mais altos de 169g/m² e 139 g/m²⁸⁸. Entretanto tais associações podem anular-se se a população

selecionada for na maioria constituída de hipertensos leves⁶³. A HVE costuma ser mais frequente entre hipertensos microalbuminúricos (55%³⁰ a 93%⁸⁸) do que entre normoalbuminúricos (33%³⁰ a 54%⁸⁸). Ravera e col, contrariamente, não observaram diferenças com IMVE ou HVE, mas identificou maior prevalência de isquemia lacunar cerebral entre hipertensos com microalbuminúria (82% vs 27%)⁸². Winberg e col. também não obtiveram diferença no IMVE em relação a microalbuminúria¹⁵⁶.

Outras pesquisas realizadas na década de 1990, inseriram a retinopatia hipertensiva dentro do contexto de indicadores de LOA associados à microalbuminúria. A microalbuminúria pode aumentar a prevalência de retinopatia em até 25%^{28,30,34}. Pontremoli observou que prevalências de retinopatia detectada através de retinografia atingiram 64% de hipertensos normoalbuminúricos e 73% dos microalbuminúricos³².

Os resultados descritos tornam a microalbuminúria um bom marcador de complicações hipertensivas, mas seu significado prognóstico permanece controverso porque ainda não há resultados oriundos de coortes prospectivas, adequadamente delineadas para tal fim, executadas em hipertensos sem a inclusão de diabéticos⁶²⁻⁶⁴. Apesar dos indícios de associação, o mecanismo de ligação entre a microalbuminúria e eventos cardiovasculares ainda é uma questão em aberto, apontando primordialmente para dano vascular generalizado²⁹. O benefício de quantificar rotineiramente a microalbuminúria como parte do rastreamento de risco cardiovascular em hipertensos não-diabéticos também é tema de questionamento^{62,88,151} e sua inclusão na avaliação rotineira dos hipertensos ainda não foi adotada formalmente pelos comitês normatizadores^{63,64}. A microalbuminúria é pouco prevalente em pacientes com hipertensão leve e carece de poder para predizer aqueles que potencialmente tornariam-se graves. Assim, sua utilidade no estágio I de hipertensão é mínima até o momento. Entretanto, tal aferição pode ser valiosa para identificar, entre os indivíduos com hipertensão arterial moderada a grave, aqueles que beneficiariam-se de maior controle de seus fatores de risco⁶².

2.4 Índice de massa ventricular e hipertrofia ventricular esquerda na hipertensão arterial sistêmica

A HAS crônica induz ao aumento da massa ventricular esquerda (MVE) em parte dos indivíduos hipertensos. Esse aumento pode ser detectado através de radiografia de tórax (Rx), através de modificações características no eletrocardiograma (ECG) ou através de exame ecocardiográfico (ECO). Cada método tem parâmetros próprios para identificar o aumento anormal da massa ventricular esquerda, denominada hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Em indivíduos hipertensos, a prevalência de HVE varia de 5% a 70%, dependendo do método utilizado e do perfil da população estudada⁸⁴, sendo considerada uma lesão em órgão-alvo (LOA).

Por ser um poderoso fator de risco cardiovascular para morte súbita, arritmias ventriculares, isquemia cardíaca, doença coronariana e insuficiência cardíaca⁷¹, até mesmo independente e superior à pressão arterial^{69,74}, a presença de HVE atribui maior gravidade à HAS, tanto através do ECG como da ECO, segundo critérios propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁵⁹. A evidência de HVE ao ECG remete aos mesmos riscos quando observada no ecocardiograma^{74,163}. A HVE pode ser revertida com tratamento anti-hipertensivo após período variável de tempo, mesmo a partir de 3 semanas. Se a regressão da massa ventricular esquerda é de fato protetora para eventos futuros, independente da pressão arterial, ainda é uma questão em aberto¹⁶³.

Entretanto, o ECG é um método relativamente insensível para detectar HVE anatômica, sendo positivo em 5% ou menos de pacientes com hipertensão leve a moderada, limitando o valor prático deste achado para a classificação do risco clínico¹⁶⁴.

A ECO é um meio mais sensível e superior ao ECG e Rx para demonstrar HVE. O desenvolvimento da ecocardiografia uni ou bi-dimensional demonstrou que a HVE detectada

neste exame ocorre antes de ser observada no ECG. Atinge entre 20% a mais de 80% dos pacientes, dependendo da gravidade da hipertensão arterial, com uma sensibilidade de 85% contra, no máximo, 49% do ECG provados por necrópsia¹⁶³⁻¹⁶⁶. A prevalência de HVE através de ECO é de 15% a 20% em uma população geral adulta⁷⁴.

Os valores de massa ventricular esquerda (MVE) estimada através da ECO são muito dependentes da superfície corporal e peso. O seu ajuste para a superfície corporal define o índice de massa ventricular esquerda (IMVE), uma variável mais adequada para estudos clínicos¹⁶⁵. Através da ECO, a HVE caracteriza-se quando a IMVE é maior que 134g/m² para homens e maior que 109g/m² para mulheres¹⁶⁴. Um IMVE acima de 125 g/m² também confere maior risco tanto em homens quanto em mulheres, portanto pode ser utilizado como limite para HVE^{30, 167}.

A MVE determinada por ECO é calculada segundo a fórmula de Devereux e col¹⁶⁸:

$$\mathbf{MVE = 1,04[(SIV+DIVE+PP)^3-DIVE^3]-13,6 \text{ g}}$$

MVE = massa ventricular esquerda

SIV = espessura do septo interventricular

DIVE = dimensão interna do ventrículo esquerdo

PP = espessura da parede posterior

O IMVE e a prevalência de HVE tendem a aumentar de acordo com a pressão arterial clínica e através da MAPA. As diferenças podem tornar-se significativas somente em valores mais elevados de pressão arterial, acima de 179 / 114 mmHg como observado por Mensah e col.¹²³. Os coeficientes de correlação entre a pressão arterial e o IMVE são significativos a partir de valores pouco elevados como R = 0,07 para PS clínica, R = 0,15 e 0,17 para PS diurna e noturna da MAPA e R = 0,22 para PD noturna do MAPA⁸⁴. Correlações mais acentuadas podem atingir até R = 0,55 para a PS clínica e R = 0,81 para PS da MAPA⁶⁸. Em

oposição, outros estudos tem demonstrado nenhuma associação entre níveis pressóricos e IMVE ou HVE determinada ecocardiograficamente^{27,92,164,166}.

Apesar de correlações de pequena magnitude com a pressão arterial, quando presente, a HVE indubitavelmente confere maior morbidade ao hipertenso. Em uma coorte de 3220 indivíduos, após 4 anos de seguimento, Levy e col.⁷⁴ observaram eventos cardiovasculares não-fatais em 12,1% dos homens com HVE e 6,8% naqueles sem HVE. Nas mulheres ambas as prevalências foram menores, atingindo apenas 7,4 % e 4,2% respectivamente. Eventos fatais foram observados respectivamente em 4,8% e 1% entre os homens e 1,2% e 0,4% entre as mulheres. Ajustados para fatores de confusão, cada aumento de 50g/m² produziu um risco relativo (RR) de 1.49 nos em homens e 1,57 nas mulheres para eventos cardiovasculares não-fatais e, 1,73 e 2,12 para eventos cardiovasculares fatais respectivamente⁷⁴.

A associação do IMVE ou da HVE com outros indicadores de gravidade de HAS como microalbuminúria é variável, conforme já descrito na seção anterior.

Tanto o IMVE como a presença de HVE tendem a associar-se com retinopatia hipertensiva^{27,33}, mas também com alguns resultados negativos^{19,92,123}.

Apesar da ECO, em comparação com o ECG, aumentar a classificação de alto risco conforme a proposta da OMS (40% vs 16% respectivamente⁸⁴) a realização rotineira de ECO para determinar HVE em hipertensos não é consensual⁶⁵. Deve ser reservada para estudos ou para pacientes de estágio I e II de HAS com ECG duvidoso. A tendência é realizar o exame justamente naqueles pacientes cujos valores pressóricos sejam insuficientes para definir tratamento farmacológico inicial, mesmo considerando uma frequência baixa de HVE em hipertensos leves⁶⁵.

2.5 Monitorização ambulatorial da pressão arterial na hipertensão arterial sistêmica

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) é disponível para pesquisa desde 1962¹⁶⁹ e para objetivos clínicos desde 1978¹⁷⁰. É o registro de valores da pressão arterial, através de equipamento portátil automático, durante um período de tempo definido, usualmente de 24 horas. As leituras são realizadas em intervalos de tempo que variam entre 10 a 20 minutos durante horário diurno (7h-23h) e 15 a 30 minutos durante o sono (23h-7h)⁸³.

O monitor ambulatorial detecta a pressão arterial por princípio auscultatório ou oscilométrico⁸³. O primeiro utiliza os sons de Korotkoff e o segundo, estimativas oscilométricas das pressões sistólica e média, produzindo uma pressão diastólica calculada. Todos os métodos tem suas limitações⁸³. O método auscultatório é sensível a movimentos e ruídos externos¹⁷¹ e pode subestimar a pressão sistólica⁸³. O método oscilométrico é sensível a vibrações¹⁷¹ e pode superestimar a pressão sistólica⁸³. Ao final do exame, os dados armazenados são transferidos e analisados em computador através de interface apropriada. Aceitam-se exames que obtiveram no mínimo 85% das medidas válidas⁸³. Um relatório é gerado com as médias pressóricas das 24 horas, dos períodos diurno e noturno, assim como a sobrecarga pressórica diurna e noturna. Esta é a porcentagem de medidas acima de valores considerados limites normais para os períodos estudados. A porcentagem de medidas inadequadas e desconsideradas é informada. Adicionalmente, elabora um gráfico das medidas obtidas ao longo das 24 horas. Esse gráfico permite observar que em boa parte dos indivíduos existe um descenso fisiológico noturno na pressão arterial. Ou seja, a média pressórica noturna (período de sono) reduz 10% ou mais da média diurna. Denominam-se de “dippers” os indivíduos que apresentam o descenso noturno e “não-dippers” àqueles cujo descenso noturno não atinge os 10% da pressão arterial média diurna¹⁷². A prevalência de “não-dippers é de 17%¹⁷³ a mais de 40%¹⁷⁴.

A MAPA determina valores usualmente menores dos que as aferições clínicas, como observado em integrantes do estudo PAMELA (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni)¹⁷⁵ e outros^{83,171}. Atualmente, os valores da MAPA considerados normais são menores que 130 / 80 mmHg, considerando-se a média de 24 horas⁸³. Para os períodos diurno e noturno os valores normais são respectivamente menores que 135/85 mmHg e 120/75 mmHg. A sobrecarga pressórica é normal quando menos de 20% das medidas estão acima dos valores normais⁸³.

Diversos estudos em hipertensos demonstraram que a MAPA, comparativamente às medidas usuais de consultório, é melhor preditora de morbidade e mortalidade cardiovasculares^{76,83}. Adicionalmente, obtém melhor correlação com LOA, às custas de maiores coeficientes de correlação^{67,68,70,75-77,81,83,92,176}, particularmente entre hipertensos com ausência de descenso noturno^{75,177,178} e naqueles com MAPAs reproduzíveis¹⁷⁶. Através da MAPA, hipertensos controlados apresentam menores prevalências de HVE (0% vs 12,9%, $P < 0,001$) e de microalbuminúria (3,8 vs 6,2%, NS) comparativamente àqueles com pressão arterial não controlada¹⁷⁹. Entretanto, as pressões da MAPA, em um subestudo do LIFE, não promoveram informações adicionais às obtidas com as pressões clínicas em hipertensos nos estágios 2 e 3¹⁵⁶. Na retinopatia hipertensiva, diâmetros arteriolares foram correlacionados com as pressões noturna e média de 24 horas da MAPA ($R=0,42$ e $R=0,38$ respectivamente)⁷⁷.

Os resultados de estudos que demonstram maiores correlações das pressões sistólicas da MAPA com o IMVE, comparando com as pressões de consultório, obtidas em análises transversais, podem ser observados na tabela 2 a seguir.

Tabela 2. Correlação entre IMVE e pressão arterial sistólica de consultório e de MAPA em hipertensos*.

Estudo	N	Pressão Sistólica	
		Clínica	MAPA
Rowlands et al (1982)	50	0,45	0,60
Drayer et al (1983)	12	0,55	0,81
Devereux et al (1983)	100	0,24	0,30
Lattuada et al (1985)	50	0,07	0,40
Palatini et al (1985)	42	0,52	0,62
Gosse et al (1986)	61	0,40	0,49
White et al (1989)	31	0,13	0,54
Prisant et al (1989)	55	0,33	0,50
Verdecchia et al (1990)	150	0,44	0,57
Palatini et al** (1999)	712	0,18	0,22

*Adaptado de Mancia et al. (78)

** referência 176

Por sua vez, estudos longitudinais não foram tão pródigos em demonstrar essas associações, caracterizando-se por serem retrospectivos e com diversas limitações na coleta e análise dos dados⁷⁸. Em hipertensos graves, a MAPA revelou uma maior correlação com IMVE apenas para pressão diastólica ($R = 0,42$), comparando com a pressão diastólica clínica ($R = 0,38$). Todas as demais correlações dos valores pressóricos sistólicos e diastólicos com IMVE foram maiores para as medidas de consultório¹⁸⁰. A ausência de descenso noturno pode aumentar o IMVE (137g/m^2 vs 120g/m^2 ⁸⁶; 108g/m^2 vs 99g/m^2 ³⁵). Mas Roman e col detectaram igualdade no IMVE entre os hipertensos com e sem descenso noturno¹⁷⁴.

Os valores pressóricos da MAPA tendem a ser maiores¹⁶² e melhor correlacionados com a microalbuminúria^{92,156,176}, obtendo coeficientes de correlação pouco superiores, até $R = 0,25$, comparativamente às pressões clínicas^{30,150,176}. Entretanto, a MAPA fora falível em outros estudos que buscaram associação com a microalbuminúria^{82,88,151}, mesmo em hipertensos

graves¹⁸⁰. A prevalência de descenso noturno (74%) foi a mesma entre normo e microalbuminúricos em um grupo do estudo LIFE¹⁵⁶.

A ausência de descenso noturno pode provocar maior frequência de eventos fatais e não-fatais⁷⁶, maior prevalência de HVE (23% vs 5%³⁴, 19% vs 6%³⁵), de microalbuminúria (25% vs 8,3%), e de retinopatia hipertensiva (26,6% vs 17,6%)⁸⁶. Na mesma situação em outros trabalhos, a ausência do descenso noturno não registrou diferenças sobre IMVE¹⁷⁴, microalbuminúria^{34,35} ou retinopatia hipertensiva³⁴. Mas a questão de maior risco ou prevalência de LOA associados a ausência do descenso noturno na MAPA deve ser avaliada com cuidado. Algumas observações geraram resultados negativos^{34,174}, sugerindo que a ausência de descenso noturno possa ter um papel no desenvolvimento de algumas LOA, como HVE, mas não em outros³⁴. A divisão entre descenso presente ou ausente é arbitrária, porque na população geral e, mesmo em sua fração hipertensa, a distribuição do descenso noturno apresenta uma curva normal⁷⁸. A reprodutibilidade do descenso noturno é limitada porque 30% a 40% dos pacientes hipertensos trocam de condição após MAPAs repetidos, com ou sem tratamento⁷⁸, provavelmente mais por leituras errôneas do aparelho do que variabilidade biológica diária¹⁷⁶. Prisant e col., observaram, respectivamente, somente 14,5% e 12% de concordância nas pressões sistólica e diastólica após duas MAPAs nos indivíduos com ausência de descenso noturno no primeiro exame¹⁷¹. Palatini e col., em 1999, observaram, em mais de 700 indivíduos hipertensos leves e sem tratamento prévio, que as correlações de MAPA e LOA, como microalbuminúria e IMVE, são mais importantes nos casos de monitorização que obtém boa reprodutibilidade, quando repetidos em um período de 3 meses. Se diferenças de pressão sistólica e diastólica maiores que 3, 8 mmHg e 3,1 mmHg forem observadas entre duas MAPAs, as correlações com microalbuminúria e IMVE não serão superiores às correlações obtidas com as medidas de consultório¹⁷⁶.

As sobrecargas sistólica ou diastólica demonstraram capacidade preditiva de dano cardiovascular quando superiores a 40%¹⁸¹. A retinopatia hipertensiva também pode estar

aumentada em hipertensos com maior sobrecarga pressórica⁸⁷. O efeito da sobrecarga pressórica pode ser independente da pressão arterial da MAPA, configurando um fator de risco independente⁸⁷.

Uma vez que diferentes variáveis independentes na MAPA foram identificadas para HVE, microalbuminúria e retinopatia hipertensiva, diferentes fisiopatogênias em cada um desses órgãos-alvo poderia explicar parte dos resultados contraditórios⁸⁶.

O número de evidências favoráveis para a utilização da MAPA é crescente, mas mesmo assim ainda não tornou-se uma ferramenta diagnóstica universal, em parte devido às limitações acima observadas. Mas, se deve ser empregada para o processo geral de decisão clínica no tratamento da HAS ou se mantém os parâmetros obtidos a partir das medidas clínicas ainda está por ser esclarecido^{34,156,163}. Tal importância ainda deverá ser comprovada com estudos prospectivos controlados^{78,83}. Clinicamente, a indicação da MAPA pode ser considerada nas seguintes condições⁸³.

- excluir hipertensão do “avental branco”;
- em pacientes com hipertensão lábil, limítrofe ou episódica;
- em pacientes com piora progressiva de LOA e bom controle pressórico;
- garantir adequado controle pressórico em hipertensos com maior risco cardiovascular como diabetes ou AVC;
- hipertensão na gestação;
- pacientes com suspeita síncope ou hipertensão ortostática;
- decisão de tratamento de hipertensão em indivíduos mais idosos.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Sci* 1939;197:332-343.
2. Scheie HG. Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *Arch Ophthalmol* 1953;49:117-138.
3. Kirkendall WM, Armstrong ML. Vascular changes in the eye of the treated and untreated patient with essential hypertension. *Am J Cardiol* 1962;9:663-668.
4. Breslin DJ, Gifford RW, Fairbairn JF. Essential hypertension: twenty-year follow-up study. *Circulation* 1966;33:87-97.
5. Ralph RA. Prediction of cardiovascular status from arteriovenous crossing phenomena. *Ann Ophthalmol* 1974;6:323-326.
6. Walsh JB. Hypertensive retinopathy. *Ophthalmology* 1982;89:1127-1131.
7. Dahlof B, Stenkula S, Hanson L. Hypertensive retinal vascular changes: relationship to left ventricular hypertrophy and arteriolar changes before and after treatment. *Blood Press* 1992;1(1):35-44.
8. Stanton AV, Balvinder W, Cerutti A, Ford S, Marsh R, Sever P, et al. Vascular Network in the retina with age and hypertension. *J Hypertens* 1995;13:1724-1728.
9. Sharret AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, Pinsky JL, Klein R. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure – the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 1999;150(3):263-270.
10. Wong T, Klein R, Klein BEK, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol* 2001;46(1):59-80.
11. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive Retinopathy. *N Engl J Med* 2004;351:2310-2317.
12. Bechgaard P, Porsaa K, Voeglius H. Ophthalmological investigation of 500 persons with hypertension of long duration. *Br J Ophthalmol* 1950;34:409-424.

13. Nicholls JV, Turnbull W, Evelyn KA. The caliber of the retinal arterioles in normal and hypertensive patients. *Tr Canad Ophth Soc* 1955;7:37-45.
14. Salus R. A contribution to the diagnosis of arteriosclerosis and hypertension. *Am J Ophthalmol* 1958;45:81-92.
15. Aurell E, Tibblin G. Hypertensive eye-ground changes in a swedish population of middle-aged men. *Acta Ophtalmol* 1965;43:355-361.
16. Aoki N. Epidemiological evaluation of fundoscopic findings in cerebrovascular diseases II. A multivariate analysis of fundoscopic findings. *Jpn Circ J* 1975;39(3):271-282.
17. Hayreh SS, Servais GE, Virdi PS. Hypertensive retinopathy. *Ophthalmologica* 1989;198:178-260.
18. Klein R, Klein BEK, Moss S, Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol* 1994;112 (1):92-98.
19. Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, Cardozo SE, Moreira FC, Wainstein MV, Moreira WD, Moreira LB: A study of the usefulness of optic fundi examination of hypertensive patients in a clinical setting. *J Human Hypertens* 1995;9:547-551.
20. Klein R, Klein BE, Moss SE. The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997;95:329-350.
21. Yu T, Mitchell P, Berry G, Li W, Wang JJ. Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. *Arch Ophthalmol* 1998;116(1):83-89.
22. Wendland JP. The relationship of retinal and renal arteriolosclerosis in living patients with essential hypertension. *Am J Ophthalmol* 1952;35:1748-1753.
23. O'sullivan P, Hickey N, Maurer B, et al. Retinal artery changes correlated with other hypertensive parameters in a coronary heart disease - case-history study. *Brit Heart J* 1968;30:556-562.
24. Michelson EL, Morganroth J, Nichols CW, MacVaught H. Retinal arteriolar changes as an indicator of coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1979;139:1139-1141.
25. Pessina AC, Palati P, Sperti G, et al. Evaluation of hypertension and related target organ damage by average day-time blood pressure. *Clin and Exp Hyperten* 1985; A7:267-278.

26. Bonfanti F, Corrocher R, Bertinato L, et al. Incidenza delle complicanze retiniche e renali nell'ipertensione arteriosa. *Min Cardioang* 1986;34:99-105.
27. Leonardis V, Becucci A, De Scalzi M, Cinelli P. Low incidence of cardiac hypertrophy in essential hypertensives with no retinal changes. *Int J Cardiol* 1992;85:95-99.
28. Biesenbach G, Zazgornik J. High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol* 1994;41(4):211-218.
29. Pontremoli R, Cheli V, Sofia A, Tirota A, Ravera M, Nicoletta C, et al. Prevalence of micro and macroalbuminuria and their relationship with other cardiovascular risk factors in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(supl 6):S 6-9.
30. Cesarola G, Cottone S, Mulé G, Nardi E, Mangano MT, Andronico G, et al. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. *J Hypertens* 1996;14:915-920.
31. Pontremoli R, Viazzi F, Sofia A, Tomolillo C, Ruello N, Bezante GP, et al. Microalbuminuria: a marker of cardiovascular risk and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int* 1997;52(suppl.63):S 163-165.
32. Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, Nicoletta C, Viazzi F, Tirota A, et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension. – the MAGIC study. *Hypertension* 1997;30(5):1135-1143.
33. Shigematsu Y, Hamada M, Ohtsuka T, Hashida H, Ikeda S, Kuwahara T, Hara Y, Kodama K, Hiwada K. Left ventricular geometry as an independent predictor for extracardiac target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11(10):1171-1177.
34. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, Michev I, Salerno M, Magrini F, Zanchetti A. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19(9):1539-1545.

35. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, Lonati L, Magrini F, Zanchetti A. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004;22:273-280.
36. Cuspidi C, Salerno M, Salerno DE, Meani S, Valerio C, Esposito A, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of retinal vascular changes in never-treated hypertensives: an inter and intra observer reproducibility study by non-mydriatic retinography. *Blood Press* 2004;13(1):25-30.
37. Aoki N. Epidemiological evaluation of fundoscopic findings in cerebrovascular diseases I. Fundoscopic findings as risk factors for cerebrovascular diseases. *Jpn Circ J* 1975;39(3):257-269.
38. Gillum RF. Retinal arteriolar findings and coronary heart disease. *Am Heart J* 1991;122(1):262-263.
39. Klein R, Sharret AR, Klein BEK, Chambless LE, Cooper LS, Hubbard LD, Evans G. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1644-1650.
40. Breslin DJ, Gifford RW, Fairbairn JF, Kearns TP. The prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1966;195:335-338.
41. Svarddsudd K, Wedel H, Aurell E, Tibblin G. Hypertensive eye ground changes: prevalence, relation to blood pressure and prognostic importance - the study of men born in 1913. *Acta Med Scand* 1978;204:159-167.
42. Schouten EG, Vandenbroucke JP, van der Heide-Wessel C, van der Heide RM. Retinopathy as an independent indicator of all-causes mortality. *Int J Epidemiol* 1986;15(2):234-236.
43. Lip GH, Beevers M, Beevers DG. Survival and prognosis of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens* 1995;13:915-924.
44. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BEK, Hubbard LD. Prospective cohort study of retinal vessel diameter and risk of hypertension. *BMJ* 2004;329:79.

45. Wong TY, Klein R, Sharret AR, Duncan BB, Couper DJ, Klein BEK, Hubbard LD, Nieto FJ. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med* 2004;140:248-255.
46. Wong TY, Klein R, Couper DJ, Cooper LS, Shahar E, Hubbard LD, Wofford MR. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001;358:1134-1140.
47. Wong TY, Klein R, Sharret AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BEK, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. *JAMA* 2002;287(9):1153-1159.
48. Duncan BB, Wong TY, Tyroler HÁ, Davis CE, Fuchs FD. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1002-1006.
49. Wong TY, Klein R, Sharret AR, Schmidt MI, Pankow JS, Couper DJ, Klein BEK, Hubbard LD, Duncan BB. Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *JAMA* 2002;287(19):2528-2533.
50. Wong TY, Rosamond W, Chang PP, Couper DJ, Sharrett AR, Hubbard LD, Folsom AR, Klein R. Retinopathy and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005;293:63-69.
51. Wong TY, Klein R, Nieto FJ, Klein BE, Sharrett AR, Meuer SM, Hubbard LD, Tielsch JM. Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: a population-based case-control study. *Ophthalmology* 2003;110:933-940.
52. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BEK, Hubbard LD. A prospective cohort study of retinal arteriolar narrowing and mortality. *Am J Epidemiol* 2004;159(9):819-825.
53. Wong TY, Klein R, Sharret AR, Couper DJ, Klein BEK, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. *JAMA* 2002;288(1):67-74.
54. Wong TY, Klein R, Sharret AR, Nieto FJ, Boland L, Couper DJ, Mosley T, Klein BEK, Hubbard LD, Szklo M. Retinal microvascular abnormalities and cognitive impairment in middle-aged persons. *Stroke* 2002;33:1487-1492.
55. Wong TY, Klein R, Sharret AR, Manolio TA, Hubbard LD, Marino EK, Kuller L, Burke G, Tracy RP, Polak JF, Gottdiener JS, Siscovick DS. The prevalence and risk factors of

- retinal microvascular abnormalities in older persons – the Cardiovascular Health Study. *Ophthalmol* 2003;110:658-666.
56. Van Buchem FSP, Van der Heuvel-Aguina J, Van der Heuvel J. Hypertension and changes of the fundus oculi. *Acta Med Scand* 1964;176:539-47.
 57. Matas BR. The optic fundus and hypertension. *Medical Clinics of North America* 1977;61:547-64.
 58. Goto I, Katsuharu K, Katsuki S, Mimatsu T, Ikui H. Pathological studies on the intracerebral and retinal arteries in cerebrovascular and noncerebralvascular disease. *Stroke* 1975;6:263-269.
 59. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO) / Internacional Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21(11):1983-1992.
 60. The JNC report. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289(19):2560-2572.
 61. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, Sever PS, McG Thom S; British Hypertension Society. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004;18:139-185.
 62. Rosa TT, Palatini P. Clinical Value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypert* 2000;18(6):645-654.
 63. Palatini P. Microalbuminuria in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003;5(3):208-214.
 64. Volpe M, Cosentino F, Ruilope LM. Is it time to measure microalbuminuria in hypertension? *J Hypertens* 2003;21(7):1213-1220.
 65. Simone G. Guidelines for arterial hypertension: the echocardiography controversy. *J Hypertens* 1999;17(6):735-736.
 66. Ljungman S, Aurell M, Hartford M. Blood pressure and renal function. *Acta Med Scand* 1980;208:17-25.

67. Devereux R, Pickering T, Harshfield G e col. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 1983;68(3):470-746.
68. Drayer JM, Michael AW, DeYoung JL. Blood pressure as a determinant of cardiac left ventricular muscle mass. *Arch Intern Med* 1983;143:90-92.
69. Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986;105:173-178.
70. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J. Hypertens* 1987;5(1):93-98.
71. Levy G, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1988;108:7-13.
72. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor os vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 1988;ii:530-533.
73. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990;300:297-300.
74. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J* 1990;322(22):1561-1566.
75. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaje M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992;10:875-878.
76. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, et al. Ambulatory blood pressure. Na independent predictor of prognosis in essencial hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.

77. Houben AJHM, Canoy MCW, Paling HÁ, Derhaag PJFM, Leeuw PW. Quantitative analysis of retinal vascular changes in essential and renovascular hypertension. *J Hypertens* 1995;13(12):1729-1733.
78. Mancia G, Gamba PL, Omboni S, Paleari F, Parati G, Sega R, Zanchetti. Ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1996;14 (suppl 2):S61-S68.
79. Bigazzi R, Bianchi S, Balder D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertension* 1998;16(9):1325-33.
80. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology and therapeutics. *Am J Kidney Dis* 1999;34(4):973-995.
81. Verdecchia P, Clement D, Fagard R, Palatini P, Parati G. Blood pressure monitoring. Task force III: target-organ damage, morbidity and mortality. *Blood Press Monit* 1999, 4(6):303-317
82. Ravera M, Ratto E, Vettoretti S, Viazzi F, Leoncini G, Parodi D, To Del Sette M, Maviglio N, Deferrari G, Pontremoli R. *J Nephrol* 2002;15(5):519-524.
83. McGrath B. Ambulatory blood pressure monitoring. *MJA* 2002;176:588-592.
84. Martinez MA, Sancho T, Armada E, Rubio JM, Anton JL, Torre A, Palau J, Seguido P, Gallo J, Saenz I, Polo E, Torres R, Oliver J, Puig JG. Prevalence of left ventricular hypertrophy in patients with mild hypertension in primary care: impact of echocardiography on cardiovascular risk stratification. *Am J Hypertens* 2003;16(7):556-563.
85. Romundstad S, Holmen J, Hallan H, Kvelnid K, Elekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in treated hypertensive individuals: does Sex matter?: The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Circulation* 2003;108(22):2783-2789.
86. Nakano Y, Oshima T, Ozono R, Higashi Y, Sasaki S, Matsumoto T, Matsuura H, Chayama K, Kambe M. Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympatho-vagal nervous activity and progress in retinopathy. *Aut Neurosci B Clin* 2001;88:181-186.

87. Mule G, Nardi E, Andronico G, Cottone S, Raspanti F, Piazza G, Volpe V, Ferrara D, Cesarola G. Relationships between 24 h blood pressure load and target organ damage in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Blood Press Monit* 2001;6(3):115-112.
88. Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, Ravera M, Sofia A, Berruti V, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11(4):430-438.
89. Lira RPC, Selva AAP, Lira PC, Barbosa FAC. Utilidade da oftalmoscopia na hipertensão arterial sistêmica aguda. *Arq Bras Oftalmol* 1997;60(3):294-297.
90. Manfro WC, Lavinsky J, Ferreira RC, Chotgues LF, Quadros AS, Maestri TD, Betat R, Campos M, Schmidt M. Comparative study of the extension of coronary arteriosclerosis with risk factors and changes in the retinal artery. *Arq Bras Cardiol* 1994;63:185-9.
91. Melina D, Colivicqui F, Melina G. Target organ status and cardiovascular risk in borderline hypertension. *Acta Cardiol* 1992;47:481-485.
92. Dimmit SB, Eames SM, Gosling P, et al. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989; ii:1103-1106.
93. Stokoe NL, Turner RWD. Normal retinal vascular pattern. Arteriovenous ratio as a measure of arterial caliber. *Br J Ophthalmol* 1966;50:21-40.
94. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology* 1999;106(12):2269-2280.
95. Kagan A, Aurell E, Dobree J, et al. A note on signs in the fundus oculi and arterial hypertension: conventional assessment and significance. *Bull WHO* 1966;34:955-960.
96. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BEK, Meuer SM, Hubbard LD. Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2004;111:1183-1190.

97. Wong TY, Hubbard LD, Klein R, Marino EK, Kronmal R, Sharret AR, Siscovick DS, Burke G, Tielsch JM. Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1007-1013.
98. Pakter HM, Ferlin E, Fuchs SC, Maestri MK, Moraes RS, Nunes G, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Measuring arteriolar-to-venous ratio in retinal photography of patients with hypertension: development and application of a new semi-automated method. *Am J Hypertens* 2005;18(3):417-421.
99. Fuchs FD. Hipertensão arterial sistêmica: diagnóstico e tratamento. In: Duncan B, Giugliane E, Schmidt M, editores. *Medicina Ambulatorial Conduas Clínicas em Atenção Primária à Saúde*. 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas;1995. p. 433-442.
100. Kaplan NM. Hypertension in the population at large. In: Kaplan NM, editor. *Clinical Hypertension*. 7ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p.1-17.
101. Lyons AS , Petrucelli RJ. *Medicine – an illustrated hystory*. 1ª ed. Nova Iorque: Harry N Abrams Inc. Publishers;1987. p. 593.
102. Ancierno LJ. The hystory of cardiology. 1ª ed. Londres: Parthenon Publishing;1994. p. 319-334 *apud* Dodson PM, Lip GYH, Eames SM, Gibson JM, Beevers DG. Hypertensive retinopathy: a review of existing classification systems and a suggestion for a simplified grading system. *J Hum Hypertens* 1996;10:93-98.
103. Joint National Committee: The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment o High Blood Pressure (V JNC). *Arch Intern Med* 1993;153:154-183.
104. Joint National Committee. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2445.
105. Guidelines Subcommittee of the world health organization – international society of hypertension: 1999 world health organization – international society of hypertension guidelines for the management of hypertension. *Journal of Hypertension* 1999;17:151-183.

106. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.
107. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS, Bredemeier M, Cardozo SC. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. *Arq Bras Cardiol* 1994;63:473-479.
108. Pimentel CBA, D'Elia ACB, Pimentel CDPA, Balbão FC, Leiva FA, Motta GH, Gavassi HC, Evangelista H, Tiveron MG, Silva RA. Probabilidade e distribuição da hipertensão arterial da cidade de Marília-SP. *Hipertensão* 2002; 5(Supl):7.
109. Liebrich R. Ophthalmoskopischer befund bei morbus Brightii. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1859; 5:265-68 *apud* Matas, BR: The optic fundus and hypertension. *Medical Clinics of North America* 1977;61:547-564.
110. Gowers WR. The state of the arteries in Bright's disease. *BMJ* 1876;ii:743-745 *apud* Hayreh, SS; Servais, GE; Viridi, PS: Hypertensive retinopathy. *Ophthalmologica* 1989;198:178-260.
111. Gunn M. On ophthalmic evidence of general arterial disease. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1898;18:356-381 *apud* Matas, BR: The optic fundus and hypertension. *Medical Clinics of North America* 1977;61:547-564
112. Volhard F, Fahr KT. Die Brightsche Nierenkrankheit Klinik, Pathologie und Atlas. Vol.8. Berlin: Springer;1914 *apud* Hayreh, SS; Servais, GE; Viridi, PS: Hypertensive retinopathy. *Ophthalmologica* 1989;198:178-260.
113. Fishberg AM, Oppenheimer BS. The differentiation and significance of certain ophthalmoscopic pictures in hypertensive diseases. *Arch Intern Med* 1930; 46:901-920.
114. Hayreh SS. Hypertensive retinopathy. *Ophthalmologica* 1989;198:173-177.
115. Dodson PM, Lip GYH, Eames SM, Gibson JM, Beevers DG. Hypertensive retinopathy: a review of existing classification systems and a suggestion for a simplified grading system. *J Hum Hypertens* 1996;10:93-98.

116. Pohl ML. Siegrit's streaks in hypertensive choroidopathy. *J Am Opto Ass* 1988;59(5):372-376.
117. Tso MOM, Jampol LM. Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology* 1982;89:1132-1145.
118. Ahmed MEK, Walker JM, Beevers DG, Beevers M. Lack of difference between malignant and accelerated hypertension. *BMJ* 1986;292:235-237.
119. Leishman R. The eye in general vascular disease: hypertension and arteriosclerosis. *Br J Ophthalmol* 1957;41:641-701.
120. Dias JFP. Retinopatia Hipertensiva. In: Dias JFP, Ribeiro-Gonçalves E, Barsante C, editores. *Diabetes e Hipertensão Arterial - Biblioteca Brasileira de Oftalmologia*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Cultura Médica;1994. p. 64-81.
121. Evelyn KA, Nicholls JV, Turnbull W. A method of grading and recording the retinal changes in essential hypertension. *Am J Ophthalmol* 1958;45:165-179.
122. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, et al. The Framingham Eye Study monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol* 1980;24(suppl):335-610.
123. Mensah G, Pappas TW, Koren MJ, Ulin RJ, Laragh JH, Devereux RB. Comparison of classification of the severity of hypertension by blood pressure level and by World Health Organization criteria in the prediction of concurrent cardiac abnormalities and subsequent complications in essential hypertension. *J Hypertens* 1993;11:1429-1440.
124. Hayreh SS, Servais GE, Viridi PS. Hypertensive retinopathy. *Ophthalmologica* 1989;198:248-260.
125. Becker RA. Hypertension and arteriolesclerosis. In: Duane TD, Jaeger EA, editors. *Clinical Ophthalmology - vol.3*. Philadelphia: Harper & Row Publishers;1987. cap. 13.
126. Sapira JD. An internist looks at the fundus oculi. *Disease -a-Month* 1984;30:5-63.

127. Stanton A, Mullaney P, Mee F, O'Brien ET, O'Malley. A method of quantifying retinal microvascular alterations associated with blood pressure and age. *J Hypertens* 1995;13:41-48.
128. Wagener HP, Benedict WL. Retinal arterial and arteriolar lesions associated with systemic vascular hypertension. *Am J Med Sci* 1961;241:240-252.
129. Green WR. Systemic diseases with retinal involvement. In: Spencer W, editor. *Ophthalmic Pathology - an atlas and textbook*. 3^a ed. Filadélfia:W.B. Saunders Comp; p. 1034-1048.
130. Stokoe NL. Clinical assessment of the hypertensive fundus. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1975;95(4):463-471.
131. McGregor E, Isles CG, Jay JL, et al. Retinal changes in malignant hypertension. *BMJ* 1986;292:233-234.
132. Gans JA. Classification of the arteriosclerotic-hypertensive fundus oculi in patients treated with sympathectomy. *Arch Ophthalmol* 1944;32:267-275
133. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative fundoscopic examination? *Ital Heart J* 2001;2(9):702-706.
134. Cesarola G, Mule G, Nardi E, Cottone S, Andronico G, Mongiovi R, Mezzatesta G. Usefulness of microalbuminuria in cardiovascular risk stratification of essential hypertensive patients. *Nephron Clin Pract* 2004;96(4):123-130.
135. Wong TY, Klein R, Duncan BB, Nieto FJ, Klein BEK, Couper DJ, Hubbard LD, Sharret AR. Racial differences in the prevalence of hypertensive retinopathy. *Hypertension* 2003;41(5):1086-1091.
136. Aoki N. Epidemiological evaluation of fundoscopic findings in cerebrovascular diseases III. Observer variability and reproducibility for fundoscopic findings. *Jpn Circ J* 1977;41(1):11-17.

137. Pakter HM, Fuchs SC, Maestri M, Fuchs FD: Detection of hypertension retinopathy findings: a study of agreement between ophthalmologist and cardiologist. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:S699.
138. King LA, Stanton AV, Sever PS, Thom S A, Hughes AD. Arteriolar length-diameter (L:D) ratio: a geometric parameter of the retinal vasculature diagnostic of hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10:417-418.
139. Parr JC, Spears GFS. General caliber of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery. *Am J Ophthalmol* 1974;77:472-477.
140. Parr JC, Spears GFS. Mathematic relationships between the width of retinal artery and the widths of its branches. *Am J Ophthalmol* 1974;77:478-483.
141. Delori FC, Fitch KA, Feke GT, et al. Evaluation of micrometric and microdensitometric methods for measuring the width of retinal vessel images on fundus photographs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988;226:393-399.
142. Rassam SM, Patel V, Brinchmann-Hansen O, et al: Accurate vessel width measurement from fundus photographs: new concept. *Br J Ophthalmol* 1994;78:24-29.
143. George GS, Wolbarsht ML, Landers MB III. Reproducible estimation of retinal vessel width by computerized microdensitometry. *Int Ophthalmol* 1990;14:89-95.
144. Newsom RS, Sullivan PM, Rassam SM, et al. Retinal vessel measurement: comparison between observer and computer driven methods. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:221-225.
145. Couper DJ, Klein R, Hubbard LD, Wong TY, Sorlie PD, Cooper LS, Brothers RJ, Nieto FJ. Reliability of retinal photography in the assessment of retinal microvascular characteristics: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Ophthalmol* 2002;133:78-88.
146. Ljungman S. Microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990;3(12):956-960.

147. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on the diagnosis and management of nephropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1994;17:1357- 1361.
148. Bertolucci M, Friedmann G, Schaan BD, Ribeiro JP, Schmidt H. Intensity related exercise albuminuria in insulin diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1993;19:217-225.
149. Mimram A, Ribstein J. Microalbuminuria in essential hypertension. *Clin Exper Hypertens* 1993;15(6):1061-1067.
150. Hoegholm A, Bang LE, Kristensen KS, Nielsen JK, Holm J. Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension and normotension. *Hypertension* 1994;24:101-105.
151. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Herlitz H, Fagerberg B. Does microalbuminuria predict cardiovascular events in nondiabetic men with treated hypertension? *Am J Hypertens* 1995;8(4):337-42.
152. Parving H-H, Jensen HE, Mogensen CE, Evrin PE. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974;i:1190-1192.
153. Cesarola S, Cottone S, D'ignoto G, Grasso L, Mangano MT, Carapelle E, Nardi E, Andronico G, Fulantelli MA, Marcellino T, Seddio G. Microalbuminuria as a predictor of cardiovascular damage in essential hypertension. *J Hypertens* 1989;7(suppl 6):S332-S333.
154. Winocour PH, Harland JOE, Millar JP, Laker MF, Alberti KG. Microalbuminuria and associated cardiovascular risk factors in the community. *Atherosclerosis* 1992;93:71-81.
155. Dell'omo G, Giorgi D, Di Bello V, Mariani M, Pedrinelli R. Blood pressure independent association of microalbuminuria and left ventricular hypertrophy in hypertensive men. *J Intern Med* 2003;254(1):76-84.
156. Wiinberg N, Bang LE, Wachtell K, Larsen J, Olsen MH, Tuxen C, Hildebrandt PR, Rokkedal J, Ibsen H, Devereux RB. 24-h Ambulatory blood pressure in patients with

- ECG-determined left ventricular hypertrophy: left ventricular geometry and urinary albumin excretion – a LIFE substudy. *J Hum Hyperten* 2004;18:391-396.
157. Erley CM, Haefele U, Heyne N, Braun, Risler T. Microalbuminuria in essential hypertension. Reduction by different antihypertensive drugs. *Hypertension* 1993;21:810-815.
158. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Campese V. Microalbuminuria in patients with essential hypertension: effects of several antihypertensive drugs. *Am J Med* 1992;93:525-528.
159. Berton G, Cordiano R, Mbaso S, De Toni R, Mormino P, Palatini P. Prognostic significance of hypertension and albuminuria for early mortality after acute myocardial infarction. *J Hyperten* 1998;16:525-530.
160. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen S, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminem MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn S, Aurup P. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE Study. *Ann Int Med* 2003;139(11):901-906.
161. Gatzka CD, Reid CM, Lux A, Dart AM, Jennings GL. Left ventricular mass and microalbuminuria: relation to ambulatory blood pressure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26(7):514-516.
162. Rambašek M, Fliser D, Ritz E. Albuminuria of hypertensive patients. *Clin Nephrol* 1992;38(suppl):S40– S45.
163. Frohlich ED. Current clinical pathophysiologic considerations in essential hypertension. *Med Clin North Am* 1997;81(5):1113-1129.
164. Devereux RB, Casale PN, Wallerson DC, et al. Cost-effectiveness of echocardiography and electrocardiography for detection of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Hypertension* 1987;9(suppl. 2):II.69-76.
165. Devereux RB, Liebson PR, Horan MJ. Recommendations concerning use of echocardiography in hypertension and general population research. *Hypertension* 1987;9(suppl. 2):II.97-103.

166. Gardin J, Drayer J, Webwe M, et al. Doppler echocardiographic assessment of left ventricular systolic and diastolic function in mild hypertension. *Hypertension* 1987;9(supl. 2):II.90-96.
167. Koren MJ, Devereux MB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in men and women with uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-352.
168. Devereux RB, Reichek NR. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977;55:613-618.
169. Hinman AT, Engel BT, Bickford AF. Portable blood pressure recorder: accuracy and preliminary use in evaluating intradaily variations in pressure. *Am Heart J* 1962;63:663-668.
170. Harshfield GA, Pickering TG, Laragh JH. A validation study of the Delmar Avionics Ambulatory blood pressure system. *Ambul Electrocardiogr* 1979;1:7-12.
171. Prisant LM, Bottini PB, Carr A . Ambulatory blood pressure monitoring: methodologic issues. *Am J Nephrol* 1996;16:190-201.
172. Verdecchia P, Porcellati C. Defining normal ambulatory blood pressure in relation to target organ damage and prognosis. *Am J Hypertens* 1993;6(6 Pt 2):207S-210S.
173. O'brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;ii:397.
174. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Cavallini MC, Pini R, Devereux RB. Is the absence of a normal nocturnal fall in blood pressure(nondipping) associated with cardiovascular target organ damage? *J Hypertens* 1997;15(9):969-978.
175. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: results from de PAMELA study. *J Hypertens* 1995;13:1377-1390.
176. Palatini P, Mormino P, Santonastaso M, Mos L, Pessina A. Ambulatory blood pressure predicts end-organ damage only in subjects with reproducible recordings. *J Hypertens* 1999;17(4):465-473.

177. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990;81:528-536.
178. Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens* 1994;12:469-473.
179. Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, Michev I, Macca G, Rocanova JI, Salerno M, Fusi V, Leonetti G, Zanchetti A. Prevalence of target organ damage in treated hypertensive patients: different impact of clinic and ambulatory blood pressure control. *J Hypertens* 2000;18(6):803-809.
180. Fagher B, Valind S, Thulin T. End-organ damage in treated severe hypertension: close relation to nocturnal blood pressure. *J Hum Hypertens* 1995;9:605-610.
181. White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J* 1989;118:782-795.

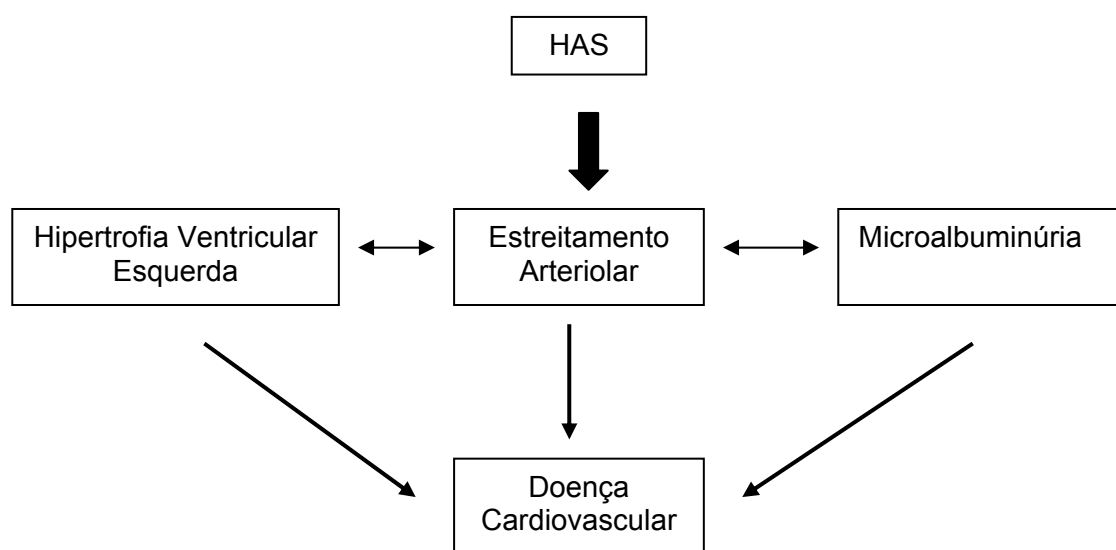
4. QUADRO CONCEITUAL

A presença de hipertensão arterial sistêmica interfere no perfil cardiovascular de um indivíduo, provocando repercussões em diversos órgãos-alvo, que incrementam seu risco de apresentar eventos cardiovasculares, abreviando a vida. A identificação precisa de lesões em órgãos-alvo (LOA), pode apontar riscos vasculares distintos e auxiliar na indicação de abordagens preventivas e terapêuticas mais eficientes. A detecção de lesões em órgãos-alvo exige o emprego de métodos de avaliação que sejam sensíveis e reproduzíveis, permitindo sua utilização em pacientes com diferentes estágios de hipertensão arterial. Outro aspecto essencial é o desempenho dos testes diagnósticos em contexto populacional, onde há baixa prevalência de lesões em órgãos-alvo, e, em ambiente hospitalar, no qual há maior prevalência de acometimento.

Entre o extenso conjunto de métodos para avaliação de LOA em pacientes com hipertensão, destaca-se o exame da retina, por ser o único local que permite visualização direta de sua vascularização. Recentemente, a avaliação de retinopatia hipertensiva, mais precisamente de estreitamento arteriolar, tem obtido maior reprodutibilidade com método microdensitométrico, em oposição à tradicional oftalmoscopia direta, de alta variabilidade intra e inter-observador.

Contudo, não há estudos comparando o desempenho diagnóstico do estreitamento arteriolar, através do método microdensitométrico, com os métodos fundoscópicos usualmente empregados. Também não há estudos avaliando associações entre o método microdensitométrico e outros métodos utilizados para identificar LOA, como hipertrofia ventricular esquerda, através de ecocardiografia, e de microalbuminúria, através de radioimunoensaio, em pacientes hipertensos em ambiente clínico-hospitalar.

Esse quadro conceitual delimita os objetivos da presente tese.



5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

Avaliar o desempenho de um novo método informatizado e semi-automatizado, denominado microdensitométrico, para a aferição da razão arteríolo-venular, diagnóstico de estreitamento arteriolar da retina e associações com indicadores de hipertensão arterial em pacientes acompanhados em ambulatório especializado.

5.2 Objetivos Específicos

5.2.1 Comparar sensibilidade, especificidade e valores preditivos do estreitamento arteriolar estimado através de oftalmoscopia direta, realizada por internista e oftalmologista, e retinografia (método micrométrico) contra o método microdensitométrico.

5.2.2 Analisar associação entre o estreitamento arteriolar da retina, obtido através do método microdensitométrico, e os seguintes indicadores de doença hipertensiva:

- a) pressão arterial clínica
- b) monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)
- c) índice massa ventricular esquerda e hipertrofia ventricular esquerda
- d) excreção urinária de albumina e microalbuminúria

6. PRIMEIRO ARTIGO

6.1 VERSÃO INGLÊS

Arteriolar narrowing in fundoscopic examination: evidence of a low performance of the ophthalmoscopy and retinography in comparison with a microdensitometric method

Marcelo M. Maestri ^{1,2}, Sandra C. Fuchs ^{1,3}, Elton Ferlin ⁴, Helena M. Pakter ³, Gerson Nunes ⁵, Ruy S. Moraes ⁵, Miguel Gus ^{1,5}, Leila B. Moreira ^{1,6}, Flávio D. Fuchs ^{1, 5}

¹ Post-graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil.

² Division of Ophthalmology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil.

³ Post-graduate Program in Epidemiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil.

⁴ Division of Medical Engineering. Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil.

⁵ Division of Cardiology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil.

⁶ Division of Clinical Pharmacology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil.

Running title: Arteriolar narrowing by microdensitometric method

Grants: Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq) and Fundação de Amparo a Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Address for correspondence

Flávio Danni Fuchs, M.D., Ph.D.

Serviço de Cardiologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

90.035-903, Porto Alegre, RS, Brazil

Phone/FAX: + 5551-3316-8420

E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

Abstract

Objectives: Retinal abnormalities, particularly arteriolar narrowing, are powerful predictors of cardiovascular events. We evaluated the performance of direct ophthalmoscopy and retinography examination to detect arteriolar narrowing.

Methods: Fifty- two patients with hypertension had optic fundi examination done by an internist and an ophthalmologist, and had retinographies taken and digitized to determine vessel diameters by a new technology of edge detection (microdensitometric method). Physicians asserted the presence of arteriolar narrowing (AVR equal or lower than 0.7) through direct ophthalmoscopy and projected retinography. The microdensitometric method measures automatically the vessel widths based on the sub-pixel resolution of the edge of vessel walls. Sensitivity (SE), specificity (SP), positive (PPV) and negative predictive values (NPV) and kappa statistics were calculated, taken the microdensitometric method as gold standard.

Results: The performance of the direct examination was not satisfactory. For the internist the estimates were (95% confidence intervals): SE: 68.7 (67.0–70.4); SP: 72.7 (68.0–77.4); PPV: 88.0 (85.9–90.0); NPV: 44.4 (41.5–47.4). For the ophthalmologist the figures were: SE: 74.4 (72.9–75.7); SP: 53.8 (49.8–57.8); 82.9 (81.3–84.4); NPV: 41.2 (38.0–44.3). Kappa statistics were very low: 0.3 (0.06–0.61) for the internist, and 0.06 (0.03–0.53) for the ophthalmologist.

Conclusions: The diagnosis of hypertensive retinopathy based on low A-V ratio requires a digitized and automatic method of measuring vessel widths.

Key words: arteriolar narrowing, microdensitometric method, sensitivity, predictive value, arterial hypertension

Introduction

Retinal microvascular abnormalities, such as generalized and focal narrowing of retinal arterioles, have been associated with the development of hypertension (1-3) and severe hypertension (3). Besides, these abnormalities have predicted the development of heart failure (4), coronary artery disease (5,6), stroke (7), and increased cardiovascular mortality (8). Some of these findings were not replicated in other populations, either for stroke (9) and cardiovascular mortality (10,11).

Direct ophthalmoscopy - the method initially adopted to detect retinal microvascular abnormalities (12,13) – has higher intra and inter-observer variability (14,15). The assessment of arteriole narrowing in the retinography by direct measurement of vessels widths, the micrometric method, improved the agreement beyond chance (16,17). Among several new quantitative methods developed to provide accurate information on retinal vessels (13,18-22), those based on digitized retinographies reached highest agreement but some of them still are observer-dependent and require a well-trained technician to perform the measurements. The assessment of retinal widths by a new method of edge detection (microdensitometric method), which is largely independent of the observer (23), seems to be more precise and overcomes the difficulties to detect the width of arterioles and venous (24). In this report, we used the microdensitometric method as gold standard to evaluate the performance of direct ophthalmoscopy to detect narrowing of retinal arterioles.

Methods

This study was nested in the cohort of hypertensive patients followed for more than 14 years in our Hospital. Details of this study have been reported elsewhere (25,26). For this analysis, 52 patients out of 105 patients of a previous study (15), with retinographies suitable for examination by the microdensitometric method, were studied. The diagnosis of hypertension was based on the mean of six blood pressure measurements, taken at three different visits, for systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg or diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg, or use of blood pressure lowering medications. Patients with diagnosis of secondary hypertension, diabetes mellitus, or other systemic or ocular disease compromising the retina were excluded of the analyses. The institutional review board has approved this study and all patients gave their written consent to participate. Direct ophthalmoscopy was done by an ophthalmologist and an internist after pupil dilation (20 min post instillation of tropicamine). Ophthalmologist (MM) and internist (MG) had solid training and long experience in the evaluation of the optic fundi. Retinal examination was standardized previously to the study and both physicians were masked to the blood pressure level during the assessments. Retinal photography was obtained with a Topcon TVR-50 retinal camera (Topcon, Japan) in a 35-degree angle focusing in the posterior pole and the four quadrants (superior-nasal, inferior-nasal, superior-temporal, and inferior-temporal). The retinography was projected on a two-meter distant screen, and all observed arteriolar and venular pairs had its widths measured with a rule (micrometric method). The physicians identified the presence of arteriolar narrowing when the width of the arteriole in was estimated to be $2/3$ or less of the width of the corresponding venule, considering the medium if more than two estimatives or measurements were performed in the same patient. For the microdensitometric method assessment, the color slides were digitized in a 35-mm film scanner Hewlett Packard model Photo Smart 20S (Hewlett Packard, Andover, MA) with a resolution of 600 dots per inch. Images were stored in 24 bits (true color). To enhance contrast of the retinal vessels against the retinal pigment epithelium, the green channel of the bitmap was selected. Details of the microdensitometric method, which is based on the subpixel resolution to identify

vessels edge, were reported (figure 1) (23). Arteriolar narrowing was considered present when the A-V ratio was equal or lower than 0.67.

Sensitivity, specificity and predictive values of arteriolar narrowing detected through direct ophthalmoscopy (index test) were assessed in comparison with the microdensitometric method (reference test) The performance of direct ophthalmoscopy was ascertained for the internist and ophthalmologist. The agreement beyond chance between both physicians on direct ophthalmoscopy was determined by Kappa coefficient and the 95% confidence interval. Accuracy of the arteriolar narrowing diagnosed by micrometric method (index test) was also established in comparison to the microdensitometric method (reference test).

Results

Table 1 shows that participants were predominantly middle-aged, overweight, smokers, who consumed alcoholic beverages, and females. Arteriolar narrowing was diagnosed by the clinician in 56.6% of the participants and by the ophthalmologist in 70.5%. In the microdensitometric evaluation of retinography, 75% of the participants had arteriolar narrowing.

The agreement beyond chance (kappa) for the diagnosis of arteriolar narrowing between the internist and ophthalmologist and the microdensitometric method was poor: kappa was 0.3 (95% CI 0.06 – 0.61) for the internist and 0.06 (95% CI 0.03 – 0.53) for the ophthalmologist.

Table 2 shows that the performance of internist and ophthalmologist in the diagnosis of arteriolar narrowing, taking the diagnosis made by the microdensitometric method as gold standard, was unsatisfactory, particularly in regard to specificity and negative predictive values.

Table 3 shows that the traditional method to detect arteriolar narrowing by direct measurement of vessels edges in the retinography (micrometric method) does not have a satisfactory performance in comparison with the findings from the microdensitometric method.

Discussion

We identified, in a sample of patients with hypertension under care in an outpatient specialized clinic, a large frequency of abnormal narrowing of arterioles in the optic fundi examination done by different methods. The precision of the different methods in identifying patients with such abnormalities was quite different. The agreement beyond chance between internist and ophthalmologist with the microdensitometric method was low. Accordingly, sensitivity, specificity and predictive values of the diagnosis of arteriolar narrowing by direct retinal examination, taking the microdensitometric method as the gold standard, were unsatisfactory. Even the identification of arteriolar narrowing by direct measurement in the retinography (micrometric method) had low diagnostic performance in comparison with the microdensitometric method.

Retinal abnormalities were regarded as signs of end organ damage in the risk stratification of patients with hypertension. In the most recent guidelines (27,28), however, they were cited just as evidence of complications of hypertension, and were not included anymore in the algorithms for therapeutic decision. Cohort studies that have demonstrated that retinal abnormalities, particularly abnormal arteriolar narrowing, may occur previously to the development of hypertension and clinical cardiovascular disease (1-3,5,9), may renew the importance of such findings in the clinical setting and in the investigation of mechanisms of disease. In a recent review, Wong and Mitchell (29) recommended the incorporation of retinal examination by a physician in the evaluation of patients with hypertension. Our findings, and of previous studies (12,13,16), suggest that this may be not efficient, since the errors in the estimation of retinal abnormalities by physicians may be unacceptable.

The small sample size and the lack of external validation of our method of evaluation of arteriolar narrowing are potential weakness of our study. In fact, the identification of vessels borders by our software is quite simple and almost independent of the observer. The technician needs to surround only the papilla and mark points, in the automatically drawn zone of retina, to determine the arteriolo-to-venous ratio (AVR). The final AVR is a result of two to five

measurements. The confirmation that this form of measurement may be the real gold standard to estimate the AVR depends on the replication of our findings in studies with larger samples of patients. The contradictory results of some cohort studies may be secondary to errors in determining AVR by the direct micrometric method, which had also a lower performance in comparison with the microdensitometric method.

In conclusion, we demonstrated that the arteriolar narrowing estimation in the optic fundi examination by well-trained physicians is highly susceptible to error. The use of this sign to stratify risk of patients with hypertension, and in the investigation of risks and mechanisms of disease, may be based on more efficient methods of measurement of vessel walls.

References

1. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Klein BE, Hubbard LD, Nieto FJ. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med* 2004;140:248-55.
2. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ* 2004;329:79.
3. Smith W, Wang JJ, Wong TY, Rochtchina E, Klein R, Leeder SR, Mitchell P. Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertens* 2004;44:442-7.
4. Wong TY, Rosamond W, Chang PP, Couper DJ, Sharrett AR, Hubbard LD, Folsom AR, Klein R. Retinopathy and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005;293:63-9.
5. Duncan BB, Wong TY, Tyroler HA, Davis CE, Fuchs FD. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1002-6.
6. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002;287:1153-9.
7. Wong TY, Klein R, Couper DJ, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident strokes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001;358:1134-40.
8. Wong TY, Klein R, Nieto FJ, Klein BE, Sharrett AR, Meuer SM, Hubbard LD, Tielsch JM. Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: a population-based case-control study. *Ophthalmol* 2003;110:933-40.
9. Wong TY, Hubbard LD, Klein R, et al. Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: The Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1007-13.
10. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. A prospective cohort study of retinal arteriolar narrowing and mortality. *Am J Epidemiol* 2004;159:819-25.

11. Wong TY, Klein R, Nieto FJ, et al. Retinal microvascular abnormalities and ten-year cardiovascular mortality. A population-based case-control study. *Ophthalmology* 2003; 110:933-40.
12. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, et al. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989;i:1103-6.
13. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmol* 1999;106:2269-80.
14. Kagan A, Aurell E, Dobree J: A note of signs in the fundus oculi and arterial hypertension: conventional assessment and significance. *Bull World Health Organ* 1966;34:955-60.
15. Pakter HM, Fuchs SC, Maestri M, Fuchs FD. Detection of hypertension retinopathy findings: a study of agreement between ophthalmologist and cardiologist. *Inves Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:S699.
16. Couper DJ, Klein R, Hubbard LD, Wong TY, Sorlie PD, Cooper LS, Brothers RJ, Nieto FJ. Reliability of retinal photography in the assessment of retinal microvascular characteristics: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Ophthalmol* 2002;133:78-88.
17. Sherry LM, Wang JJ, Rochtchina E, Wong T, Klein R, Hubbard L, Mitchell P: Reliability of computer-assisted retinal vessel measurement in a population. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002;30:179-82.
18. George GS, Wolbarsht ML, Landers MB III. Reproducible estimation of retinal vessel width by computerized microdensitometry. *Int Ophthalmol* 1990;14:89-95.
19. Newsom RS, Sullivan PM, Rassam SM, et al. Retinal vessel measurement: comparison between observer and computer driven methods. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:221-5.
20. Rassam SM, Patel V, Brinchmann-Hansen O, et al. Accurate vessel width measurement from fundus photographs: new concept. *Br J Ophthalmol* 1994;78:24-9.

21. Stanton AV, Wasan B, Cerutti A, Ford S, Marsh R, Sever PP, et al. Vascular network changes in the retina with age and hypertension. *J Hypertens* 1995;13:1724-8.
22. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Hubbard LD, et al. Computer-assisted retinal vessel measurement in an older population: correlation between right and left eyes. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31:326-30.
23. Pakter HM, Ferlin E, Fuchs SC, Maestri MK, Moraes RS, Nunes G, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Measuring arteriolar-to-venous ratio in retinal photography of patients with hypertension: development and application of a new semi-automated method. *Am J Hypertens* 2005;18:417-21.
24. Wong TY. Retinal arteriolar narrowing and hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:297-8.
25. Gus M, Fuchs FD, Pimentel M, Rosa D, Melo AG, Moreira LB. The behaviour of ABPM surrounding episodes of headache in mildly hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2001;161:252-5.
26. Fuchs FD, Gus M, Moreira WD, Moreira LB, Moraes RS, Rosito GA, Sorucco A, Atanazio P, Machado R. Blood pressure effects of antihypertensive drugs and lifestyle modification in a Brazilian hypertensive cohort. *J Hypertens* 1997;15:783-92.
27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. 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.
28. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, Sever PS, McG Thom S; British Hypertension Society. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004;18:139-85.
29. Wong T Y, Mitchell P. Hypertensive Retinopathy. *N Engl J Med* 2004;351:2310-7.

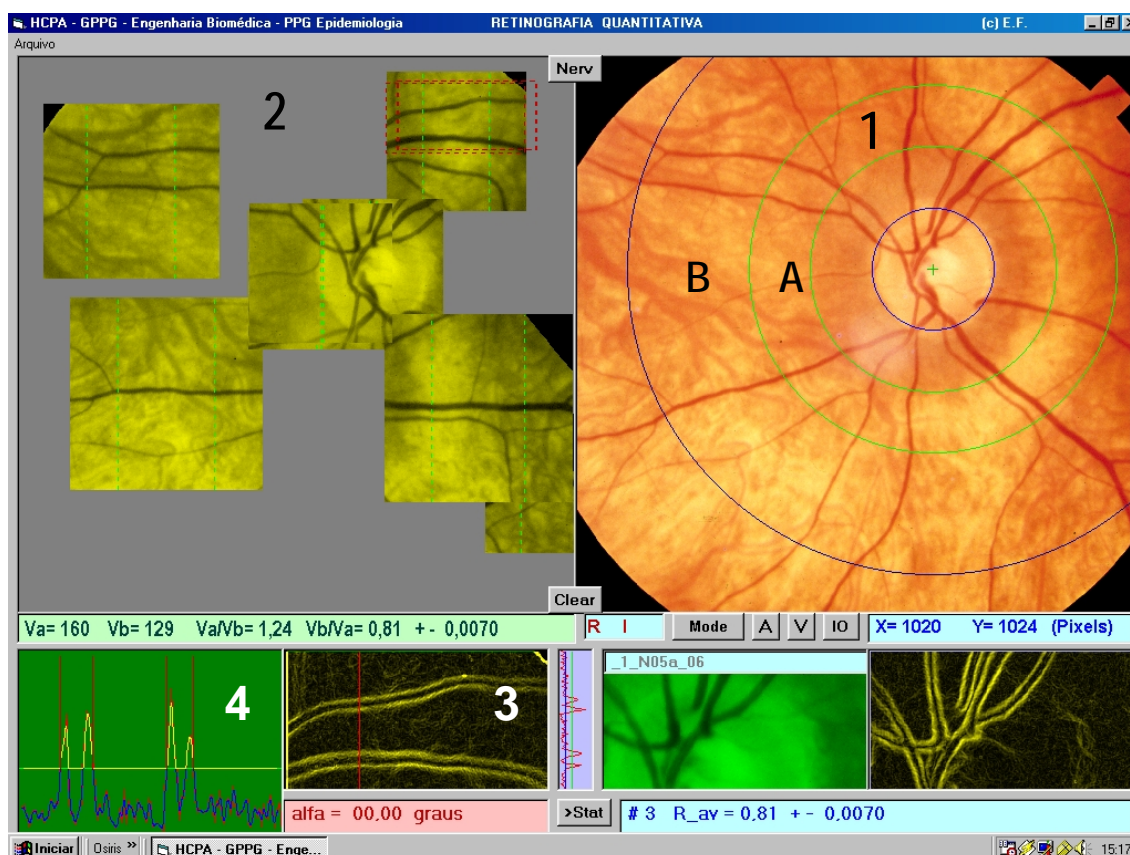


Figure 1. Semi-automated measuring module of custom-made software. **Superior right window [1]:** The observer determines the center and margin of the optic disc. The software automatically delimits two concentric zones: **(A)** the inner zone, ranging from one half of the disc diameter to one full disc diameter; **(B)** the outer zone, between one and two disc diameters from its margin. The observer chooses the vessel segment to be measured and draws a line parallel to it. **Superior left window [2]:** The software automatically remakes the area next to that parallel line, and rotates it to make all vessel diameters measurements perpendicular to the vessel axis. The operator selects a new area of interest in this image. **Inferior left windows [3 and 4]:** The software runs an edge detection routine and the observer, moving the red line in the window **3**, chooses the point at which the vessel diameter should be determined. The software automatically plots a peak-and-valley line in the window **4**, corresponding to the pixel intensity of the segment selected by the observer. Above windows **3** and **4**, diameter of the first vessel ($V_a = 160$), diameter of the second vessel ($V_b = 129$), and respective ratios ($V_a/V_b = 1,24$ e $V_b/V_a = 0,81$) are expressed.

Table 1.Characteristics of the sample (N and % or mean \pm sd).

	N=52
Age (years)	50.8 \pm 11.5
Male gender	14 (26.9)
Smoking	31 (59.6)
Alcoholic beverage consumption	38 (73.1)
Hypertension duration (years)	3.6 \pm 1.7
Systolic blood pressure (mm Hg)	155.7 \pm 21.7
Diastolic blood pressure (mm Hg)	95.9 \pm 12.3
Body mass index (kg/m ²)	27.5 \pm 4.3
Left ventricular index (g/m ²)	108.8 \pm 28.0
Left ventricular hypertrophy*	16 (30.8)
Albuminury excretion (μ g/min) [†]	5,88 \pm 2,81
Microalbuminuria [‡]	7 (13.5)

* Left ventricular hypertrophy: men \geq 135 g/m² / women \geq 110g/m²

† log transformed for analysis and antilog recalculated for report

‡ Microalbuminuria \geq 20 μ g/min and \leq 200 μ g/min

Table 2. Arteriolar narrowing detected through direct ophthalmoscopy (index test) by physicians *versus* microdensitometric method (reference test)

	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Positive predictive value (95% CI)	Negative predictive value (95% CI)
Internist	68.75 (67.0 – 70.4)	72.7 (68.0 - 77.4)	88 (85.9 – 90.0)	44.4 (41.5 - 47.4)
Ophthalmologist	74.4 (72.9 – 75.7)	53.8 (49.8 - 57.8)	82.9 (81.3 – 84.4)	41.2 (38.0 - 44.3)

Table 3. Accuracy of the diagnostic of micrometric method in comparison to microdensitometric method to detect arteriolar narrowing

Sensitivity (95% CI)	51.3 (49.9 - 52.7)
Specificity (95% CI)	69.2 (65.2 - 73.2)
Positive predictive value (95% CI)	83.3 (81.2 - 85.5)
Negative predictive value (95% CI)	32.1 (30.2 - 34.0)

6. PRIMEIRO ARTIGO

6.2 VERSÃO EM PORTUGUÊS

Estreitamento arteriolar no exame fundoscópico: baixo desempenho da oftalmoscopia e retinografia em comparação com método microdensitométrico

Marcelo M. Maestri ^{1,2}, Sandra C. Fuchs ^{1,3}, Elton Ferlin ⁴, Helena M. Pakter ³, Gerson Nunes ⁵, Ruy S. Moraes ⁵, Miguel Gus ^{1,5}, Leila B. Moreira ^{1,6}, Flávio D. Fuchs ^{1, 5}

¹ Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Serviço de Oftalmologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁴ Serviço de Engenharia Bio-médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁵ Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁶ Serviço de Farmacologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Financiamento: Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Endereço para correspondência:

Dr. Flávio Danni Fuchs.

Serviço de Cardiologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

90.035-903, Porto Alegre, RS, Brasil

Fone/FAX: 0xx(51)21018420

E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

Resumo

Objetivos: Anormalidades retinianas hipertensivas, especialmente o estreitamento arteriolar, são fortes previsores de eventos cardiovasculares. Avaliamos o desempenho da oftalmoscopia e retinografia para o diagnóstico de estreitamento arteriolar em pacientes hipertensos.

Métodos: Cinquenta e dois pacientes hipertensos submeteram-se à exame direto da retina, realizada por internista e oftalmologista, além de terem suas retinografias digitalizadas para determinar diâmetros vasculares através de uma nova tecnologia de detecção de bordos (método microdensitométrico). Os examinadores estimaram a presença de estreitamento arteriolar (RAV igual ou menor que 0,7) através da oftalmoscopia direta e retinografia projetada. O método microdensitométrico mensurou, automaticamente, a largura dos vasos baseando-se na resolução dos sub-pixels das bordas das paredes vasculares selecionadas. Calcularam-se sensibilidade (SE), especificidade (ESP), valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) e estatística *kappa*, considerando-se o método microdensitométrico como teste padrão.

Resultados: O desempenho da oftalmoscopia direta foi insatisfatório. Os valores obtidos pelo internista foram (intervalo de confiança de 95%): SE: 68,7 (67,0–70,4); ESP: 72,7 (68,0–77,4); VPP: 88,0 (85,9–90,0); VPN: 44,4 (41,5–47,4). Para o oftalmologista os valores foram: SE: 74,4 (72,9–75,7); ESP: 53,8 (49,8–57,8); VPP: 82,9 (81,3–84,4); VPN: 41,2 (38,0–44,3). A estatística *kappa* foi muito baixa: 0,3 (0,06–0,61) para o internista, e 0,06 (0,03–0,53) para o oftalmologista.

Conclusões: O diagnóstico do estreitamento arteriolar hipertensivo da retina, baseado em RAV reduzida, requer um método digitalizado e automatizado para medir a largura dos vasos retinianos.

Palavras-chave: estreitamento arteriolar, método microdensitométrico, sensibilidade, valor preditivo, hipertensão arterial

Introdução

Anormalidades vasculares da retina, especialmente o estreitamento generalizado ou focal das arteríolas, tem sido associadas com desenvolvimento de hipertensão arterial (1-3) e apresentação grave dessa doença (3). Além disso, essas anormalidades tem predito a ocorrência de insuficiência cardíaca (4), doença arterial coronariana (5,6), acidente vascular encefálico (7), e mortalidade cardiovascular aumentada (8). Algumas dessas observações não se repetiram em outras populações, tais como acidente vascular encefálico (9) e mortalidade cardiovascular (10,11).

A oftalmoscopia direta, o primeiro e mais tradicional método adotado para detectar as anormalidades microvasculares da retina (12,13), tem alta variabilidade intra e inter-observador (14,15). O método micrométrico, que utiliza a medida direta da largura dos vasos na retinografia, aumenta a concordância além do acaso na avaliação do estreitamento arteriolar (16,17). Entre os diversos novos métodos quantitativos desenvolvidos para propiciar informações mais precisas sobre os vasos retinianos (13,18-22), aqueles executados sobre retinografias digitalizadas atingem os maiores valores de concordância. Mas alguns desses métodos permanecem dependentes do observador na medida em que requerem um operador bem treinado para realizar as medidas. A determinação da largura dos vasos retinianos através de um novo método digitalizado (método microdensitométrico), cuja detecção das bordas da parede vascular é independente do operador (23), parece ser mais preciso e supera as usuais dificuldades e limitações das medidas do diâmetro das arteríolas e vênulas da retina (24).

Nesse estudo, utilizamos o método microdensitométrico como padrão para avaliar o desempenho da oftalmoscopia direta e da retinografia na detecção de estreitamento arteriolar retiniano em indivíduos hipertensos.

Métodos

Este estudo foi aninhado em uma coorte de pacientes hipertensos, acompanhados por mais de 14 anos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS, Brasil). Detalhes dessa coorte já foram descritos em outras publicações (25,26). Para esta análise, foram selecionados 52 pacientes, integrantes de um estudo prévio constituído por 105 hipertensos (15), cujas retinografias eram adequadas para exame através do método microdensitométrico. Baseado na média de 6 aferições da pressão arterial, obtidas em 3 diferentes visitas, o diagnóstico de hipertensão foi definido por pressão sistólica ≥ 140 mm Hg, pressão diastólica ≥ 90 mm Hg, ou uso de medicação anti-hipertensiva. Pacientes com diagnóstico de hipertensão secundária, diabetes mellitus, ou outra doença sistêmica ou ocular comprometendo a retina foram excluídos da análise. O projeto foi devidamente aprovado pelo comitê de ética do hospital e todos os pacientes consentiram por escrito sua participação. A oftalmoscopia direta sob midríase foi realizada por um oftalmologista (MM) e um internista (MG), no mínimo 20 minutos após instilação de tropicamida. O exame da retina foi padronizado previamente ao estudo. Ambos os médicos apresentavam treinamento adequado e longa experiência na avaliação da fundoscopia, e desconheciam os valores de pressão arterial. Logo após, retinografias, com ângulo de 35 graus, foram obtidas através de um retinógrafo *Topcon TVR-50* (Topcon Co, Japan), enfocando pólo posterior e os quatro quadrantes (mediais superior e inferior, laterais superior e inferior). As retinografias foram projetadas em uma tela 2 metros distante, e todos os pares vasculares identificáveis tiveram suas larguras medidas com uma régua (método micrométrico). A identificação de estreitamento arteriolar ocorria quando a largura estimada da arteríola era $2/3$ ou menos que a largura da vênula correspondente, considerando-se a média quando mais de dois pares vasculares eram aferidos no mesmo paciente. Para a utilização do método microdensitométrico, as retinografias coloridas foram digitalizadas em um escaneador para diapositivos *Hewlett Packard Photo Smart 20S* (Hewlett Packard, EUA) com resolução de 600 pontos por polegada. As imagens foram armazenadas em 24 bits (true color). Detalhes do método microdensitométrico, que utiliza a resolução de sub-pixels para identificar o limite dos

vasos, já foram descritos (figura 1) (23). No momento da aferição, era selecionado o canal verde da imagem para incrementar o contraste entre os vasos da retina e a coloração de fundo. Nessa técnica, considerou-se estreitamento arteriolar quando a razão AV era igual ou menor que 0,67.

Sensibilidade, especificidade e valores preditivos do estreitamento arteriolar detectado através da oftalmoscopia direta e da retinografia foram avaliadas em comparação com o método microdensitométrico (teste padrão). O desempenho da oftalmoscopia direta foi discriminado para o internista e para o oftalmologista, assim como a concordância além do acaso entre os examinadores determinada através de coeficiente Kappa com intervalo de confiança de 95%. O desempenho da retinografia (método micrométrico) em identificar estreitamento arteriolar também foi obtido em comparação com o método microdensitométrico (teste padrão).

Resultados

A tabela 1 demonstra que a maioria dos participantes eram fumantes de meia-idade, com sobrepeso, consumidores de bebidas alcoólicas e mulheres. Através da oftalmoscopia direta, o estreitamento arteriolar foi detectado pelo internista em 56,6% dos indivíduos e pelo oftalmologista, em 70,5%. A técnica microdensitométrica revelou 75% dos participantes com essa anormalidade.

A concordância além do acaso para o diagnóstico de estreitamento arteriolar entre examinadores e o método microdensitométrico foi pobre: kappa 0,3 (IC 95% 0,06 – 0,61) para o internista e 0,06 (IC 95% 0,03 – 0,53) para o oftalmologista.

A tabela 2 revela que o desempenho do internista e do oftalmologista em diagnosticar estreitamento arteriolar, considerando-se o método microdensitométrico como teste padrão, foi insatisfatório, particularmente em relação a especificidade e valores preditivos negativos.

A tabela 3 mostra que a detecção de estreitamento arteriolar através da medida direta da largura dos vasos na retinografia projetada (método micrométrico), também não apresenta desempenho adequado em comparação com os achados do método microdensitométrico.

Discussão

Identificamos, em uma amostra de pacientes hipertensos acompanhados em ambulatório especializado, uma prevalência elevada de estreitamento arteriolar em diferentes técnicas de exame fundoscópico. Entretanto, a precisão desses métodos em detectar pacientes com tais anormalidades foi positivamente diferente. A concordância além do acaso entre internista ou oftalmologista e o método microdensitométrico foi baixa. A sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos do diagnóstico de estreitamento arteriolar através da oftalmoscopia direta, tomando-se a técnica microdensitométrica como padrão, foram insatisfatórios. Similarmente, a detecção de estreitamento arteriolar através de medida direta na retinografia (método micrométrico) obteve baixo desempenho diagnóstico comparativamente ao método microdensitométrico.

As anormalidades vasculares da retina, observadas neste estudo, são consideradas sinais de dano em órgão-alvo na estratificação de risco cardiovascular de pacientes hipertensos. Contudo, em orientações mais recentes (27,28), essas anormalidades são citadas somente como evidências de complicação da hipertensão, não sendo mais incluídas nos fluxogramas para decisão terapêutica. Estudos de coorte que tem demonstrado que anormalidades retinianas, particularmente o estreitamento arteriolar, podem preceder o desenvolvimento de hipertensão e outros eventos cardiovasculares (1-3,5,9), renovam a importância de tais achados no contexto clínico e na contínua investigação dos mecanismos da doença hipertensiva. Em uma revisão recente, Wong e Mitchell (29) recomendaram a incorporação do exame de retina realizado por clínico na avaliação dos pacientes hipertensos. Nossos resultados, e de outros estudos precedentes (12,13,16), sugerem que tal procedimento pode ser ineficiente, uma vez que os erros de avaliação das anormalidades hipertensivas retinianas executada por clínicos podem ser inaceitáveis.

A amostra reduzida e a ausência de validação externa do nosso método de aferição do estreitamento arteriolar são limitações potenciais deste estudo. Por outro lado, a identificação das bordas vasculares através do nosso sistema é bastante simples e quase independente do

examinador. Ele necessita apenas circular o disco óptico e marcar pontos, dentro da área de interesse da retina automaticamente reconstruída, para obter uma razão arteriolo-venular (RAV). A média de duas a cinco medidas em diferentes pares de vasos produzem a RAV final. A confirmação de que esta forma de medida possa ser o verdadeiro padrão-ouro para determinar a RAV, depende da reprodução de nossos achados em estudos com maior número de hipertensos. Resultados contraditórios de algumas coortes podem ser decorrentes de erros na determinação da RAV através de técnica micrométrica, o qual também demonstrou um baixo desempenho em relação ao nosso original método microdensitométrico.

Em conclusão, demonstramos que a estimativa do estreitamento arteriolar a partir da RAV no exame fundoscópico executado por médicos treinados é altamente suscetível de erro. A utilização desse sinal para estratificar risco em hipertensos, assim como para investigar riscos e mecanismos da doença hipertensiva, deve ser baseada em métodos mais precisos e eficientes de medida da largura dos vasos da retina.

Referências

1. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Klein BE, Hubbard LD, Nieto FJ. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med* 2004;140:248-55.
2. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ* 2004;329:79.
3. Smith W, Wang JJ, Wong TY, Rochtchina E, Klein R, Leeder SR, Mitchell P. Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertens* 2004;44:442-7.
4. Wong TY, Rosamond W, Chang PP, Couper DJ, Sharrett AR, Hubbard LD, Folsom AR, Klein R. Retinopathy and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005;293:63-9.
5. Duncan BB, Wong TY, Tyroler HA, Davis CE, Fuchs FD. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1002-6.
6. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002;287:1153-9.
7. Wong TY, Klein R, Couper DJ, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident strokes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001;358:1134-40.
8. Wong TY, Klein R, Nieto FJ, Klein BE, Sharrett AR, Meuer SM, Hubbard LD, Tielsch JM. Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: a population-based case-control study. *Ophthalmol* 2003;110:933-40.
9. Wong TY, Hubbard LD, Klein R, et al. Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people. The Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1007-13.
10. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. A prospective cohort study of retinal arteriolar narrowing and mortality. *Am J Epidemiol* 2004;159:819-25.

11. Wong TY, Klein R, Nieto FJ, et al. Retinal microvascular abnormalities and ten-year cardiovascular mortality. A population-based case-control study. *Ophthalmology* 2003;110:933-40.
12. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, et al. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989; i:1103-6.
13. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmol* 1999;106:2269-80.
14. Kagan A, Aurell E, Dobree J: A note of signs in the fundus oculi and arterial hypertension: conventional assessment and significance. *Bull World Health Organ* 1966;34:955-60.
15. Pakter HM, Fuchs SC, Maestri M, Fuchs FD. Detection of hypertension retinopathy findings: a study of agreement between ophthalmologist and cardiologist. *Inves Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:S699.
16. Couper DJ, Klein R, Hubbard LD, Wong TY, Sorlie PD, Cooper LS, Brothers RJ, Nieto FJ. Reliability of retinal photography in the assessment of retinal microvascular characteristics: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Ophthalmol* 2002;133:78-88.
17. Sherry LM, Wang JJ, Rochtchina E, Wong T, Klein R, Hubbard L, Mitchell P. Reliability of computer-assisted retinal vessel measurement in a population. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002;30:179-82.
18. George GS, Wolbarsht ML, Landers MB III. Reproducible estimation of retinal vessel width by computerized microdensitometry. *Int Ophthalmol* 1990;14:89-95.
19. Newsom RS, Sullivan PM, Rassam SM, et al. Retinal vessel measurement: comparison between observer and computer driven methods. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:221-5.
20. Rassam SM, Patel V, Brinchmann-Hansen O, et al. Accurate vessel width measurement from fundus photographs: new concept. *Br J Ophthalmol* 1994;78:24-9.

21. Stanton AV, Wasan B, Cerutti A, Ford S, Marsh R, Sever PP, et al. Vascular network changes in the retina with age and hypertension. *J Hypertens* 1995;13:1724-8.
22. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Hubbard LD, et al. Computer-assisted retinal vessel measurement in an older population: correlation between right and left eyes. *Clin Experiment Ophthalmol* 2003;31:326-30.
23. Pakter HM, Ferlin E, Fuchs SC, Maestri MK, Moraes RS, Nunes G, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Measuring arteriolar-to-venous ratio in retinal photography of patients with hypertension: development and application of a new semi-automated method. *Am J Hypertens* 2005;18:417-21.
24. Wong TY. Retinal arteriolar narrowing and hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:297-8.
25. Gus M, Fuchs FD, Pimentel M, Rosa D, Melo AG, Moreira LB: The behaviour of ABPM surrounding episodes of headache in mildly hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2001;161:252-5.
26. Fuchs FD, Gus M, Moreira WD, Moreira LB, Moraes RS, Rosito GA, Sorucco A, Atanazio P, Machado R. Blood pressure effects of antihypertensive drugs and lifestyle modification in a Brazilian hypertensive cohort. *J Hypertens* 1997;15:783-92.
27. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. 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.
28. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, Sever PS, McG Thom S; British Hypertension Society. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004;18:139-85.
29. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive Retinopathy. *N Engl J Med* 2004;351:2310-7.

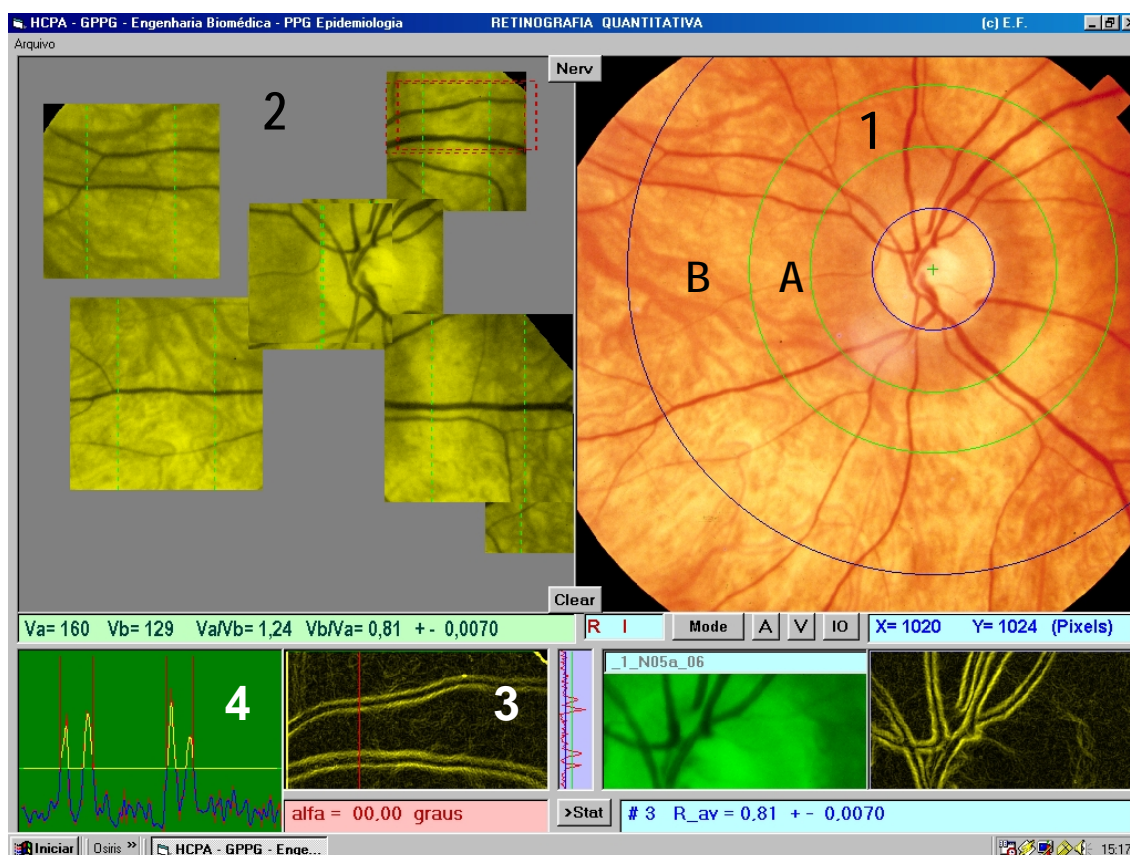


Figura 1. Modo de medida semi-automática do novo programa. Na janela superior direita (1), o examinador determina o centro do disco óptico. O programa automaticamente gera duas zonas concêntricas: a zona interna (A) e a zona externa (B). O examinador seleciona o(s) vaso(s) a ser(em) analisado(s) dentro dessas zonas. Uma área de trabalho, para cada vaso selecionado, se abre na janela superior esquerda (2). Nessa nova área, novamente o examinador determina o segmento vascular a ser medido, e traça uma linha paralela a ele. O programa automaticamente rota a imagem para tornar todas as medidas de diâmetro perpendiculares ao eixo do vaso, gerando as duas janelas inferiores à esquerda (3 e 4). Na janela 3, o examinador marca o ponto exato a ser medido (linha vermelha), e o programa executa a detecção de margens dos vasos, de acordo com a intensidade dos pixels, gerando o gráfico da janela 4. Acima deste gráfico observa-se o diâmetro do primeiro vaso ($V_a = 160$) e do segundo vaso ($V_b = 129$), e suas respectivas razões ($V_a/V_b = 1,24$ e $V_b/V_a = 0,81$).

Tabela 1. Características da amostra (N e % ou média \pm dp).

	N = 52
Idade (anos)	50,8 \pm 11,5
Sexo masculino	14 (26,9)
Tabagismo	31 (59,6)
Consumo de bebidas alcoólicas	38 (73,1)
Duração da hipertensão (anos)	3,6 \pm 1,7
Pressão sistólica (mm Hg)	155,7 \pm 21,7
Pressão diastólica (mm Hg)	95,9 \pm 12,3
Índice de massa corporal (kg/m ²)	27,5 \pm 4,3
Índice de massa ventricular esquerda (g/m ²)	108,8 \pm 28,0
Hipertrofia ventricular esquerda*	16 (30,8)
Excreção urinária de albumina (μ g/min) [†]	5,88 \pm 2,81
Microalbuminúria [‡]	7 (13,5)

*hipertrofia ventricular esquerda: homens \geq 135 g/m²

mulheres \geq 110g/m²

† análise em logaritmo e resultado em antilogaritmo

‡ microalbuminúria \geq 20 μ g/min e \leq 200 μ g/min

Tabela 2. Estreitamento arteriolar detectado por médicos através da oftalmoscopia direta *versus* método microdensitométrico (teste padrão)

	Sensibilidade (95% CI)	Especificidade (95% CI)	Valor preditivo positivo (95% CI)	Valor preditivo negativo (95% CI)
Internista	68,75 (67,0 – 70,4)	72,7 (68,0 – 77,4)	88 (85,9 – 90,0)	44,4 (41,5 – 47,4)
Ofthalmologista	74,4 (72,9 – 75,7)	53,8 (49,8 – 57,8)	82,9 (81,3 – 84,4)	41,2 (38,0 – 44,3)

Tabela 3. Acurácia do diagnóstico de estreitamento arteriolar através do método micrométrico em comparação como o método microdensitométrico (teste padrão)

Sensibilidade (IC 95%)	51,3 (49,9 – 52,7)
Especificidade (IC 95%)	69,2 (65,2 – 73,2)
Valor preditivo positivo (IC 95%)	83,3 (81,2 – 85,5)
Valor preditivo negativo (IC 95%)	32,1 (30,2 – 34,0)

7. SEGUNDO ARTIGO

7.1 VERSÃO EM INGLÊS

Retinal arteriolar narrowing evaluated by the microdensitometric method: associations with blood pressure and other evidences of target-organ damage in patients with hypertension

Marcelo M. Maestri ^{1,2}, Sandra C. Fuchs ^{1,3}, Elton Ferlin ⁴, Helena M. Pakter ³, Gerson Nunes ⁵, Ruy S. Moraes ⁵, Miguel Gus ^{1,5}, Antonio Pinotti ⁵, Leila B. Moreira ^{1,6}, Flávio D. Fuchs ^{1,5}

¹ Post-graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Division of Ophthalmology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Post-graduate Program in Epidemiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁴ Division of Biomedical Engineering, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁵ Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁶ Division of Clinical Pharmacology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Running title: Arteriolar narrowing by microdensitometric method

Grants: Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq); Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Address for correspondence

Flávio Danni Fuchs, M.D., Ph.D.

Serviço de Cardiologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

90.035-903, Porto Alegre, RS, Brazil

Phone/FAX: + 5551-3316-8420

E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

Abstract

Objectives: To evaluate the association between arteriolar narrowing, blood pressure and other evidences of target-organ damage in patients with hypertension.

Methods: In a cross-sectional study, 52 patients with hypertension had digitized retinography taken and the arteriolar-to-venous ratio determined by the microdensitometric method. Distribution of ambulatory blood pressure, echocardiographic parameters and urinary albumin excretion by the presence of arteriolar narrowing, AVR by stages of blood pressure and presence of ventricular hypertrophy, and partial correlation coefficients between AVR and office and ambulatory blood pressure and ventricular mass index were calculated.

Results: Blood pressure load was higher in patients with AVR lower than 0.67 (87.2% versus 61.5%, $P = 0.04$). ARV showed a trend to be lower in patients with blood pressure classified at higher stages and in patients with blood pressure load and left ventricular hypertrophy. An inverse correlation between AVR and office systolic blood pressure was observe ($P = 0.02$).

Conclusion: This study demonstrated that arteriolar-to-venous ratio determined by the microdensitometric method was associated with sistolic blood pressure and blood pressure load.

Keywords: arteriolar narrowing, microdensitometric method, target-organ damage, hypertension

Introduction

Retinopathy, left ventricular hypertrophy and microalbuminuria are well-known consequences of high blood pressure (1-6) and are independently associated with cardiovascular outcomes in patients with hypertension (7-13). Office blood pressure, direct ophthalmoscopy, electrocardiography, creatinine and proteinuria are standard procedures recommended to evaluate patients with hypertension in a clinical setting (14,15). The use of retinography (16), echocardiography (17), urinary albumin excretion (18) and ambulatory blood pressure (ABP) monitoring (19,20) may improve the risk stratification of patients with hypertension. Abnormalities detected in these parameters have been associated with cardiovascular morbidity independently of the values of office blood pressure (2,9-12,19).

The association between hypertensive retinopathy and microalbuminuria (21-24) and left ventricular hypertrophy has been demonstrated in some (25,26) but not all studies (3,27-33). At least part of this discrepancy may be ascribed to the lack of precision in the evaluation of retinal abnormalities. Large variability and lower reproducibility of abnormal findings in the retina examination by different methods have been recognized (2). We have developed a new method for evaluation of arteriolar width and arteriolar-to-venous ratio, the midrodensitometric method (34), which is largely operator independent and may improve the precision in the detection of abnormalities in retinal vessels (35). In this report we evaluate the association between arteriolar-to-venous ratio with blood pressure and other evidences of end-organ damage in patients with hypertension.

Methods

Patients for this analysis came from a cohort study of patients with hypertension on the way for 15 years in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. Details of this study have been reported elsewhere (36,37). For this analysis, 52 patients out of 105 patients of a previous study (38), with retinographies suitable for examination by the microdensitometric method, were studied. The diagnosis of hypertension was based on the mean of six blood pressure measurements, taken at three different visits, for systolic blood pressure ≥ 140 mm Hg or diastolic blood pressure ≥ 90 mm Hg, or use of blood pressure lowering medications. Patients with diagnosis of secondary hypertension, diabetes mellitus, or other systemic or ocular disease compromising the retina were excluded. The institutional review board has approved this study and all patients gave their written consent to participate.

Retinal photography was obtained with a Topcon TVR-50 retinal camera (Topcon, Japan) in a 35-degree angle focusing in the posterior pole and the four quadrants (superior-nasal, inferior-nasal, superior-temporal, and inferior-temporal). For the microdensitometric method assessment, the posterior pole color slides were digitized in a 35-mm film scanner Hewlett Packard model Photo Smart 20S (Hewlett Packard, Andover, MA, USA) with a resolution of 600 dots per inch. Images were stored in 24 bits (true color). To enhance contrast of the retinal vessels against the retinal pigment epithelium, the green channel of the bitmap was selected. Details of the microdensitometric method, which is based on the subpixel resolution to identify vessels edge, were reported (figure 1) (34). Arteriolar narrowing was considered present when the A-V ratio was equal or lower than 0.67.

Ambulatory blood pressure (ABP) monitoring was done with SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc., Redmond, USA) devices. The monitor was programmed to take daily measurements at 15 minutes of interval and nightly intervals of 30 minutes. Five exams were repeated due to losses of recordings. Daily, nightly and 24 hour averages for systolic and diastolic blood pressure were employed in analysis. Nocturnal dipping was defined by a decreasing of at least 10% in systolic and diastolic blood pressure. The proportion of daily

(blood pressure equal or higher than 135/85 mmHg) and nightly (blood pressure equal or higher than 120/75 mmHg) blood pressure load were calculated.

Echocardiograms were obtained with a HP Sonos 1000 (Hewlett-Packard, USA) system. Left ventricular mass index (LVMI) was determined according to the method of Devereux and Reichek (39), adjusted for body surface. Left ventricular hypertrophy was diagnosed in presence of a LVMI ≥ 134 g/m² in men and ≥ 110 g/m² in women (40).

Urinary albumin excretion (UAE) was determined by radioimmunoassay (Diagnostic Products Corporation, USA), in a 24 hours sample of urine. Microalbuminuria was considered when UAE ≥ 20 μ g/min and ≤ 200 μ g/min) (41) All participants had no abnormality in urinary sediment. The values were log transformed for analysis and results were antilog recalculated for report.

Distribution of ambulatory blood pressure, echocardiographic parameters and UAE by the presence of arteriolar narrowing, and of arteriolar-to-venous ratio by stages of blood pressure, blood pressure load and presence of ventricular hypertrophy were calculated and tested by ANOVA or X^2 when appropriate. Partial correlation coefficients was employed to analyze the association between arteriolar-to-venous ratio and office and ambulatory blood pressure and ventricular mass index, adjusting for age.

Results

Table 1 shows the characteristics of participants, reflecting a typical referring of patients with hypertension in an outpatient clinic in terms of age, gender, alcohol (all in social amounts) and smoking consumption, duration of hypertension, proportion of overweight and mean blood pressure. Abnormal arteriolar-to-venous ratio was more frequent (about $\frac{3}{4}$ of participants) than left ventricular hypertrophy (1/3) and microalbuminuria (1/10).

Blood pressure tended to be higher in individuals with arteriolar narrowing (table 2), but only blood pressure load was statistically significant. Left ventricular mass index, left ventricular hypertrophy, UAE and microalbuminuria were not different between participants with and without arteriolar narrowing.

Table 3 shows that arteriolar-to-venous ratio tended to be smaller in patients with higher office and ABP and with left ventricular hypertrophy, despite of having not reached statistical significance.

The associations and trends for associations showed in tables 2 and 3 persisted in correlation analyses adjusting for age (table 4). Only office systolic blood pressure was statistically and inversely associated with arteriolar narrowing.

Discussion

The proportion of patients with arteriolar narrowing, left ventricular hypertrophy and microalbuminuria found in our sample of patients with hypertension was similar to described in other studies (16,42). The identification of arteriolar narrowing by this microdensitometric method was inedited. The mean values were lower than those described in other samples using different techniques. (43-45).

Most studies that have evaluated the association between hypertensive retinopathy and target-organ damage have focused on several retinal abnormalities (21-29) . More recently, isolated arteriolar narrowing has been associated with cardiovascular risk factors (44), incidence of hypertension (46-48), cerebrovascular disease (49), diabetes (50) and coronary heart disease in women (51).

Arteriolar width tended to be inversely associated with blood pressure measured at office and by ambulatory blood pressure, being statistically significant in the case of blood pressure load. Similar associations have been described elsewhere (33). Patients with left ventricular hypertrophy tended to show a lower AVR, replicating, in part, the findings of other studies (25,29). The amount of UAE did not differ in patients with and without arteriolar narrowing, a finding similar to the reported by other investigators (27-29). It has been suggested that UAE quantified in more than one urine sample may improve the intensity of association (42,52).

The expected parallelism between different estimates of target organ damage in patients with hypertension may be not confirmed (1,2,7). The different proportion of patients with arteriolar narrowing, left ventricular hypertrophy and microalbuminuria suggests that the pathogenic mechanisms that link high blood pressure to target organ damage are different (16,53,54). The absence of association between arteriolar narrowing and left ventricular mass index and UAE may reflect this interpretation. The use of blood pressure-lowering drugs may influence the consequences of high blood pressure, since it has been demonstrated that it reduces left ventricular mass (55) and microalbuminuria (18). Otherwise, the association

between prevalence of left ventricular hypertrophy and microalbuminuria has been identified in other reports (23,28,56).

The discrepancy of findings in different studies may be related to the inefficiency of traditional methods to estimate arteriolar narrowing (2,43,57). Our study lacks of statistical power to detected real associations between arteriolar narrowing, blood pressure, and other consequences of high blood pressure. Despite of this, it was able to detect the association between office blood pressure and blood pressure load with arteriolar width. The microdensitometric method was shown to be reliable, easy to operate and may improve the efficiency in the identification of correlates of retinal vessels abnormalities in patients with hypertension, a hypothesis that requires confirmation in studies with larger samples.

References

1. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Sci* 1939;197:332-43.
2. Wong T, Klein R, Klein BEK, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol* 2001;46(1):59-80.
3. Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, Cardozo SEC, Moreira FC, Wainstein MV, Moreira WD, Moreira LB. Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *J Human Hypertens* 1995;9:547-51.
4. Ljungman S, Aurell M, Hartford M. Blood pressure and renal function. *Acta Med Scand* 1980;208:17-25.
5. Drayer JM, Michael AW, DeYoung JL. Blood pressure as a determinant of cardiac left ventricular muscle mass. *Arch Intern Med* 1983;143:90-2.
6. Parving H-H, Jensen HE, Mogensen CE, Evrin PE. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974;i:1190-2.
7. Breslin DJ, Gifford RW, Fairbairn JF, Kearns TP. The prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1966;195:335-8.
8. Svarddsudd K, Wedel H, Aurell E, Tibblin G. Hypertensive eye ground changes: prevalence, relation to blood pressure and prognostic importance - the study of men born in 1913. *Acta Med Scand* 1978;204:159-67.
9. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BEK, Hubbard LD. A prospective cohort study of retinal arteriolar narrowing and mortality. *Am J Epidemiol* 2004;159(9):819-25.
10. Yudkin JS, Forrester RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 1988;ii:530-3.
11. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990;300:297-300.

12. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J* 1990;322(22):1561-6.
13. Koren MJ, Devereux MB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in men and women with uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-2.
14. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21(11):1983-92.
15. The JNC report. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
16. Cuspidi C, Salerno M, Salerno DE, Meani S, Valerio C, Esposito A, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of retinal vascular changes in never-treated hypertensives: an inter and intra observer reproducibility study by non-mydratic retinography. *Blood Press* 2004;13(1):25-30.
17. Martinez MA, Sancho T, Armada E, Rubio JM, Anton JL, Torre A, Palau J, Seguido P, Gallo J, Saenz I, Polo E, Torres R, Oliver J, Puig JG. Prevalence of left ventricular hypertrophy in patients with mild hypertension in primary care: impact of echocardiography on cardiovascular risk stratification. *Am J Hypertens* 2003;16(7):556-63.
18. Rosa TT, Palatini P. Clinical Value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypert* 2000;18(6):645-54.
19. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.
20. McGrath B. Ambulatory blood pressure monitoring. *MJA* 2002;176:588-92.

21. Biesenbach G, Zazgornik J. High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol* 1994;41(4):211-8.
22. Pontremoli R, Cheli V, Sofia A, Tirota A, Ravera M, Nicoletta C, et al. Prevalence of micro and macroalbuminuria and their relationship with other cardiovascular risk factors in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(supl 6):S 6-9.
23. Cesarola G, Cottone S, Mulé G, Nardi E, Mangano MT, Andronico G, et al. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. *J Hypertens* 1996;14:915-20.
24. Pontremoli R, Viazzi F, Sofia A, Tomolillo C, Ruello N, Bezante GP, et al. Microalbuminuria: a marker of cardiovascular risk and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int* 1997;52(suppl.63):S163-5.
25. Leonardis V, Becucci A, De Scalzi M, Cinelli P. Low incidence of cardiac hypertrophy in essential hypertensives with no retinal changes. *Int J Cardiol* 1992;85:95-9.
26. Shigematsu Y, Hamada M, Ohtsuka T, Hashida H, Ikeda S, Kuwahara T, Hara Y, Kodama K, Hiwada K. Left ventricular geometry as an independent predictor for extracardiac target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11(10):1171-7.
27. Dimmit SB, Eames SM, Gosling P, et al. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989;ii:1103-6.
28. Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, Ravera M, Sofia A, Berruti V, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11(4):430-8.
29. Mensah G, Pappas TW, Koren MJ, Ulin RJ, Laragh JH, Devereux RB. Comparison of classification of the severity of hypertension by blood pressure level and by World Health Organization criteria in the prediction of concurrent cardiac abnormalities and subsequent complications in essential hypertension. *J Hypertens* 1993;11:1429-40.
30. Melina D, Colivicqui F, Melina G. Target organ status and cardiovascular risk in borderline hypertension. *Acta Cardiol* 1992;47:481-5.

31. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, Michev I, Salerno M, Magrini F, Zanchetti A. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19(9):1539-45.
32. Nakano Y, Oshima T, Ozono R, Higashi Y, Sasaki S, Matsumoto T, Matsuura H, Chayama K, Kambe M. Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympatho-vagal nervous activity and progress in retinopathy. *Aut Neurosci B Clin* 2001;88:181-6.
33. Mule G, Nardi E, Andronico G, Cottone S, Raspanti F, Piazza G, Volpe V, Ferrara D, Cesarola G. Relationships between 24 h blood pressure load and target organ damage in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Blood Press Monit* 2001;6(3):115-2.
34. Pakter HM, Ferlin E, Fuchs SC, Maestri MK, Moraes RS, Nunes G, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Measuring arteriolar-to-venous ratio in retinal photography of patients with hypertension: development and application of a new semi-automated method. *Am J Hypertens* 2005;18:417-21.
35. Wong TY. Retinal arteriolar narrowing and hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:297-8.
36. Gus M, Fuchs FD, Pimentel M, Rosa D, Melo AG, Moreira LB: The behaviour of ABPM surrounding episodes of headache in mildly hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2001;161:252-5.
37. Fuchs FD, Gus M, Moreira WD, Moreira LB, Moraes RS, Rosito GA, Sorucco A, Atanazio P, Machado R: Blood pressure effects of antihypertensive drugs and lifestyle modification in a Brazilian hypertensive cohort. *J Hypertens* 1997;15:783-92.
38. Pakter HM, Fuchs SC, Maestri M, Fuchs FD: Detection of hypertension retinopathy findings: a study of agreement between ophthalmologist and cardiologist. *Inves Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:S699
39. Devereux RB, Reichek NR. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977;55:613-8.

40. Devereux RB, Casale PN, Wallerson DC, et al. Cost-effectiveness of echocardiography and electrocardiography for detection of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Hypertension* 1987;9(suppl. 2):II.69-76.
41. Ljungman S. Microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990;3(12):956-60.
42. Wiinberg N, Bang LE, Wachtell K, Larsen J, Olsen MH, Tuxen C, Hildebrandt PR, Rokkedal J, Ibsen H, Devereux RB. 24-h Ambulatory blood pressure in patients with ECG-determined left ventricular hypertrophy: left ventricular geometry and urinary albumin excretion – a LIFE substudy. *J Hum Hyperten* 2004;18:391-6.
43. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmol* 1999;106:2269–80.
44. Klein R, Sharret AR, Klein BEK, Chambless LE, Cooper LS, Hubbard LD, Evans G. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1644-50.
45. Sherry LM, Wang JJ, Rochtchina E, Wong T, Klein R, Hubbard L, Mitchell P: Reliability of computer-assisted retinal vessel measurement in a population. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002;30:179–82.
46. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Klein BE, Hubbard LD, Nieto FJ. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med* 2004;140:248-55.
47. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ* 2004;329:79.
48. Smith W, Wang JJ, Wong TY, Rochtchina E, Klein R, Leeder SR, Mitchell P. Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension* 2004;44:442-7.
49. Wong TY, Klein R, Couper DJ, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident strokes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001;358:1134–40.

50. Wong TY, Klein R, Sharret AR, Schmidt MI, Pankow JS, Couper DJ, Klein BEK, Hubbard LD, Duncan BB. Retinal arteriolar narrowing and risk of diabetes mellitus in middle-aged persons. *JAMA* 2002;287(19):2528-33.
51. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002;287:1153-9.
52. Dell'omo G, Giorgi D, Di Bello V, Mariani M, Pedrinelli R. Blood pressure independent association of microalbuminuria and left ventricular hypertrophy in hypertensive men. *J Intern Med* 2003;254(1):76-84.
53. Kaplan NM. Hypertension in the population at large. In: Kaplan NM, editor. *Clinical Hypertension*. 7^a ed. Baltimore: Williams & Wilkins;1998. p.1-17.
54. Goto I, Katsuharu K, Katsuki S, Mimatsu T, Ikui H. Pathological studies on the intracerebral and retinal arteries in cerebrovascular and noncerebralvascular disease. *Stroke* 1975;6:263-9.
55. Frohlich ED. Current clinical pathophysiologic considerations in essential hypertension. *Med Clin North Am* 1997;81(5):1113-29.
56. Leitao CB, Canani LH, Polson PB, Molon MP, Pinotti AF, Gross JL. Urinary albumin excretion rate is associated with increased ambulatory blood pressure in normoalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005;28:1724-9.
57. Kagan A, Aurell E, Dobree J, et al. A note on signs in the fundus oculi and arterial hypertension: conventional assessment and significance. *Bull WHO* 1966;34:955-60.

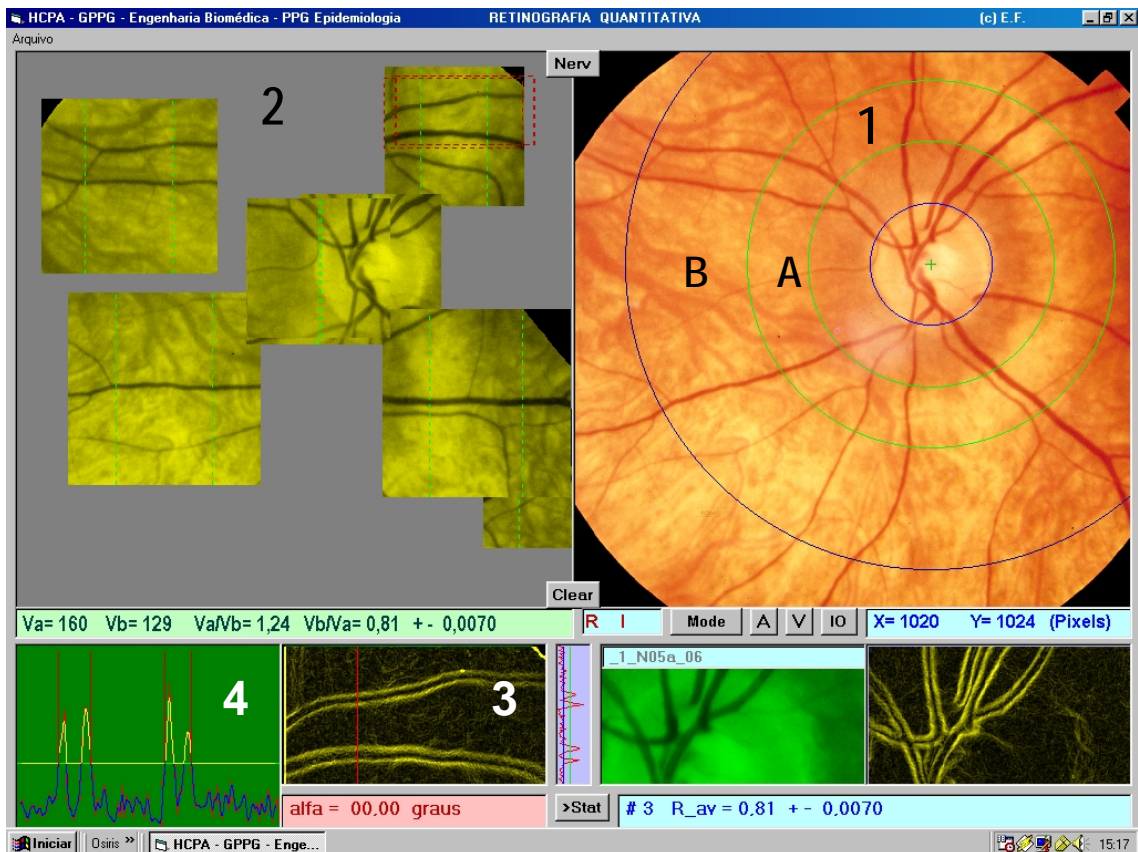


Figure 1. Semi-automated measuring module of custom-made software. **Superior right window [1]:** The observer determines the center and margin of the optic disc. The software automatically delimits two concentric zones: **(A)** the inner zone, ranging from one half of the disc diameter to one full disc diameter; **(B)** the outer zone, between one and two disc diameters from its margin. The observer chooses the vessel segment to be measured and draws a line parallel to it. **Superior left window [2]:** The software automatically remakes the area next to that parallel line, and rotates it to make all vessel diameters measurements perpendicular to the vessel axis. The operator selects a new area of interest in this image. **Inferior left windows [3 and 4]:** The software runs an edge detection routine and the observer, moving the red line in the window **3**, chooses the point at which the vessel diameter should be determined. The software automatically plots a peak-and-valley line in the window **4**, corresponding to the pixel intensity of the segment selected by the observer. Above windows **3** and **4**, diameter of the first vessel ($V_a = 160$), diameter of the second vessel ($V_b = 129$), and respective ratios ($V_a/V_b = 1,24$ e $V_b/V_a = 0,81$) are expressed.

Table 1.Characteristics of participants (N and % or mean \pm SD when appropriate)

	N=52
Age	50.8 \pm 11.5
Male	14 (26.9)
Smokers	31 (59.6)
Alcoholic beverages consumption	38 (73.1)
Duration of hypertension (years)	3.6 \pm 1.7
Office systolic blood pressure (mmHg)	155.7 \pm 21.7
Office diastolic blood pressure (mmHg)	95.9 \pm 12.3
Body mass index (kg/m ²)	27.5 \pm 4.3
Left ventricular mass index (g/m ²)	108.8 \pm 28.0
Left ventricular hypertrophy *	16 (30.8)
Urinary albumine excretion (μ g/min) [†]	5.88 \pm 2.81
Microalbuminuria [‡]	7 (13.5)
Arteriolar-to-venous ratio	0.59 \pm 0.19
Arteriolar narrowing [§]	39 (75)

*men \geq 134 g/m² / women \geq 110g/m²

[†] log transformed for analysis and antilog recalculated for report

[‡] microalbuminuria: \geq 20 μ g/min and \leq 200 μ g/min

[§] A/V ratio \leq 0.67

Table 2. The association between arteriolar narrowing determined by the microdensitometric method, blood pressure and target-organ damage

	Arteriolar narrowing*		
	Yes (N=39)	No (N=13)	P value
Office systolic blood pressure (mm Hg) [†]	158.7 ± 22.3	146.6 ± 17.3	0.08
Office diastolic blood pressure (mm Hg) [†]	96.2 ± 12.9	94.9 ± 10.7	0.7
<i>Hypertension</i> ^{‡§}			0.5
Blood pressure controlled	4 (10.3)	3 (23.1)	
Stage 1	16 (41.0)	5 (38.5)	
Stage 2	19 (48.7)	5 (38.5)	
24 hours systolic ABP (mm Hg) [†]	139.6 ± 15.6	132.7 ± 18.7	0.2
24 hours diastolic ABP (mm Hg) [†]	87.5 ± 11.8	83.1 ± 12.3	0.3
Systolic daily blood pressure	143.6 ± 16.3	133.3 ± 19.7	0.14
Diastolic daily blood pressure	90.7 ± 12.4	83.3 ± 11.9	0.2
Systolic nightly blood pressure	129.4 ± 16.7	123.9 ± 18.6	0.4
Diastolic nightly blood pressure	79.5 ± 11.7	77.5 ± 11.5	0.6
Absence of nocturnal dipping [‡]	26 (66.7)	7 (53.8)	0.4
Blood pressure load [‡]	34 (87.2)	8 (61.5)	0.04
Left ventricular hypertrophy [‡]	12 (34.3)	4 (33.3)	0.8
Urinary albumin excretion (µg/min) ^{†**}	5.37 ± 2.57	8.12 ± 3.63	0.3

* N and (%) or mean ± SD

† ANOVA, adjusted for age

‡ Chi-square

§ According to JNC 7 (15)

**log transformed for analysis and antilog recalculated for report

Table 3. The association between arteriolar-to-venous ratio, hypertension, blood pressure load and left ventricular hypertrophy

	Arteriolar-to-venous ratio (mean \pm SD)	P value
<i>Office hypertension*</i>		0.18
Blood pressure controlled	0.71 \pm 0.26	
Stage 1	0.59 \pm 0.23	
Stage 2	0.56 \pm 0.14	
<i>ABP hypertension</i>		0.5
No	0.62 \pm 0.22	
Yes	0.58 \pm 0.19	
<i>Blood pressure load</i>		0.15
No	0.67 \pm 0.27	
Yes	0.57 \pm 0.18	
<i>Left ventricular hypertrophy</i>		
No	0.62 \pm 0.21	0.15
Yes	0.54 \pm 0.15	

* According to JNC 7 (15)

Table 4. Correlation coefficients between office blood pressure, ABP blood pressure, left ventricular mass index and arteriolar-to-venous ratio*

	r	P value
Office systolic blood pressure	- 0.33	0.02
Office diastolic blood pressure	- 0.08	0.6
24 hours systolic ABP	- 0.23	0.1
24 hours diastolic ABP	- 0.06	0.6
Lef ventricular mass index	0.006	1.0

*Adjusted for age

7. SEGUNDO ARTIGO

7.2 VERSÃO EM PORTUGUÊS

**Estreitamento arteriolar da retina avaliado através de método microdensitométrico:
associações com pressão arterial e outras evidências de lesão em órgãos-alvo em
pacientes com hipertensão**

Marcelo M. Maestri ^{1,2}, Sandra C. Fuchs ^{1,3}, Elton Ferlin ⁴, Helena M. Pakter ³, Gerson Nunes ⁵,
Ruy S. Moraes ⁵, Miguel Gus ^{1,5}, Antonio Pinotti ⁵, Leila B. Moreira ^{1,6}, Flávio D. Fuchs ^{1,5}

¹Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

²Serviço de Oftalmologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio
Grande do Sul.

³ Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade
Federal do Rio Grande do Sul.

⁴ Serviço de Engenharia Bio-médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade
Federal do Rio Grande do Sul.

⁵ Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio
Grande do Sul.

⁶ Serviço de Farmacologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal
do Rio Grande do Sul.

Financiamento: Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa
do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

Endereço para correspondência:

Dr. Flávio Danni Fuchs.

Serviço de Cardiologia

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

90.035-903, Porto Alegre, RS, Brasil

Fone/FAX: 0xx(51)21018420

E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

Resumo

Objetivos: estreitamento arteriolar é considerado um sinal de lesão em órgão-alvo (LOA) em pacientes hipertensos. Resultados contraditórios sobre paralelismo de LOA tem sido imputados à fundoscopia. Analisamos a associação entre estreitamento arteriolar, detectado através de método microdensitométrico, indicadores de hipertensão arterial e LOA.

Métodos: em estudo transversal, 52 hipertensos atendidos em ambulatório especializado, tiveram o estreitamento arteriolar detectado através de técnica microdensitométrica. Foram analisadas associações entre estreitamento arteriolar ou razão arteriolo-venular (RAV), valores de pressão arterial, de consultório e por monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA), índice de massa ventricular esquerda, hipertrofia ventricular esquerda (HVE), excreção urinária de albumina (EUA) e microalbuminúria, aceitando-se como significativo um valor $P \leq 0,05$.

Resultados: com uma RAV média de 0,59 (dp \pm 0,19), a presença de estreitamento arteriolar associou-se com sobrecarga pressórica da MAPA (87,2% versus 61,5%, $P = 0,04$). Valores de pressão arterial de consultório foram maiores nos indivíduos com estreitamento, mas não atingiram significância estatística. A RAV mostrou tendência de redução nas categorias de maior gravidade de hipertensão, sobrecarga pressórica e HVE. Foi observada uma correlação inversa entre RAV e pressão sistólica de consultório ($P = 0,02$).

Conclusões: o estreitamento arteriolar estimado através do método microdensitométrico associou-se com pressão arterial sistólica e sobrecarga pressórica da MAPA.

Palavras-chave: estreitamento arteriolar, método microdensitométrico, lesão em órgão-alvo, hipertensão arterial

Introdução

Retinopatia, hipertrofia ventricular esquerda e microalbuminúria são lesões em órgão-alvo (LOA) provocadas por hipertensão arterial (1-6) associadas a maior morbimortalidade cardiovascular (1,7-13). O controle dos valores pressóricos e a avaliação periódica dos órgãos-alvo, através de oftalmoscopia direta, eletrocardiograma, creatinina e proteinúria, são práticas usualmente adotadas para detecção de lesão (14,15). A identificação de LOA pode ser mais precoce e incrementada utilizando-se exames como retinografia (16), ecocardiografia (17) e excreção urinária de albumina (18), além da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) (19,20).

Freqüentemente indivíduos com anormalidades vasculares hipertensivas da retina apresentam maior prevalência de microalbuminúria (21-24) e hipertrofia ventricular esquerda (25,26). Contudo, estes resultados não se reproduziram em outros estudos (3,27-29) mesmo utilizando-se a MAPA (27,30-33). Resultados controversos podem decorrer de diferentes métodos diagnósticos empregados, particularmente na avaliação da retina em pacientes hipertensos.

A análise de estreitamento arteriolar para predizer LOA tem sido limitada ou inexistente em estudos clínicos recentes, devido a grande variabilidade e baixa reprodutibilidade do exame fundoscópico (2). A medida direta dos vasos na retinografia (método micrométrico) permite a avaliação de estreitamento arteriolar com maior precisão do que a oftalmoscopia (34-36). A determinação da largura dos vasos retinianos, obtida através de técnicas quantitativas mais recentes, em imagem digitalizada da retina (36-40) oferece maior precisão e alcança maior concordância e reprodutibilidade. A avaliação do diâmetro dos vasos da retina através de um novo método microdensitométrico digitalizado, cuja detecção das bordas da parede vascular é independente do operador (41), pode superar as usuais dificuldades e limitações das medidas para o estreitamento arteriolar (42) e indicar um novo padrão de associação com LOA em indivíduos hipertensos. A utilização da técnica microdensitométrica para analisar associação

entre estreitamento arteriolar, hipertensão arterial e doença em órgão-alvo em contexto clínico ainda não foi descrita.

Nesse estudo investigamos a associação entre estreitamento arteriolar, detectado através de método microdensitométrico, pressão arterial de consultório, MAPA e LOA, definidos por hipertrofia ventricular esquerda e microalbuminúria, em indivíduos hipertensos oriundos de ambulatório especializado para diagnóstico e tratamento de hipertensão arterial.

Métodos

Realizou-se avaliação clínica e laboratorial em uma coorte de pacientes hipertensos, acompanhados por mais de 14 anos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (RS, Brasil). Detalhes dessa coorte já foram descritos em outras publicações (43,44). Para esta análise transversal, foram selecionados 52 pacientes hipertensos, com idade superior a 18 anos (41), com retinografias adequadas para exame através do método microdensitométrico. Baseado na média de 6 aferições da pressão arterial, obtidas com esfigmomanômetros aneróides em 3 diferentes consultas, o diagnóstico de hipertensão foi definido por pressão sistólica ≥ 140 mm Hg, pressão diastólica ≥ 90 mm Hg, ou uso de medicação anti-hipertensiva. Pacientes com diagnóstico de hipertensão secundária, diabetes melito, ou outra doença sistêmica ou ocular que pudessem comprometer a retina foram excluídos da análise. Indivíduos com história de fumo corrente ou passado foram considerados tabagistas. Caracterizou-se como consumo de bebida alcoólica a ingestão sistemática de qualquer quantidade de álcool. Adicionalmente, os participantes submeteram-se à MAPA, retinografia, ecocardiografia, e excreção urinária de albumina. Os profissionais envolvidos em cada procedimento desconheciam os níveis pressóricos e os resultados dos demais exames dos pacientes. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética do hospital e todos os pacientes consentiram em participar assinando consentimento informado.

Método Microdensitométrico

Retinografias, com ângulo de 35 graus, foram obtidas através de um retinógrafo *Topcon TVR-50* (Topcon Co, Japan), após midríase com tropicamida, enfocando pólo posterior e os quatro quadrantes (mediais superior e inferior, laterais superior e inferior). Posteriormente, foram digitalizadas através de um escaneador para diapositivos, *Hewlett Packard Photo Smart 20S* (Hewlett Packard, EUA), com resolução de 600 pontos por polegada. As imagens foram armazenadas em 24 bits (true color). Detalhes desse método, que utiliza a resolução de sub-pixels para identificar o limite dos vasos, já foram descritos (41). Resumidamente, após a

seleção da imagem que continha o disco óptico, o operador marcava o centro do disco e sua margem externa. Automaticamente, o programa gerava duas linhas concêntricas e externas ao disco óptico, delimitando duas zonas de interesse: a) zona interna, situada entre meio e um diâmetro de disco óptico a partir da sua margem; b) zona externa, situada entre um e dois diâmetros de disco óptico a partir de sua margem. Para incrementar o contraste entre os vasos da retina e a coloração de fundo, a área selecionada para análise era automaticamente reconstruída somente com o canal verde da imagem. Sobre esta, o operador então inseria um vetor perpendicular aos vasos de interesse. Os bordos externos do(s) vaso(s) foram definidos automaticamente no ponto onde o programa detectou, ao longo desse vetor, o dobro do nível de ruído de subpixels. Foram medidos todos os pares em cada quadrante presente na imagem (figura1). O programa calculou a média dessas medidas, gerando a razão arteríolo-venular (RAV). No presente estudo, utilizou-se apenas as medidas obtidas na zona externa de maior concordância intra e inter-observacional no estudo de validação desse método (41). Nessa técnica, considerou-se estreitamento arteriolar quando a RAV era igual ou menor que 0,67. Além de ser o limite classicamente utilizado para estreitamento arteriolar clínico (45,46), este ponto de corte correspondeu ao quarto quartil da distribuição da RAV obtida no método microdensitométrico (41). Também considerou-se o valor contínuo da RAV em algumas análises.

Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)

A MAPA foi realizada com monitor oscilométrico SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc., Redmond, EUA). As medidas, ao longo de 24 horas, foram realizadas a cada 15 minutos no período diurno (7:00h - 23:00h) e a cada 30 minutos no período noturno (23:00h – 7:00h). Os pacientes eram orientados a conciliarem, o máximo possível, o sono com o período noturno pré-estabelecido. Cinco exames com mais de 15% das medidas erradas foram repetidos. A leitura das medidas e o relatório final foram gerados através da interface ABP 90209. Para análise foram utilizadas as médias das pressões sistólica e diastólica diurnas, noturnas e de 24 horas. Considerou-se descenso noturno a queda de 10% ou mais da pressão arterial média

noturna em relação ao seu valor diurno. A sobrecarga pressórica foi considerada quando 20% ou mais das medidas situaram-se acima dos valores normais de 135/85 mmHg para o período diurno e, 120/75 mmHg para o período noturno.

Ecocardiografia

Determinou-se o índice de massa ventricular esquerda (IMVE) através de ecocardiografia bi-dimensional, modo-M, com aparelho *HP Sonos 1000* (Hewlett-Packard, EUA), utilizando-se a fórmula de Devereux, corrigida para a superfície corporal (47). Hipertrofia ventricular esquerda (HVE) foi diagnosticada por um IMVE $\geq 135\text{g/m}^2$ em homens e $\geq 110\text{g/m}^2$ em mulheres (48).

Excreção urinária de albumina

Determinou-se a excreção urinária de albumina (EUA) através do teste de radioimunoensaio (Diagnostic Products Corporation, USA), utilizando-se uma coleta de 24 horas. Microalbuminúria foi definida por excreção urinária de albumina $\geq 20\ \mu\text{g/min}$ e $\leq 200\ \mu\text{g/min}$ (49). Todas as amostras foram coletadas em pacientes sem sintomas de infecção urinária, com urocultura negativa e na ausência de hematúria macro ou microscópica. Para obter uma distribuição normal na análise, os valores da excreção urinária de albumina sofreram transformação logarítmica. Os resultados foram expressos em antilogaritmo.

Análise Estatística

As associações categóricas entre pressão arterial de consultório, resultados da MAPA, IMVE, HVE, EUA, microalbuminúria e presença de estreitamento arteriolar ou RAV, foram testadas através de ANOVA, ajustada para idade, ou Qui-quadrado. Associações entre RAV, pressão arterial de consultório, MAPA e IMVE foram analisadas através de correlação parcial ajustada para idade. Considerou-se como significativo um valor P igual ou menor que 0,05 em todos os testes. Os programas estatísticos utilizados foram o SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2001) e Epidat 3.0 (Organização Panamericana de Saúde/Organização Mundial da Saúde, 2003).

Resultados

Observa-se, na tabela 1, que a maioria dos participantes era constituída por indivíduos de meia-idade com sobrepeso, tabagistas, consumidores de bebidas alcoólicas e mulheres. O IMVE ficou em torno de 109 g/m² e, cerca de 30% dos participantes apresentavam HVE. A excreção urinária de albumina, em valores brutos, apresentou média de 5,88 µg/min (dp ± 2,81 µg/min), ultrapassando o limite para microalbuminúria em 13,5% dos casos. Através do método microdensitométrico, a presença de estreitamento arteriolar foi detectado em 75% da amostra, atingindo uma RAV média inferior a 0,60.

Mais de 87% dos hipertensos com estreitamento arteriolar apresentaram sobrecarga pressórica, contra 61,5% dos participantes sem estreitamento, sendo essa diferença significativa (P = 0,04). Os indivíduos com estreitamento mostraram tendência para maiores valores de pressão arterial, tanto clínica quanto na MAPA, e descenso noturno menos freqüente, sem atingir significância estatística (tabela 2). O índice de massa ventricular esquerda, a presença de HVE, EUA e microalbuminúria foram similares entre os participantes com e sem estreitamento arteriolar.

A tabela 3 mostra que os pacientes em estágios mais graves de hipertensão clínica, com sobrecarga pressórica e hipertrofia ventricular esquerda apresentaram tendência para menores valores da RAV, abaixo de 0,58. A RAV não foi diferente entre os pacientes com e sem descenso noturno ou microalbuminúria.

As associações e tendências de associações demonstradas nas tabelas 2 e 3 persistiram na análise de correlação, ajustada para idade (Tabela 4). Unicamente a pressão arterial sistólica foi inversamente associada com o estreitamento arteriolar.

Discussão

As prevalências de estreitamento arteriolar, HVE e microalbuminúria, encontradas em nossa amostra de pacientes hipertensos foram similares as descritas em outros trabalhos (16,50). A quantificação da RAV pelo método microdensitométrico foi inédita em uma população de hipertensos em contexto clínico. Os valores médios foram inferiores aos descritos com outras técnicas em outras amostras (35,40).

A utilização da técnica microdensitométrica, que alcança alta reprodutibilidade, para avaliar o estreitamento arteriolar (37,38,41) e associações com LOA, também se diferenciou de outros estudos. Nas investigações clínicas que verificaram associações similares em hipertensos, a retinopatia hipertensiva era classificada através da presença de qualquer anormalidade (21-29), desconsiderando o estreitamento arteriolar isoladamente. Essa anormalidade, em estudos populacionais, mostrou associação com desenvolvimento de hipertensão (51-53), fatores de risco cardiovascular (54), insuficiência cardíaca (55), doença coronariana (56,57), acidente vascular cerebral (58) e mortalidade cardiovascular (59).

A presença de estreitamento arteriolar associou-se significativamente somente com a sobrecarga pressórica da MAPA, confirmando que a persistência de valores de pressão arterial acima de determinado limite favorece maior LOA (19). Outro estudo também identificou associação positiva de sobrecarga pressórica com retinopatia classificada por qualquer anormalidade (33). Divergindo de investigações que apontam a MAPA como teste capaz de obter as melhores correlações com LOA (19,20), os demais resultados desse exame não foram superiores aos indicadores clínicos em suas associações com o estreitamento arteriolar.

A associação de estreitamento arteriolar e LOA cardíaco foi limitada. O índice de massa ventricular esquerda não foi diferente nos indivíduos com e sem estreitamento. Pacientes com hipertrofia ventricular esquerda mostraram apenas tendência de menor RAV, repetindo, de certa forma, os relatos de outros estudos (25,29). Essa limitação poderia ser atribuída, em parte, a uma pequena magnitude de paralelismo de LOA entre o estreitamento arteriolar e o coração, exigindo mais pacientes para sua identificação.

Não observamos qualquer indício de LOA simultâneo entre estreitamento arteriolar e função renal. A determinação de microalbuminúria não foi diferente nos grupos com e sem estreitamento, reproduzindo o resultado de outros estudos (27-29). A utilização de amostra de urina de 24 horas, neste trabalho coletada em somente uma ocasião, é considerada adequada e pode obter associações com hipertensão arterial e LOA (18). Por outro lado, outros estudos sugerem que apenas uma amostra de 24 horas pode reduzir ou anular associações clínicas (50,60).

RAV mostrou tendência de redução em pacientes com hipertensão clínica mais grave, com hipertensão e sobrecarga pressórica na MAPA, sempre inferior a 0,58. O nosso método microdensitométrico identificou uma correlação inversa entre pressão sistólica e RAV, confirmando, de outra maneira, os resultados obtidos em nosso estudo anterior (41). Tendência de associação inversa também foi observada com a pressão sistólica da MAPA.

Uma série de possibilidades devem ser consideradas neste estudo para explicar a ausência de algumas associações esperadas com o estreitamento arteriolar. Provavelmente, o reduzido número de participantes é o principal fator limitante. A técnica microdensitométrica foi aplicada posteriormente à obtenção da retinografia, e necessitava do disco óptico centrado na retinografia. Essa condição reduziu a amostra para 52 pacientes.

O aventado paralelismo de lesão em órgãos-alvo da hipertensão (1,7) pode ser de reduzida magnitude nas circunstâncias atuais. As diferentes prevalências observadas entre estreitamento arteriolar, HVE e microalbuminúria sugerem que os mecanismos fisiopatogênicos da hipertensão atuam de maneira distinta e provocam uma resposta estrutural específica em cada órgão (16,61,62). A utilização de ecocardiografia e determinação de microalbuminúria ainda não fazem parte da investigação rotineira cardíaca e renais de um paciente hipertenso (14,15). A maior sensibilidade desses métodos para identificar lesão nos órgãos-alvo selecionados, identifica maior risco clínico dos pacientes (17,18). Sua inclusão neste estudo, entretanto, não foi suficiente para produzir associações definidas com o estreitamento arteriolar.

O uso de medicação em mais da metade dos pacientes também pode ter contribuído para a inexistência de associações significativas com lesão cardíaca e renal, pois o tratamento reduz o IMVE (63) e a excreção de albumina (18) em alguns indivíduos. Mas em um contexto clínico, isso reproduz uma boa parcela de pacientes que procura atendimento médico já em tratamento. Por outro lado, o estreitamento arteriolar associou-se a maiores pressões arteriais médias (64), e maior prevalência de HVE ou microalbuminúria foram detectadas em grupos de pacientes hipertensos mesmo sob tratamento (65).

Em contraposição às limitações expostas, as vantagens do método microdensitométrico são atraentes. A identificação automática dos bordos dos vasos por variação de sub-pixels agrega uma precisão importante na aferição da RAV, com alta reprodutibilidade, quase independente do observador, que necessita apenas selecionar a porção do vaso a ser medida (41). A obtenção de apenas um retinograma de cada olho, com o disco óptico centralizado, pode proporcionar mais conforto e agilidade em comparação aos métodos tradicionais, mais custosos, demorados e de baixa concordância e desempenho. A possibilidade de capturar diretamente a imagem em sistema digital e sem midríase seriam outras vantagens (16).

São necessário estudos com maior número de hipertensos em ambiente clínico para definir se o estreitamento observado por técnica microdensitométrica associa-se com maior risco cardiovascular, independente daqueles identificados por outras LOA. Sugestões para que anormalidades vasculares da retina, por serem mais prevalentes que outros LOA, sejam desconsideradas das recomendações internacionais para avaliação da hipertensão arterial, como classificadoras de maior risco cardiovascular (16,66,67), devem ser revistas à luz de novas técnicas como essa aqui apresentada.

Referências

1. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Sci* 1939;197:332-43.
2. Wong T, Klein R, Klein BEK, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol* 2001;46(1):59-80.
3. Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, Cardozo SEC, Moreira FC, Wainstein MV, Moreira WD, Moreira LB. Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *J Human Hypertens* 1995;9:547-51.
4. Ljungman S, Aurell M, Hartford M. Blood pressure and renal function. *Acta Med Scand* 1980;208:17-25.
5. Drayer JM, Michael AW, DeYoung JL. Blood pressure as a determinant of cardiac left ventricular muscle mass. *Arch Intern Med* 1983;143:90-2.
6. Parving H-H, Jensen HE, Mogensen CE, Evrin PE. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1974;i:1190-2.
7. Breslin DJ, Gifford RW, Fairbairn JF, Kearns TP. The prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1966;195:335-8.
8. Svarddsudd K, Wedel H, Aurell E, Tibblin G. Hypertensive eye ground changes: prevalence, relation to blood pressure and prognostic importance - the study of men born in 1913. *Acta Med Scand* 1978;204:159-167.
9. Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BEK, Hubbard LD. A prospective cohort study of retinal arteriolar narrowing and mortality. *Am J Epidemiol* 2004;159(9):819-825.
10. Yudkin JS, Forrester RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 1988;ii:530-3.
11. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990;300:297-300.

12. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J* 1990;322(22):1561-6.
13. Koren MJ, Devereux MB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in men and women with uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-2.
14. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21(11):1983-92.
15. The JNC report. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
16. Cuspidi C, Salerno M, Salerno DE, Meani S, Valerio C, Esposito A, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of retinal vascular changes in never-treated hypertensives: an inter and intra observer reproducibility study by non-mydratic retinography. *Blood Press* 2004;13(1):25-30.
17. Martinez MA, Sancho T, Armada E, Rubio JM, Anton JL, Torre A, Palau J, Seguido P, Gallo J, Saenz I, Polo E, Torres R, Oliver J, Puig JG. Prevalence of left ventricular hypertrophy in patients with mild hypertension in primary care: impact of echocardiography on cardiovascular risk stratification. *Am J Hypertens* 2003;16(7):556-63.
18. Rosa TT, Palatini P. Clinical Value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypert* 2000;18(6):645-54.
19. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.
20. McGrath B. Ambulatory blood pressure monitoring. *MJA* 2002;176:588-92.

21. Biesenbach G, Zazgornik J. High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol* 1994;41(4):211-8.
22. Pontremoli R, Cheli V, Sofia A, Tirota A, Ravera M, Nicoletta C, et al. Prevalence of micro and macroalbuminuria and their relationship with other cardiovascular risk factors in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(supl 6):S 6-9.
23. Cesarola G, Cottone S, Mulé G, Nardi E, Mangano MT, Andronico G, et al. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. *J Hypertens* 1996;14:915-20.
24. Pontremoli R, Viazzi F, Sofia A, Tomolillo C, Ruello N, Bezante GP, et al. Microalbuminuria: a marker of cardiovascular risk and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int* 1997;52(suppl.63):S163-65.
25. Leonardis V, Becucci A, De Scalzi M, Cinelli P. Low incidence of cardiac hypertrophy in essential hypertensives with no retinal changes. *Int J Cardiol* 1992;85:95-9.
26. Shigematsu Y, Hamada M, Ohtsuka T, Hashida H, Ikeda S, Kuwahara T, Hara Y, Kodama K, Hiwada K. Left ventricular geometry as an independent predictor for extracardiac target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11(10):1171-7.
27. Dimmit SB, Eames SM, Gosling P, et al. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989;ii:1103-6.
28. Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, Ravera M, Sofia A, Berruti V, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11(4):430-8.
29. Mensah G, Pappas TW, Koren MJ, Ulin RJ, Laragh JH, Devereux RB. Comparison of classification of the severity of hypertension by blood pressure level and by World Health Organization criteria in the prediction of concurrent cardiac abnormalities and subsequent complications in essential hypertension. *J Hypertens* 1993;11:1429-40.
30. Melina D, Colivicqui F, Melina G. Target organ status and cardiovascular risk in borderline hypertension. *Acta Cardiol* 1992;47:481-5.

31. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, Michev I, Salerno M, Magrini F, Zanchetti A. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19(9):1539-45.
32. Nakano Y, Oshima T, Ozono R, Higashi Y, Sasaki S, Matsumoto T, Matsuura H, Chayama K, Kambe M. Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympatho-vagal nervous activity and progress in retinopathy. *Aut Neurosci B Clin* 2001;88:181-6.
33. Mule G, Nardi E, Andronico G, Cottone S, Raspanti F, Piazza G, Volpe V, Ferrara D, Cesarola G. Relationships between 24 h blood pressure load and target organ damage in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Blood Press Monit* 2001; 6(3):115-2.
34. Stanton A, Mullaney P, Mee F, O'Brien ET, O'Malley. A method of quantifying retinal microvascular alterations associated with blood pressure and age. *J Hypertens* 1995;13:41-8.
35. Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, et al. Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmol* 1999;106:2269-80.
36. Couper DJ, Klein R, Hubbard LD, Wong TY, Sorlie PD, Cooper LS, Brothers RJ, Nieto FJ. Reliability of retinal photography in the assessment of retinal microvascular characteristics: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Ophthalmol* 2002;133:78-88.
37. George GS, Wolbarsht ML, Landers MB III. Reproducible estimation of retinal vessel width by computerized microdensitometry. *Int Ophthalmol* 1990;14:89-95.
38. Newsom RS, Sullivan PM, Rassam SM, et al. Retinal vessel measurement: comparison between observer and computer driven methods. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992;230:221-5.

39. Rassam SM, Patel V, Brinchmann-Hansen O, et al: Accurate vessel width measurement from fundus photographs: new concept. *Br J Ophthalmol* 1994;78:24–9.
40. Sherry LM, Wang JJ, Rochtchina E, Wong T, Klein R, Hubbard L, Mitchell P: Reliability of computer-assisted retinal vessel measurement in a population. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002;30:179–82.
41. Pakter HM, Ferlin E, Fuchs SC, Maestri MK, Moraes RS, Nunes G, Moreira LB, Gus M, Fuchs FD. Measuring arteriolar-to-venous ratio in retinal photography of patients with hypertension: development and application of a new semi-automated method. *Am J Hypertens* 2005;18:417-21.
42. Wong TY. Retinal arteriolar narrowing and hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:297-8.
43. Gus M, Fuchs FD, Pimentel M, Rosa D, Melo AG, Moreira LB: The behaviour of ABPM surrounding episodes of headache in mildly hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2001;161:252–5.
44. Fuchs FD, Gus M, Moreira WD, Moreira LB, Moraes RS, Rosito GA, Sorucco A, Atanazio P, Machado R: Blood pressure effects of antihypertensive drugs and lifestyle modification in a Brazilian hypertensive cohort. *J Hypertens* 1997;15:783–92.
45. Wagener HP, Benedict WL. Retinal arterial and arteriolar lesions associated with systemic vascular hypertension. *Am J Med Sci* 1961;241:240-52.
46. Aoki N. Epidemiological evaluation of fundoscopic findings in cerebrovascular diseases II. A multivariate analysis of fundoscopic findings. *Jpn Circ J* 1975;39(3):271-82.
47. Devereux RB, Reichek NR. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. *Circulation* 1977;55:613-8.
48. Devereux RB, Casale PN, Wallerson DC, et al. Cost-effectiveness of echocardiography and electrocardiography for detection of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Hypertension* 1987;9(suppl. 2):II.69-76.
49. Ljungman S. Microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990;3(12):956-60.

50. Wiinberg N, Bang LE, Wachtell K, Larsen J, Olsen MH, Tuxen C, Hildebrandt PR, Rokkedal J, Ibsen H, Devereux RB. 24-h Ambulatory blood pressure in patients with ECG-determined left ventricular hypertrophy: left ventricular geometry and urinary albumin excretion – a LIFE substudy. *J Hum Hyperten* 2004;18:391-6.
51. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Klein BE, Hubbard LD, Nieto FJ. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med* 2004;140:248-55.
52. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BE, Hubbard LD. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ* 2004;329:79.
53. Smith W, Wang JJ, Wong TY, Rochtchina E, Klein R, Leeder SR, Mitchell P. Retinal arteriolar narrowing is associated with 5-year incident severe hypertension: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension* 2004;44:442-7.
54. Klein R, Sharret AR, Klein BEK, Chambless LE, Cooper LS, Hubbard LD, Evans G. Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1644-1650.
55. Wong TY, Rosamond W, Chang PP, Couper DJ, Sharrett AR, Hubbard LD, Folsom AR, Klein R. Retinopathy and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005;293:63-9.
56. Duncan BB, Wong TY, Tyroler HA, Davis CE, Fuchs FD. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1002-6.
57. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002;287:1153-9.
58. Wong TY, Klein R, Couper DJ, et al. Retinal microvascular abnormalities and incident strokes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001;358:1134–40.
59. Wong TY, Klein R, Nieto FJ, Klein BE, Sharrett AR, Meuer SM, Hubbard LD, Tielsch JM. Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: a population-based case-control study. *Ophthalmol* 2003;110:933-40.

60. Dell'omo G, Giorgi D, Di Bello V, Mariani M, Pedrinelli R. Blood pressure independent association of microalbuminuria and left ventricular hypertrophy in hypertensive men. *J Intern Med* 2003;254(1):76-84.
61. Kaplan NM. Hypertension in the population at large. In: Kaplan NM, editor. *Clinical Hypertension*. 7^a ed. Baltimore: Williams & Wilkins;1998. p.1-17.
62. Goto I, Katsuharu K, Katsuki S, Mimatsu T, Ikui H. Pathological studies on the intracerebral and retinal arteries in cerebrovascular and noncerebralvascular disease. *Stroke* 1975;6:263-9.
63. Frohlich ED. Current clinical pathophysiologic considerations in essential hypertension. *Med Clin North Am* 1997;81(5):1113-29.
64. Sharret AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, Pinsky JL, Klein R. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure – the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 1999;150(3):263-70.
65. Biesenbach G, Zazgornik J. High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol* 1994;41(4):211-18.
66. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative fundoscopic examination? *Ital Heart J* 2001;2(9):702-6.
67. Cesarola G, Mule G, Nardi E, Cottone S, Andronico G, Mongiovi R, Mezzatesta G. Usefulness of microalbuminuria in cardiovascular risk stratification of essential hypertensive patients. *Nephron Clin Pract* 2004;96(4):23-30.

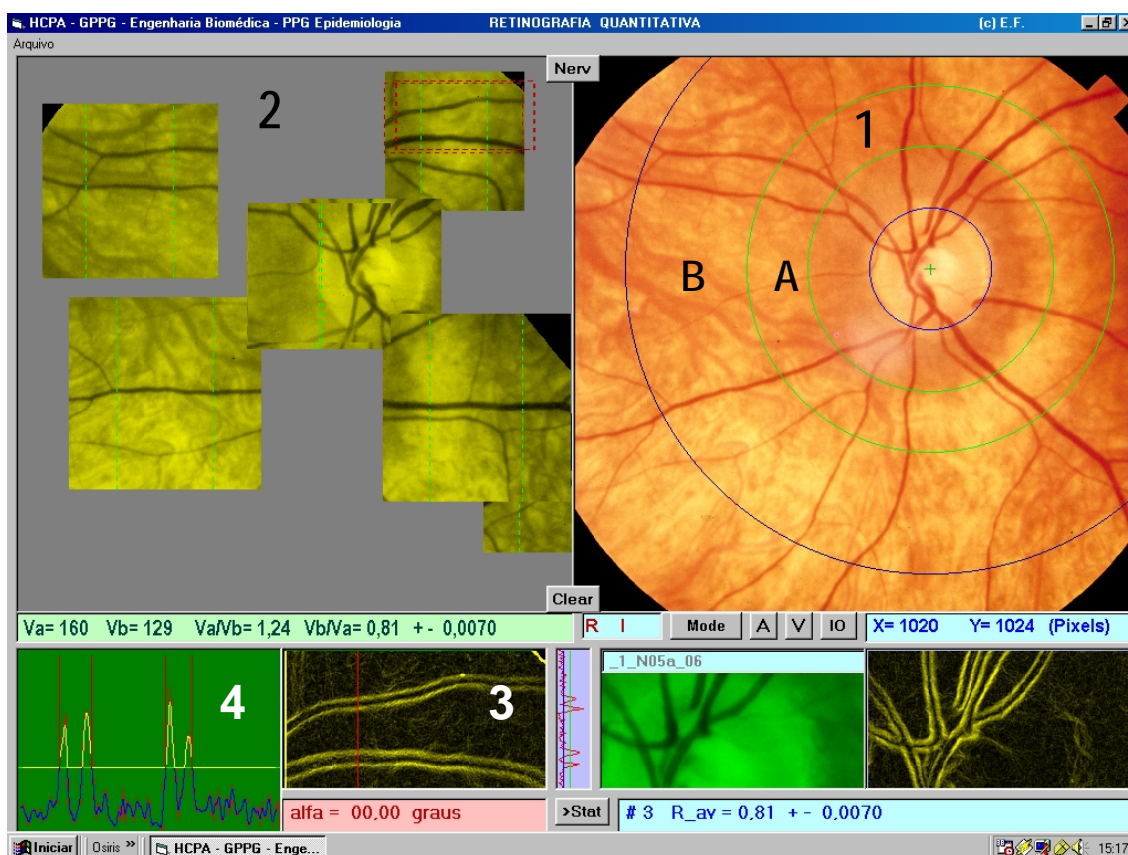


Figura 1. Modo de medida semi-automática do novo programa. Na janela superior direita (1), o examinador determina o centro do disco óptico. O programa automaticamente gera duas zonas concêntricas: a zona interna (A) e a zona externa (B). O examinador seleciona o(s) vaso(s) a ser(em) analisado(s) dentro dessas zonas. Uma área de trabalho, para cada vaso selecionado, se abre na janela superior esquerda (2). Nessa nova área, novamente o examinador determina o segmento vascular a ser medido, e traça uma linha paralela a ele. O programa automaticamente rota a imagem para tornar todas as medidas de diâmetro perpendiculares ao eixo do vaso, gerando as duas janelas inferiores à esquerda (3 e 4). Na janela 3, o examinador marca o ponto exato a ser medido (linha vermelha), e o programa executa a detecção de margens dos vasos, de acordo com a intensidade dos pixels, gerando o gráfico da janela 4. Acima deste gráfico observa-se o diâmetro do primeiro vaso ($V_a = 160$) e do segundo vaso ($V_b = 129$), e suas respectivas razões ($V_a/V_b = 1,24$ e $V_b/V_a = 0,81$).

Tabela 1. Características dos pacientes da amostra (N e % ou média \pm dp)

	N=52
Idade	50,8 \pm 11,5
Sexo masculino	14 (26,9)
Tabagismo	31 (59,6)
Consumo de bebidas alcoólicas	38 (73,1)
Duração da hipertensão (anos)	3,6 \pm 1,7
Pressão sistólica clínica (mmHg)	155,7 \pm 21,7
Pressão diastólica clínica (mmHg)	95,9 \pm 12,3
Índice de massa corporal (kg/m ²)	27,5 \pm 4,1
Índice de Massa Ventricular Esquerda (g/m ²)	108,8 \pm 28,0
Hipertrofia Ventricular Esquerda *	16 (30,8)
Excreção urinária de albumina (μ g/min) [†]	5,88 \pm 2,81
Microalbuminúria [‡]	7 (13,5)
Razão arteriolo-venular	0,59 \pm 0,19
Estreitamento arteriolar [§]	39 (75)

* HVE: homens \geq 135 g/m² / mulheres \geq 110g/m²

† análise logarítmica e resultado em antilogaritmo

‡ microalbuminúria: \geq 20 μ g/min e \leq 200 μ g/min

§ Relação A/V \leq 0,67

Tabela 2. Associação entre estreitamento arteriolar, através do método microdensitométrico, pressão arterial e lesão em órgãos-alvo

	Estreitamento arteriolar *		
	Presente (N=39)	Ausente (N=13)	Valor P
Pressão sistólica média – consultório (mmHg) [†]	158,7 ± 22,3	146,6 ± 17,3	0,08
Pressão diastólica média – consultório (mm Hg) [†]	96,2 ± 12,9	94,9 ± 10,7	0,7
Hipertensão ^{‡§}			0,5
Pressão arterial controlada	4 (10,3)	3 (23,1)	
Estágio 1	16 (41,0)	5 (38,5)	
Estágio 2	19 (48,7)	5 (38,5)	
Monitorização ambulatorial da pressão arterial			
Pressão sistólica média 24h (mmHg) [†]	139,6 ± 15,6	132,7 ± 18,7	0,2
Pressão diastólica média 24h (mm Hg) [†]	87,5 ± 11,8	83,1 ± 12,3	0,3
Pressão sistólica média diurna (mmHg) [†]	143,6 ± 16,3	133,3 ± 19,7	0,14
Pressão diastólica média diurna (mm Hg) [†]	90,7 ± 12,4	83,3 ± 11,9	0,2
Pressão sistólica média noturna (mmHg) [†]	129,4 ± 16,7	123,9 ± 18,6	0,4
Pressão diastólica média noturna (mm Hg) [†]	79,5 ± 11,7	77,5 ± 11,5	0,6
Descenço noturno ausente [‡]	26 (66,7)	7 (53,8)	0,4
Sobrecarga pressórica [‡]	34 (87,2)	8 (61,5)	0,04
Hipertrofia ventricular esquerda [‡]	12 (34,3)	4 (33,3)	0,8
Excreção urinária de albumina (µg/min) ^{†**}	5,37 ± 2,57	8,12 ± 3,63	0,3

* N(%) ou média ± desvio-padrão

† ANOVA , ajustada para idade

‡ Qui-Quadrado

§ classificação Segundo JNC 7 (15)

** análise em logaritmo e resultado em antilogaritmo

Tabela 3. Associação entre razão arteríolo-venular e hipertensão arterial, sobrecarga pressórica e hipertrofia ventricular esquerda

	Razão arteríolo-venular (média ± dp)	Valor P
<i>Hipertensão arterial*</i>		0,18
Pressão controlada	0,71 ± 0,26	
Estágio 1	0,59 ± 0,23	
Estágio 2	0,56 ± 0,14	
<i>Hipertensão pela MAPA</i>		0,5
Não	0,62 ± 0,22	
Sim	0,58 ± 0,19	
<i>Sobrecarga pressórica</i>		0,15
Ausente	0,67 ± 0,27	
Presente	0,57 ± 0,18	
<i>Hipertrofia ventricular esquerda</i>		
Ausente	0,62 ± 0,21	0,15
Presente	0,54 ± 0,15	

* segundo JNC 7 (15)

Tabela 4. Coeficientes de correlação entre pressões arteriais clínica e da MAPA, índice de massa ventricular esquerda e razão arteriolo-venular *

	R	Valor P
<i>Pressão arterial clínica</i>		
Pressão sistólica	- 0,33	0,02
Pressão diastólica	- 0,08	0,6
<i>MAPA</i>		
Pressão sistólica 24h	- 0,23	0,1
Pressão diastólica 24h	- 0,06	0,6
<i>Índice de massa ventricular</i>	0,006	1,0

*ajustada para idade