



**Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências
da Saúde**

FÁBIO DOS SANTOS RICARDI

Relação entre Excreção de Sódio Urinário

24 horas e Rigidez Arterial em Hipertensos

Controlados e Hipertensos Resistentes

**São José do Rio Preto
2019.**

Fábio dos Santos Ricardi

**Relação entre Excreção de Sódio Urinário
24 horas e Rigidez Arterial em Hipertensos
Controlados e Hipertensos Resistentes**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do título de Mestre no Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas.

**Orientador: Prof. Dr. José Fernando Vilela
Martin**

**São José do Rio Preto
2019.**

Ricardi, Fábio dos Santos

Relação entre excreção de sódio urinário 24 horas e rigidez arterial entre hipertensos controlados e hipertensos resistentes / Fábio dos Santos Ricardi

São José do Rio Preto, 2019.

p 70.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin

1. Hipertensão Arterial; 2. Sódio; 3. Rigidez Arterial; 4. Análise da Onda de Pulso.

Fábio dos Santos Ricardi

**Relação entre Excreção de Sódio Urinário
24 horas e Rigidez Arterial em Hipertensos
Controlados e Hipertensos Resistentes**

Banca Examinadora

Dissertação de Mestrado

**Presidente e Orientador: Prof. Dr. José Fernando Vilela
Martin**

2º Examinador: _____

3º Examinador: _____

4º Examinador: _____

5º Examinador: _____

Suplentes: _____

São José do Rio Preto, ____/____/____

Dedicatória.....	viii
Agradecimentos.....	x
Epígrafe.....	xii
LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xv
RESUMO.....	xvii
ABSTRACT.....	xiv
1. INTRODUÇÃO.....	2
1.1. Considerações Gerais.....	2
1.2. Sódio e Hipertensão.....	3
1.3. Rigidez Arterial.....	5
1.4. Hipertensão Resistente.....	8
1.5. Hipertensão Resistente, Sódio e Rigidez Arterial.....	9
2. OBJETIVOS.....	12
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	14
3.1 Comitê de Ética e Pesquisa.....	14
3.2 Seleção de Voluntários.....	14
3.2.1 Grupos de voluntários.....	14
3.2.2 Critérios de inclusão.....	14
3.2.3 Critérios de exclusão.....	15

3.3 Protocolo.....	15
3.3.1 Exames bioquímicos.....	17
3.3.2 Sódio e potássio urinário de 24 horas.....	17
3.3.3 Avaliação da hipertrofia ventricular esquerda.....	18
3.3.4 Monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (MAPA24h).....	18
3.3.5. Hemodinâmica central.....	19
3.4 Análise estatística.....	26
4. RESULTADOS.....	28
4.1 Dados epidemiológicos e basais.....	28
4.1.2 Padrão hemodinâmico de consultório e comorbidades.....	29
4.2 Perfil bioquímico.....	30
4.3 Padrão hemodinâmico central avaliado pelo <i>SphygmoCor</i> [®]	31
4.4 Monitorização ambulatorial da pressão arterial 24 horas (MAPA24h).....	32
4.5 Medicções anti-hipertensivas.....	34
4.6 Valores de excreção de sódio urinário 24 horas e rigidez arterial....	35
4.7 Correlação entre excreção de sódio urinário 24 horas e velocidade da onda de pulso carótida-femoral (VOPc-f).....	36
4.7.1 Correlação entre excreção de sódio urinário 24 horas e valores da MAPA24h.....	38
4.8 Correlações entre valores hemodinâmicos da MAPA24h e da VOP avaliados pelo <i>Mobil-O-Graph</i> [®]	40

5. DISCUSSÃO	43
6. CONCLUSÃO	55
7. REFERÊNCIAS	57
APÊNDICE	

DEDICATÓRIA

Dedico esta obra aos meus queridos pais Osmar Ricardi e Geraldina dos Santos Ricardi que contribuíram para minha formação com ensinamentos de amor, caráter e humildade.

Aos meus irmãos pelo apoio, incentivo e exemplo de união.

Ao meu querido filho Gabriel, luz da minha vida.

À minha amada esposa Poliana Salimon Sasso, pessoa que diante das tormentas esteve ao meu lado com sua paz e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao mestre Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin pela confiança, oportunidade, paciência e disposição nos ensinamentos e orientação.

À equipe de trabalho do ambulatório de hipertensão do pelo apoio, colaboração e companheirismo.

Agradeço aos voluntários do estudo pela disponibilidade e confiança depositada neste projeto.

À colega Jéssica Rodrigues Roma Uyemura pela colaboração técnica fundamental para conclusão deste estudo.

Agradeço aos colegas de trabalho do Instituto de Reabilitação Lucy Montoro e à Dra. Regina Helena Fornari Chueire pelo apoio.

Especial agradecimento ao colega e amigo Luiz Tadeu Giollo Junior, pelo incentivo desde o início deste trabalho, pela dedicação a mim dispensada, por acreditar nas minhas aspirações e por ser exemplo de perseverança. **Obrigado Tadeu !!**

ΕΠΪΓΡΑΦΕ

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes.”

- Marthin Luther King

Figura 1:	Dispositivo <i>Mobil-O-Graph</i> [®] utilizado na monitorização da pressão arterial de 24 horas.....	22
Figura 2:	Verificação da pressão arterial periférica em consultório com dispositivo digital.....	22
Figura 3:	Dispositivo <i>SphygmoCor</i> [®] utilizado para avaliação não-invasiva da hemodinâmica central.....	23
Figura 4A 4B:	Esquema de realização do exame da velocidade de onda de pulso (VOPc-f) com o tonômetro sobre a artéria carótida e artéria femoral.....	24
Figura 5:	Posicionamento do tonômetro sobre a artéria radial para análise da onda de pulso pelo aparelho <i>SphygmoCor</i> [®]	25
Figura 6:	Correlação multivariada entre sódio urinário 24 horas e VOPc-f do grupo hipertenso controlado.....	36
Figura 7:	Correlação multivariada entre sódio urinário 24 horas e VOPc-f do grupo hipertenso resistente.....	37
Tabela 1:	Características basais da população estudada dos grupos hipertenso controlado e resistente.....	28
Tabela 1.2:	Padrão hemodinâmico basal de consultório e comorbidades dos grupos hipertenso controlado e resistente.....	29
Tabela 2:	Perfil bioquímico dos grupos hipertenso controlado e resistente.....	30
Tabela 3:	Valores hemodinâmicos centrais avaliados pelo <i>SphygmoCor</i> [®] nos grupos hipertenso controlado e resistente.....	31

Tabela 4:	Valores hemodinâmicos da monitorização ambulatorial da pressão arterial 24 horas avaliadas pelo <i>Mobil-O-Graph</i> [®]	33
Tabela 5:	Medicações anti-hipertensivas dos grupos hipertenso controlado e resistente.....	34
Tabela 6:	Valores de excreção de sódio urinário 24 horas de acordo com os valores de VOPc-f (<10 e \geq 10 m/s) nos grupos hipertenso controlado e resistente.....	35
Tabela 7:	Correlação multivariada entre excreção de sódio urinário 24 horas e valores da MAPA24h nos grupos hipertenso controlado e resistente.....	39
Tabela 8:	Correlação multivariada entre os valores da MAPA24h e VOP24h para os grupo hipertenso controlado e resistente.....	41

ADMA	Dimetil L-arginina
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HAR	Hipertensão arterial resistente
K⁺	Potássio
K⁺Ur24h	Excreção de potássio urinário de 24 horas
m/s	Metros por segundo
mmHg	Milímetros de mercúrio
mEq/l	Miliequivalente por litro
Na⁺	Sódio
Na⁺Ur24h	Excreção de sódio urinário de 24 horas
NaCl	Cloreto de sódio
OMS	Organização Mundial da Saúde
NO	Óxido nítrico
PA	Pressão arterial
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PAC	Pressão arterial central
PP	Pressão de pulso
ReHOT	Resistant hypertension optimal treatment
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TNFα	Fator de necrose tumoral alfa
TGFβ₁	Fator de crescimento transformador beta 1
VOP	Velocidade da onda de pulso
VOPc-f	Velocidade da onda de pulso carotida-femoral
α	Alfa
β	Beta
\geq	Maior ou igual
\leq	Menor ou igual
%	Porcentagem
TGF	Taxa de filtração glomerular
CKD-EPI	Colaboração epidemiológica de doença renal crnica
SM	Síndrome metabólica
MEV	Modificação do estilo de vida
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda

RESUMO

Introdução: Hipertensão arterial sistêmica é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença cardiovascular e lesões de órgãos-alvo que leva a eventos fatais em todo o mundo. Por vezes, a hipertensão torna-se de difícil controle em várias situações, caracterizando assim a hipertensão arterial resistente, a qual requer uma abordagem terapêutica mais intensiva. Seu mecanismo fisiopatológico está associado com mudanças no sistema regulatório da pressão arterial, exacerbação da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e aumento da sensibilidade ao sódio. A participação do sódio no controle da pressão arterial está bem estabelecida. No entanto, os efeitos deletérios da alta ingestão de sódio da dieta na vasculatura tem sido de crescente interesse. **Objetivos:** Comparar a influência da ingestão de sódio da dieta por meio da excreção de sódio urinário de 24 horas nos marcadores de rigidez arterial em indivíduos hipertensos controlados e hipertensos resistentes. **Casística e métodos:** Foi realizado um estudo de natureza observacional e transversal entre dois grupos de hipertensos. Foram randomizados 126 pacientes divididos em hipertensos controlados (n=63) e hipertensos resistentes (n=63) Os pacientes foram submetidos à avaliação clínica, a exames laboratoriais, incluindo a excreção de sódio urinário 24 horas e avaliação hemodinâmica não invasiva pelo sistema *SphygmoCor*[®] e *Mobil-O-Graph*[®] para determinação da rigidez arterial. **Resultados:** As características clínicas e exames laboratoriais foram semelhantes em ambos os grupos. Não houve significância estatística entre o grupo hipertenso controlado e hipertenso resistente para os valores da excreção de sódio urinário 24 horas (Na⁺Ur24h) – 186,60 ±92,15 versus 179,76 ±66,91 mEq/L, respectivamente. Os valores médios da velocidade da onda de pulso carótida-femoral (VOPc-f) para o grupo hipertenso controlado foram (10,52 ±2,47 m/s)

e para o grupo hipertenso resistente foram ($10,21 \pm 2,27$ m/s). Houve diferença significativa entre os grupos hipertenso controlado (HC) e hipertenso resistente (HR) avaliados pela monitorização ambulatorial da pressão arterial 24 horas (MAPA24h). O grupo de HR apresentou maior índice de débito cardíaco durante o sono e maior resistência vascular no período de 24 horas e durante a vigília do que o grupo HC ($p < 0,05$). **Conclusão:** Os grupos de hipertensos controlados e de hipertensos resistentes foram semelhantes quanto à excreção de Na^+ Ur24h e também em relação aos valores da rigidez arterial avaliados pela VOPc-f. Observa-se melhor adesão à restrição no consumo de sódio da dieta pelo grupo hipertenso resistente.

Palavras-chave: Hipertensão arterial; Sódio; Rigidez Arterial; Análise da Onda de Pulso.

ABSTRACT

Introduction: Systemic arterial hypertension is one of the major risk factors for the development of cardiovascular disease and target organ damage that leads to fatal events around the world. Sometimes, hypertension becomes difficult to control in several situations, thus characterizing resistant hypertension, which requires a more intensive therapeutic approach. Its pathophysiological mechanism is associated with changes in the blood pressure regulatory system, exacerbation of renin-angiotensin-aldosterone system activity, and increased sensitivity to sodium. The participation of sodium in controlling blood pressure is well established. However, the deleterious effects of high dietary sodium intake on vasculature have been of increasing interest.

Objectives: To compare the influence of dietary sodium intake through 24-hour urinary sodium excretion on markers of arterial stiffness in hypertensive subjects with controlled and resistant hypertension. **Casuistic and methods:** A prospective cross-sectional observational study was conducted between two groups of hypertensive patients. Twenty-six patients were randomized and divided into controlled hypertensive patients (n = 63) and resistant hypertensive patients (n = 63). Patients underwent physical and laboratory exams of 24-hour urinary sodium excretion and non-invasive hemodynamic studies using the SphygmoCor[®] and Mobil-O-Graph[®] for determination of arterial stiffness and variability of peripheral and central arterial pressure. **Results:** Clinical characteristics and laboratory tests were similar in both groups. There was no statistically significant difference between the controlled hypertensive and resistant hypertensive groups to the values of urinary sodium excretion 24 hours (Na + Ur24h) 186.60 ± 92.15 versus 179.76 ± 66.91 mEq/L, respectively. Mean values of carotid-femoral pulse wave velocity (carotid-femoral PWV) for the hypertensive controlled

group were (10.52 ± 2.47 m/s) and for the resistant hypertensive group were (10.21 ± 2.27 m/s). There was a significant difference between the controlled hypertensive and resistant hypertensive groups evaluated by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM24h). The resistant hypertensive group had higher cardiac output during sleep and greater vascular resistance in the 24 hour period and during wakefulness than the controlled hypertensive group ($p < 0.05$). **Conclusion:** Controlled hypertensive and resistant hypertensive groups were similar in relation to the values of arterial stiffness evaluated by PWV and in relation to sodium excretion, but a better adherence to restriction in dietary sodium consumption by the resistant hypertensive group was observed.

Keywords: Arterial hypertension; Sodium; Arterial stiffness; Analysis of the pulse wave.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 Considerações Gerais

Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é um dos principais fatores de risco responsáveis pelo desenvolvimento da doença cardiovascular (DCV) e lesão de órgãos-alvo (coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos) que leva a eventos fatais em todo o mundo¹. No Brasil, a HAS atinge 36 milhões (32,5%) de indivíduos adultos e mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por DCV². Nos Estados Unidos são cerca de 80 milhões de norte-americanos³. A prevalência é maior em países desenvolvidos do que em países em desenvolvimento, mas a grande massa populacional dos países em desenvolvimento tem contribuído de forma significativa para o número total de indivíduos hipertensos em todo o mundo. Estima-se que por volta de 2025, 1,56 bilhão de pessoas serão hipertensos⁴. A perda anual de aproximadamente US\$500 bilhões devido a doenças não transmissíveis representa 4% do produto interno bruto dos países de baixa e média renda. A DCV, incluindo a HAS, representa quase metade do custo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)⁵. Idade, inatividade física, tabagismo, etilismo, sobrepeso, má alimentação e stress estão entre os principais fatores de risco associados, que alteram a integridade do endotélio vascular levando a inúmeras complicações cardiovasculares⁶.

1.2 Sódio e Hipertensão

Descrito como um determinante modificável da HAS, o consumo elevado de sódio está associado com o aumento da pressão arterial (PA)⁷. A interação entre a ingestão de sódio da dieta e o aumento da PA tem sido amplamente demonstrado por vários estudos, entre eles o INTERSALT (*International Study of Salt and Blood Pressure*), que incluiu aproximadamente 10.000 participantes de 32 países, mostrou uma média de excreção de sódio urinário de 170 mEq/dia (aproximadamente 9,9 g/dia de Cloreto de Sódio). Em populações isoladas que tinham uma alimentação mais natural a ingestão de sódio da dieta foi somente de 20-40 mEq/dia, enquanto que a ingestão de potássio foi >150 mEq/dia⁸. O PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiology*) registrou 157.543 adultos de idade entre 35 a 70 anos de 667 comunidades em 18 países nos 05 continentes. Neste estudo, nos 102.216 adultos dos 18 países, foi encontrada uma relação positiva, mas não linear da associação entre a excreção estimada de sódio, potássio e PA a qual foi mais pronunciada nos indivíduos que tinham uma dieta rica em sódio, em hipertensos e nos idosos⁹. Cogswell *et. al.*, numa pesquisa nacionalmente representativa avaliaram as concentrações de sódio e potássio em amostras de urina 24 horas de 827 adultos americanos com idade entre 20 a 69 anos e registraram que a média de consumo de sódio estimado pela excreção de sódio urinário 24 horas foi no geral de 3.608 mg e significativamente maior entre os homens (4.205 mg) do que as mulheres (3.039 mg). A média de consumo de potássio estimado pela excreção de potássio urinário 24 horas foi de 2.155 mg no geral¹⁰. Num estudo populacional regional de 1.717 indivíduos adultos com faixa etária de 18 anos até >70 anos, a prevalência geral ajustada para HAS foi de 25,23% e houve uma associação positiva significativa entre HAS e excreção de sódio urinário¹¹. Reduzir a PA

através da mudança do estilo de vida (MEV) e restrição do consumo elevado de sódio podem ter efeitos significativos na prevenção das DCVs a longo prazo^{12,13}. Juraschek e colaboradores demonstraram os efeitos da redução do sódio em combinação com a dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) na PA de 412 participantes com hipertensão, na qual a dieta DASH com baixo teor de sódio, em comparação com a dieta de controle com alto teor de sódio, reduziu a pressão arterial sistólica (PAS) em quase 10 mmHg entre aqueles com PAS basal de 140 a 149 mmHg e reduziu mais de 20 mmHg entre aqueles com a PAS basal ≥ 150 mmHg. Os níveis de PAS entre 140 e 159 mm Hg representaram a maioria dos participantes com HAS¹⁴.

A estimativa de que o sódio possa ter um efeito nocivo na PA não é nova, porém há um crescente interesse nos efeitos deletérios do consumo elevado de sódio na vasculatura, além da PA¹⁵. A sobrecarga de sódio prejudica a função endotelial e aumenta a rigidez da artéria, ambos preditores de DCVs, independente das mudanças nos níveis da PA¹⁶. Estudos controlados randomizados têm demonstrado que uma modesta redução na ingestão do sódio diminui a PA e melhora a complacência das grandes artérias¹⁷. He FJ e colaboradores realizaram um estudo controlado randomizado duplo-cego para determinar os efeitos da redução moderada de sódio na excreção urinária 24 horas e a velocidade da onda de pulso (VOP) – um marcador da distensibilidade arterial, em três grupos étnicos (brancos, negros e asiáticos) com PA elevada e não tratada. Neste estudo foram relacionados 187 participantes com idade entre 30 e 75 anos com PAS de 140 a 170 mmHg e pressão arterial diastólica (PAD) de 90 a 105 mmHg. Foi observado com a redução do sal conforme o recomendado pela OMS (aproximadamente 5g/dia), uma significativa queda na PA e na VOP nos três

grupos étnicos, sugerindo melhora na complacência das grandes artérias e redução do risco cardiovascular¹⁸⁻²⁰.

1.3 Rigidez Arterial

A rigidez arterial (RA) descreve a capacidade reduzida da artéria para expandir e contrair em resposta às mudanças de pressão. Artérias rígidas perdem a habilidade de acomodar o fluxo de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo, resultando numa sobrecarga pulsátil que pode promover espessamento e remodelação da parede ventricular esquerda, disfunção e insuficiência cardíaca²¹. Com o avanço da idade ocorrem mudanças na estrutura e função da parede do vaso arterial reduzindo a sua distensibilidade, associado com a amplificação da onda refletida - um importante determinante no aumento da PAS e pressão de pulso (PP), causando sobrecarga ventricular esquerda e redução da perfusão coronária^{22,23}. Estima-se que as artérias, especialmente a aorta e carótidas, enrijeçam a cada década cerca de 10 a 15% em homens e 5 a 10% em mulheres²⁴. Os parâmetros que descrevem a RA incluem a complacência e a distensibilidade. A consequência da redução da complacência e/ou distensibilidade é o aumento da velocidade de propagação da onda de pressão ao longo da artéria, denominada VOP, que se relaciona com a distensibilidade arterial. Em um adulto jovem, a VOP na aorta proximal é de 4 a 6 m/s e aumenta para 8 a 10 m/s nas artérias periféricas. O modelo mais aceito da árvore arterial é o modelo de propagação, que consiste em um tubo viscoelástico cujas propriedades elásticas distribuídas permitem a geração de uma onda de pressão direta que viaja ao longo do tubo e seus numerosos pontos de ramificação onde o alto nível de resistência da extremidade do tubo gera ondas retrógradas.

Portanto, quanto maior a RA, maior a velocidade de deslocamento das ondas retrógradas²⁵. Considerada como padrão-ouro para avaliar não invasivamente a RA, a medida da VOP carótida-femoral (VOPc-f) é também um preditor independente de morbidade e mortalidade cardiovascular em indivíduos hipertensos, em diabéticos tipo II, em portadores de doença renal terminal e em idosos, associando-se a um aumento de risco de 48% para um primeiro grande evento de DCV²⁶. Em 2007 foi proposto nas diretrizes de hipertensão da *European Society of Hypertension* (ESH) and of the *European Society of Cardiology* (ESC), um limiar de corte de 12 m/s indicando lesão de órgãos-alvo²⁷. No entanto, esse valor foi modificado por um recente consenso de especialistas, que levou em consideração uma nova metodologia de cálculo de distância e recomendou um limiar de corte de 10 m/s (derivado multiplicando 12 m/s por 0,8 e depois arredondando)²⁸. Este valor está na parte superior do segundo quartil no *Framingham Heart Study* que representa nesta população geral uma idade média de 63 anos e cerca de 4% de risco para um primeiro grande evento cardiovascular nos próximos oito anos²⁶. O aumento da RA tem sido correlacionado com a disfunção endotelial²⁹, caracterizada pela redução da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) - um importante vasodilatador que possui propriedades anti-aterogênicas, que incluem a inibição de adesão e agregação plaquetária, migração e adesão de leucócitos, proliferação das células da musculatura lisa vascular e inflamação^{30,31}. Uma vez que a disfunção endotelial é preditora de eventos cardiovasculares, compreender os fatores que contribuem para a alteração da função do endotélio - como o sal da dieta, é essencial.

Estudos em modelos animais mostraram mudanças, independentes da PA, na estrutura e função do endotélio com a ingestão dietética de sódio, induzindo

a produção do fator de crescimento transformador beta1 (TGF- β 1), a redução da biodisponibilidade do NO e o aumento do nível plasmático de dimetil L- arginina (ADMA), um inibidor endógeno da produção de NO³²⁻³⁴. Mais recentemente, Oberleithner e colaboradores, observaram *in vitro* que a sobrecarga de sódio reduziu o glicocálix endotelial, um biopolímero com carga negativa na superfície celular, que é provavelmente uma barreira tampão para o sódio, aumentando assim a rigidez da artéria³⁵. O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), um mediador da elasticidade e da complacência vascular, torna-se alterado com o excesso de sódio da dieta, com o aumento da expressão do receptor AT1 no sistema cardiovascular, na qual pode promover lesão de órgãos-alvo³⁶. Estudos mostram que a administração de aldosterona com uma dieta de teor elevado de sal em ratos uninefrectomizados, foi capaz de aumentar a rigidez das grandes artérias, induzindo o *stress* oxidativo, a disfunção endotelial, inflamação e fibrose na vasculatura^{37,38}. Essas modificações arteriais representam um primeiro passo no desenvolvimento da HAS e lesão de órgão-alvo. O primeiro grande estudo em humanos com foco na relação entre RA e ingestão de sódio data da década de 80 por Avolio e colaboradores. Os autores mostraram que a distensibilidade aórtica, avaliada pela VOPc-f, era consistentemente menor em indivíduos de uma comunidade rural chinesa do que em uma população urbana, ao comparar indivíduos com o mesmo nível de PA e mesma idade. A prevalência de HAS, em geral, também foi significativamente maior no grupo urbano, assim como a ingestão de sal determinada pela excreção urinária de sódio foi de 13,3 g de sal /dia na comunidade urbana e 7,3 g de sal /dia na rural³⁹. Em um estudo posterior, realizado em indivíduos normotensos, foram encontrados valores mais baixos na VOP dos voluntários que estavam seguindo uma dieta com baixo teor de sal em comparação

com o grupo controle com dieta livre sem restrição de ingestão de sal. Também neste caso, a diferença entre os grupos na VOP foi independente dos níveis de PA⁴⁰. Isto evidencia que o excesso de sódio pode influenciar a complacência arterial e sua redução beneficiaria a distensibilidade das grandes artérias.

1.4 Hipertensão Resistente

Atualmente existe um grande arsenal terapêutico disponível para o tratamento da HAS. No entanto, por vezes, a HAS torna-se de difícil controle, devido a várias situações, caracterizando assim Hipertensão Arterial Resistente (HAR), a qual requer uma abordagem terapêutica mais intensiva. HAR é a condição na qual a PA permanece acima da meta recomendada mesmo com o uso de três ou mais fármacos anti-hipertensivos com ações sinérgicas em doses máximas preconizadas e toleradas, sendo um deles um diurético. Por outro lado a condição conhecida como hipertensão resistente controlada é caracterizada pela PA controlada com o uso de quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos⁴¹. A prevalência da HAR ainda não está bem estabelecida, porém estima-se que atinja 12-15% dos hipertensos^{42,43}. No Brasil, estudos populacionais revelaram baixos níveis de controle da PA (19,6%)⁴⁴ e segundo dados do estudo ReHOT (*Resistant Hypertension Optimal Treatment*) a prevalência foi de 11,7% de hipertensos resistentes⁴⁵. Os fatores de riscos associados a HAR assemelham-se aos da HAS, no entanto, na HAR torna-se marcante na presença de idade avançada, gênero feminino, raça negra, obesidade, hipertrofia ventricular esquerda, diabetes *mellitus*, nefropatia crônica, síndrome metabólica, elevada ingestão de sódio e inatividade física⁴¹. O prognóstico da HAR está associado a fatores como a exposição prolongada de níveis pressóricos elevados, lesão em órgãos-alvo, níveis

elevados de aldosterona e excesso no consumo de sódio. Estudos apontam que a aldosterona é um marcador importante da gravidade da DCV e o excesso no consumo de sódio contribui para a resistência à terapia anti-hipertensiva⁴⁶. Pimenta e colaboradores, demonstraram que a dieta hipossódica (aproximadamente 2,5 g de sal/dia) foi capaz de reduzir a PA sistólica e diastólica em até 23/9 mmHg, respectivamente, nos hipertensos resistentes⁴⁷. Em recente meta análise, que incluiu 34 ensaios clínicos randomizados com 3.230 participantes observou-se que a alteração média na excreção urinária de sódio 24 horas (grupo sal reduzido versus sal usual) foi menos 75 mEq/l (equivalente a uma redução de 4,4g de sal/dia). Com esta redução no consumo de sal, a alteração média na PA foi menos 4,18 mmHg para PAS e menos 2,6 mmHg para PAD. A análise de meta-regressão mostrou que a idade, grupo étnico, nível da PA (hipertenso ou normotenso) e a variação no sódio urinário de 24 horas foram significativamente associados com reduções na PAS. Uma redução de 100 mEq/L no Na^+ 24h (equivalente a 6g de sal/dia) foi associada à redução na PAS de 5,8 mmHg [2,5 a 9,2 (P =0,001)] após ajuste para idade, grupo étnico e PA, indicando que maiores reduções na ingestão de sal levarão a maiores reduções na PAS⁴⁸.

1.5 Hipertensão Resistente, Sódio e Rigidez Arterial

Os efeitos da HAR no sistema vascular podem ser danosos a longo prazo e a correlação da HAR com maior ingestão de sódio na dieta e RA tem sido demonstrada em vários estudos controlados. Figueiredo e colaboradores observaram uma estreita relação entre altos níveis da PA, disfunção endotelial e RA demonstrada pela redução da dilatação mediada pelo fluxo (FMD) da artéria braquial e VOPc-f

mais elevada nos pacientes com HAR em comparação com os pacientes hipertensos controlados⁴⁹. Os dados desse estudo demonstraram que o aumento da VOPc-f refletiu a RA como resultado das alterações estruturais na parede arterial. O mesmo pode ser demonstrado pela redução do FMD da artéria braquial, que é considerado um marcador da biodisponibilidade do NO nas células endoteliais, sugerindo que a função endotelial, pode ser um importante determinante da hemodinâmica central e rigidez das grandes artérias. No entanto, Barbaro e colaboradores demonstraram que os indivíduos hipertensos resistentes apresentaram maior RA e níveis plasmáticos elevados da citocina inflamatória fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) em comparação com indivíduos normotensos. Os níveis de TNF- α foram positivamente correlacionados com a VOPc-f, sugerindo que o TNF- α pode mediar, pelo menos em parte, a lesão vascular no hipertenso resistente⁵⁰. O consumo elevado de sódio da dieta comprovadamente contribui para a resistência à terapia anti-hipertensiva, como citado anteriormente em pacientes idosos, afrodescendentes ou com função renal diminuída, que são especialmente mais sensíveis ao sal. Devido à alta incidência de morbidade e mortalidade cardiovascular ocasionada pela HAS e os efeitos deletérios do excesso de sódio na vasculatura, que participa diretamente da gênese da rigidez arterial, é importante identificar indivíduos com alto risco cardiovascular e determinar intervenções terapêuticas adequadas. Assim, o presente estudo procurou comparar e correlacionar a influência da ingestão de sódio na dieta por meio da excreção $\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$, com a RA em indivíduos hipertensos controlados e hipertensos resistentes.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

1. Primário

- Comparar a influência da ingestão de sódio na dieta, por meio da excreção de sódio urinário de 24 horas, nos marcadores de rigidez arterial em indivíduos hipertensos controlados e hipertensos resistentes.

2. Secundário

- Correlacionar o grau de controle da pressão arterial com as variáveis bioquímico-metabólicas, função renal e nível de atividade física.

- Avaliar os parâmetros da rigidez arterial avaliados pelos métodos não-invasivos *SphygmoCor*[®] e *Mobil-O-Graph*[®].

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Desenho do estudo

Trata-se de um estudo de natureza observacional, transversal prospectivo entre dois grupos de hipertensos: hipertenso controlado e hipertenso resistente.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP.

3.2 SELEÇÃO DE VOLUNTÁRIOS

A amostra foi composta de 126 indivíduos, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 70 anos ou mais no período de Março de 2017 à Junho de 2018.

3.2.1 Grupos de voluntários:

- Grupo 1 – 63 Hipertensos controlados (HC).
- Grupo 2 – 63 Hipertensos resistentes (HR).

3.2.2 Critérios de inclusão

Os participantes dos grupos de pacientes hipertensos controlados e hipertensos resistentes foram selecionados no Ambulatório de Hipertensão da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP. A medida da pressão arterial foi realizada de acordo com as recomendações da VII *Brazilian Guidelines on Hypertension*² e foram considerados hipertensos aqueles com níveis pressóricos ≥ 140 mmHg para PAS e/ou ≥ 90 mmHg para PAD ou sob o uso de medicação anti-hipertensiva e hipertensos resistentes aqueles com a PA de consultório permanecendo acima da meta recomendada mesmo com o uso de três ou mais fármacos

anti-hipertensivos com ações sinérgicas em doses máximas preconizadas e toleradas, sendo um deles um diurético^{2, 41}. Os critérios para inclusão do estudo foram ter idade entre 18 anos e 70 anos ou mais, possuir hipertensão, concordar em participar do estudo, assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e estar regularmente matriculado no centro/instituição participante.

Todos os participantes desse estudo foram extensivamente informados a respeito da natureza do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ver Apêndice).

3.2.3 Critérios de exclusão

Baixa expectativa de vida, insuficiência renal em programa de diálise, gravidez e/ou amamentação, internação no momento de inclusão nos últimos sessenta dias, instabilidade hemodinâmica com necessidade de fármacos vasoativos nos últimos trinta dias, insuficiência cardíaca com classe funcional III ou IV, hepatopatia grave (SIC ou registro em prontuário), portadores de HIV (SIC ou registro em prontuário), doenças psiquiátricas que impeçam o cumprimento do protocolo, antecedente de AVC ou IAM até trinta dias antes da inclusão no estudo.

3.3 Protocolo

Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo HC e grupo HR conforme pesquisa em prontuários e submetidos a exames não-invasivos pela MAPA 24h (*Mobil-O-Graph*[®]), tonometria por aplanção por meio do dispositivo *SphygmoCor*[®] e exames de excreção de sódio e potássio urinário de 24 horas. Ambos os grupos foram submetidos ao exame físico com a finalidade de se determinar a variável antropométrica. Foi realizada a determinação do índice de massa corporal (IMC) obtido pela razão

peso/altura (kg/m²). Os participantes foram classificados pelo resultado do IMC como: normal (18,5 a 24,9 Kg/m²), sobrepeso (25 a 29,9 Kg/m²) e obeso (≥ 30 kg/m²)^{11,51}. O exame foi realizado com os indivíduos com os pés descalços, vestindo roupas leves. Uma balança digital (WELMY®) calibrada pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO - N 14.338.929-4) foi utilizada para a medida do peso e altura. A cintura abdominal (CA) foi medida em centímetros usando-se uma fita métrica inelástica. A medida da CA foi realizada utilizando-se a metade da distância entre a crista ilíaca superior anterior e a última costela, no final da expiração. Os participantes foram inicialmente cadastrados por meio de um questionário no qual constava idade, sexo, etnia, peso, altura, nível de escolaridade, nível de atividade física e antecedentes pessoais de doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. O nível de escolaridade foi definido pelo número de anos de estudo e a amostra foi dividida em dois grupos: E₁ <11 anos de escolaridade e E₂ ≥ 11 anos de escolaridade, incluindo a educação universitária⁵².

O nível de atividade física foi classificado como indivíduos fisicamente ativos, que realizavam mais de 150 minutos de atividade física por semana (incluindo trabalho manual, caminhada, corrida, natação e ciclismo) e indivíduos fisicamente inativos, que realizavam menos que 150 minutos de atividade física por semana⁵³. Os participantes não receberam qualquer medicação e foram orientados a não ingerir bebidas alcoólicas nas 24 horas anteriores ao estudo.

3.3.1 Exames bioquímicos

Os exames bioquímicos para correlação entre variáveis metabólicas foram obtidos com até 06 meses antes dos exames hemodinâmicos não-invasivos. As amostras de sangue foram coletadas após 12 horas de jejum para medir o colesterol total (CT), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDLc), triglicerídeos (TG), ácido úrico, creatinina sérica, potássio sérico, glicemia e hemoglobina glicada (HbA1c). Os níveis glicêmicos foram determinados pela dosagem colorimétrica no aparelho Dimension RXL, utilizando-se o reagente Dade Behring, assim como para o CT, HDL-c e TG. Os níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDLc) foram calculados usando a fórmula Friedewald: $LDLc = CT - (HDLc + TG / 5)$ para $TG < 400 \text{ mg/dL}$ ⁵⁴.

O diagnóstico de Diabetes *Mellitus* (DM) foi estabelecido pelo histórico do participante, uso de fármacos hipoglicemiantes e medida de glicose sérica⁵⁵. Os níveis de normalidade de CT e HDLc foram avaliados pelas Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias⁵⁶. A microalbuminúria foi medida pela taxa de creatinina na urina de 24 horas, assim como a relação albumina/creatinina. Ademais, a taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada utilizando a equação da creatinina CKD-EPI (2009)⁵⁷.

3.3.2 Sódio e potássio urinário de 24 horas

O sódio (Na^+) e potássio (K^+) urinário (mEq/L) foram avaliados por fotometria de chama. A excreção do sódio urinário de 24 horas ($\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$) foi calculada pela multiplicação da concentração do sódio e potássio urinário em mEq/L pelo volume urinário de 24 horas. Foram coletadas de duas a três amostras de $\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$ no intervalo de seis meses e realizada a média entre elas.

3.3.3 Avaliação de hipertrofia ventricular esquerda

A avaliação da hipertrofia ventricular esquerda (HVE) foi determinada pelo resultado de exame ecocardiográfico contido no histórico do paciente onde foi obtida a massa do ventrículo esquerdo (MVE) e corrigida para superfície corporal (SC), obtendo-se o índice da massa ventricular esquerda (IMVE) em g/m^2 . Considerou-se HVE um IMVE $>115 \text{ g/m}^2$ em homens e $>95 \text{ g/m}^2$ em mulheres, conforme sugerido pela Sociedade Americana de Ecocardiografia⁵⁸.

3.3.4 Monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (MAPA24h)

A monitorização da PA nas 24 horas foi realizada utilizando-se um dispositivo digital e compacto *Mobil-O-Graph*[®] - version 12, *ambulatory pressure monitor, 2000, UK* (figura 1). Para realização do exame da MAPA24h, os pacientes foram orientados a manter suas atividades normais de vida diária. O dispositivo foi previamente programado para medir a pressão arterial nas 24 horas em intervalos de 30 minutos a cada hora durante o período de vigília e em intervalos de 1 hora durante o período de sono, conforme os preceitos técnicos da V Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial⁵⁹. O objetivo da utilização deste dispositivo foi avaliar nas 24 horas os seguintes parâmetros: PAS periférica, PAD periférica, PP periférica, pressão arterial sistólica central (PASc), pressão arterial diastólica central (PADc), pressão de pulso central (PPc), *augmentation index* corrigido para 75 bpm (AIx75%), velocidade da onda de pulso nas 24 horas (VOP24h), débito cardíaco (DC) e resistência vascular periférica total (RVT). Foram considerados para análise os valores médios obtidos no período de 24h (_m), vigília (_v) e sono (_s).

Foram considerados pacientes portadores de HAR quando as médias dos valores da PA nas 24 horas eram $\geq 130 \times 80$ mmHg, na vigília $\geq 135 \times 85$ mmHg e durante o sono $\geq 120 \times 70$ mmHg. A PP foi calculada utilizando-se as médias de PAS e PAD durante os períodos analisados (24 h, vigília e sono) pela fórmula $PP = PAS - PAD$. O descenso noturno (*Dipper*) foi padronizado como queda $>10\%$ da PAS do período da vigília para o sono. Como o AIx é influenciado pela frequência cardíaca, esse índice é normalizado para uma frequência cardíaca de 75 bpm (AIx75%), de acordo com Wilkinson e colaboradores⁶⁰.

3.3.5 Hemodinâmica central

A medida da VOPc-f é atualmente considerada como “padrão ouro” para a estimativa não-invasiva de RA²⁵. Foi utilizado a tonometria de aplanção para determinação das medidas da VOPc-f e demais marcadores de RA como a PAC, Ppc e AIx75%⁶¹ por meio do dispositivo *SphyngoCor*[®] system (AtCor Medical SCOR-CvMS 9, West Ryde, Austrália) seguindo o consenso para prática clínica diária²⁸.

O paciente foi orientado a chegar ao consultório obedecendo a estado de jejum de pelo menos quatro horas (não deve ter ingerido bebida alcoólica ou qualquer tipo de estimulante, nem ter fumado nas horas que antecederam ao exame). Também foi orientado a estar com a bexiga vazia. O paciente foi colocado em ambiente tranquilo, confortável e em repouso por dez minutos para estabilidade da PA. A análise dos parâmetros de RA foi realizada simultaneamente com a verificação da PA periférica, utilizando-se para essa finalidade um dispositivo digital OMRON[®] (HEM-7113) validado e seguindo as diretrizes atuais.

Para iniciar o procedimento, uso correto do manguito de pressão, que deve ter dimensões adequadas à circunferência do braço na proporção 1:2 para largura/comprimento (figura 2). Para o exame da VOPc-f com o dispositivo não-invasivo *SphygmoCor*[®] (figura 3), o paciente foi orientado a permanecer na posição supina, confortável e relaxado para que fosse realizado os procedimentos de localização e medida da distância (utilizando uma fita métrica) entre o pulso mais forte da artéria carótida comum e o pulso mais forte da femoral comum, sendo preferencialmente no lado direito. A VOPc-f é calculada dividindo-se a distância percorrida da onda de pulso das artérias carótida comum e femoral comum pelo tempo de trânsito do pulso [$VOP = \Delta D \text{ (m)}/\Delta T \text{ (s)}$]. A onda R é simultaneamente registrada pelo eletrocardiograma (ECG) e usada como tempo de base para medida do tempo de trânsito do pulso. Foram realizadas duas medições, porém, caso a diferença entre as duas medidas fossem maior que 0,5 m/s, uma terceira medida era realizado e o valor mediano registrado. Para estimar a PAC o paciente foi orientado a permanecer na posição sentada, com o braço apoiado em uma superfície rígida, sendo a análise da onda de pulso realizada com o sensor do tonômetro colocado sobre a artéria radial (Figura 4). Para estimativa da onda de pulso aórtica o dispositivo *SphygmoCor*[®] utiliza um modelo matemático descrito como função de transferência, onde o pulso aórtico é reconstruído a partir da forma de onda radial não invasiva. A partir da onda de pressão aórtica, várias medidas cardiovasculares são determinadas, incluindo a PAC, AIX e PPc.

Para o cálculo do AIx utiliza-se a seguinte fórmula:

$$\text{AIx} = \Delta\text{P} / \text{PP} \times 100\%$$

$$\Delta\text{P} = \text{P}_2 - \text{P}_1$$

ΔP = Pressão de incremento absoluta (mmHg);

P_1 = Pico de pressão sistólica precoce (mmHg);

P_2 = Pico de pressão sistólica tardio (mmHg).

A reprodutibilidade intra e inter-observador descrita para o método utilizando o dispositivo *SphygmoCor CvMS* é de $0,07 \pm 1,17$ m/s e $0,30 \pm 1,25$ m/s respectivamente em indivíduos saudáveis⁶².



Figura 1: Dispositivo *Mobil-O-Graph*[®] utilizado na monitorização da pressão arterial de 24 horas.



Figura 2: Posicionamento do manguito para verificação da PA periférica em consultório com dispositivo digital.



Figura 3: Dispositivo *SphygmoCor*[®] utilizado para avaliação não-invasiva da hemodinâmica central.



Figura 4 – A: A figura mostra como deve ser o posicionamento do tonômetro sobre a artéria carótida; **B:** Posicionamento do tonômetro sobre a artéria femoral.



Figura 5: A figura mostra como deve ser o posicionamento do tonômetro sobre a artéria radial para análise da onda de pulso pelo aparelho *SphygmoCor*[®].

3.4 Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o software SPSS, versão 22.0 para os cálculos descritivos e inferenciais. Os resultados foram determinados considerando-se o grupo HC e HR, e ainda foi realizada uma separação entre homens e mulheres para as estatísticas de cintura abdominal. As médias e desvio padrão foram calculados para as variáveis quantitativas e as frequências e porcentagens, para as variáveis qualitativas. Os cruzamentos visaram à comparação dos resultados entre os grupos HC e HR versus demais variáveis (gênero, comorbidades, medicações, resultados laboratoriais, hemodinâmica central e periférica). Para as variáveis categorizadas, a análise inferencial foi verificada por meio do Teste Qui-Quadrado e para variáveis não categorizadas, utilizou-se o teste T-Student. Também foi feita a correlação de Pearson para o cruzamento entre as variáveis quantitativas $\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$ e VOPc-f . O tamanho da amostra foi estimado utilizando-se o site <http://www.lee.dante.br/pesquisa/amostragem/amostra.html>. O cálculo amostral com um alfa P de 0,05, poder estatístico de 90% e desvio padrão de 10 mmHg e diferença entre os grupos de 6 mmHg (PA diastólica), indicou a necessidade de estudar 58 pacientes por grupo. No entanto, considerando um potencial de 10% de perda de dados, foram considerados 63 pacientes por cada grupo.

Em todas as análises, foi adotado o nível de significância de 5% admitindo-se uma probabilidade “p” para rejeitar a hipótese nula menor que 0,05.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Foram avaliados 126 pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial, 63 pacientes no grupo HC e 63 pacientes no grupo HR.

4.1 Dados epidemiológicos e basais

A Tabela 1 mostra dados epidemiológicos e basais do grupo hipertenso controlado e hipertenso resistente, na qual se observa que a variável etnia apresentou diferença estatisticamente significativa; porém, nas demais variáveis não houve diferença estatisticamente significativa. Ambos os grupos apresentam, idade acima de 60 anos, maior composição de mulheres, menor tempo de escolaridade, sobrepeso e baixo nível de atividade física.

Tabela 1 – Características basais da população estudada dividida em grupo hipertenso controlado e hipertenso resistente.

Variáveis		HC (n = 63)	HR (n = 63)	Valor P
Idade, anos		64,43 ±10,69	61,17 ±11,14	NS
Gênero, n (%)	Feminino	41 (65,08 %)	36 (57,14 %)	NS
	Masculino	22 (34,92 %)	27 (42,85 %)	
Etnia, n (%)	Caucasiano	56 (88,89 %)	45 (71,43 %)	< 0,05
	Não caucasiano	07 (11,11 %)	18 (28,57 %)	
IMC (Kg/m ²)		28,73 ±4,80	29,85 ±4,13	NS
Cintura Abdominal (cm), n (%)	Homens	98,45 ±10,85	103,78 ±10,70	NS
	Mulheres	96,39 ±11,81	95,31 ±9,0	NS
Escolaridade, n (%)	≤ 11 anos	53 (84,13 %)	51 (80,95 %)	NS
	> 11 anos	10 (15,87 %)	12 (19,05 %)	
Atividade física, n (%)	≥ 150 min	24 (38,1 %)	27 (42,86 %)	NS
	< 150 min	39 (61,9 %)	36 (57,14 %)	
Tabagismo, n (%)		03 (4,76 %)	02 (3,17 %)	NS

Dados apresentados na forma de média ± desvio padrão. Variáveis qualitativas apresentadas em frequência e porcentagem, NS: não significativa ($p > 0,05$), “Teste t” para igualdade de médias, HC: hipertenso controlado, HR: hipertenso resistente, IMC: índice de massa corpórea.

4.1.2 Padrão hemodinâmico de consultório e comorbidades

A tabela 1.2 mostra medidas de pressão arterial registradas em consultório, além da presença de comorbidades nos grupos HC e HR. Houve significância estatística entre os grupos para as variáveis de PAS, PAD, PP e FC. Em relação às variáveis comorbidades não houve diferença estatística entre os grupos. Observa-se que ambos os grupos são compostos por uma maioria de indivíduos diabéticos e dislipidêmicos. Observa-se também que o grupo HR tem um maior número de sujeitos com hipertrofia ventricular esquerda; porém sem diferença estatística.

Tabela 1.2 – Padrão hemodinâmico basal de consultório e presença de comorbidades da população estudada dividida em grupo hipertenso controlado e hipertenso resistente.

Variáveis	HC (n = 63)	HR (n = 63)	Valor P
PAS-consultório (mmHg)	129,71 ±13,14	139,2 ±22,45	< 0,01
PAD-consultório (mmHg)	77,05 ±8,50	81,17 ±13,21	< 0,05
PP (mmHg)	52,67 ±12,19	58,02 ±16,91	< 0,05
FC (bpm)	71,13 ±11,30	66,73 ±10,55	< 0,05
Comorbidades			
DM, n (%)	33 (52,38 %)	36 (57,14 %)	NS
DLP, n (%)	50 (79,36 %)	51 (80,95 %)	NS
DAC, n (%)	05 (7,94 %)	04 (6,35 %)	NS
AVC, n (%)	05 (7,94 %)	08 (12,70 %)	NS
ICC, n (%)	03 (4,46 %)	01 (1,60 %)	NS
HVE, n (%)	16 (25,40 %)	26 (41,27 %)	NS

Dados apresentados na forma de média ± desvio padrão. Variáveis qualitativas apresentadas em frequência e porcentagem. NS: não significante ($p > 0,05$), “Teste t” para igualdade de médias, *PAS_consultório*: pressão arterial sistólica de consultório, *PAD_consultório*: pressão arterial diastólica de consultório, *PP*: pressão de pulso, *FC*: frequência cardíaca, *DM*: diabetes mellitos, *DLP*: dislipidemia, *DAC*: doença arterial coronariana, *AVC*: acidente vascular cerebral, *ICC*: insuficiência cardíaca congestiva, *HVE*: hipertrofia ventricular esquerda.

4.2 Perfil bioquímico

A Tabela 2 apresenta o perfil bioquímico da população estudada dividida em grupo HC e HR. Não houve significância estatística para os valores médios de excreção de Na⁺Ur24h e potássio urinário 24 horas (K⁺Ur24h) entre o grupo HC e HR e os demais valores bioquímicos analisados, porém a concentração plasmática de HDL colesterol e triglicerídeos mostrou significância estatística. Os valores médios da excreção de Na⁺Ur24h para o grupo de HC e para o grupo de HR estavam acima dos valores limites preconizados.

Tabela 2. Perfil bioquímico da população estudada dividida em grupo hipertenso controlado e hipertenso resistente.

Variáveis	HC (n= 63)	HR (n= 63)	Valor P
Sódio Urinário/24h, mEq/L	186,60 ±92,15	179,80 ±66,91	NS
Potássio Urinário/24h, mEq/L	57,73 ±22,48	53,53 ±19,06	NS
Glicemia, mg/dL	113,97 ±36,58	121,68 ±52,91	NS
HbA1c (%)	6,52 ±1,06	6,61 ±1,37	NS
Colesterol total, mg/dL	161,46 ±40,81	160,21 ±44,85	NS
HDL colesterol, mg/dL	53,14 ±18,37	46,21 ±13,10	< 0,05
LDL colesterol, mg/dL	84,79 ±36,34	85,07 ±37,70	NS
TG, mg/dL	116,44 ±66,98	150,48 ±97,89	< 0,05
Creatinina, mg/dL	1,0 ±0,29	1,08 ±0,36	NS
Potássio, mEq/L	4,54 ±0,79	4,58 ±0,50	NS
Ácido Úrico, mg/dL	5,64 ±1,34	6,06 ±1,45	NS
Alb/Creat, mg/g	20,71 ±59,05	39,55 ±110,48	NS
eTFG, mL/min/1.73m ²	70,54±17,15	68,51 ±17,21	NS

Dados apresentados na forma de média ± desvio padrão. Variáveis qualitativas apresentadas em frequência e porcentagem. *NS*: não significante ($p > 0,05$), “Teste t” para igualdade de médias. *HC*: hipertenso controlado, *HR*: hipertenso resistente, *HbA1c*: hemoglobina glicada, *HDL*: lipoproteína de alta densidade, *LDL*: lipoproteína de baixa densidade, *TG*: triglicerídeos, *eTFG*: estimativa da taxa de filtração glomerular, *Alb/Creat*: relação albumina/creatinina urinária.

4.3 Padrão hemodinâmico central avaliado pelo *SphygmoCor*[®]

A Tabela 3 apresenta os valores hemodinâmicos centrais avaliados pelo dispositivo não invasivo *SphygmoCor*[®] no grupo HC e HR. Pode-se observar diferença estatística significativa entre os grupos para os marcadores de rigidez arterial (PASc, PADc, AIx75%) e frequência cardíaca. No entanto, não houve diferença estatística para pressão de pulso central e velocidade da onda de pulso carótida-femoral entre os grupos.

Tabela 3. Valores hemodinâmicos centrais não-invasivo avaliados pelo dispositivo *SphygmoCor*[®] no grupo hipertenso controlado e hipertenso resistente.

Variáveis	HC (n=63)	HR (n=63)	Valor P
PASc, mmHg	120,37 ±12,15	127,97 ±21,56	< 0,05
PADc, mmHg	78,08 ±8,73	82,22 ±13,5	< 0,05
PPc, mmHg	42,29 ±11,49	46,32 ±15,97	NS
AIx 75, %	28,94 ±9,16	25,19 ±9,67	< 0,05
VOPc-f, m/s	10,52 ±2,47	10,21 ±2,27	NS
FC, bpm	71,13 ±11,3	66,73 ±10,55	< 0,05

Dados apresentados na forma de média ± desvio padrão. Variáveis qualitativas apresentadas em frequência e porcentagem. NS: não significativa ($p > 0,05$), “Teste t” para igualdade de médias. HC: hipertenso controlado, HR: hipertenso resistente, PASc: pressão arterial sistólica central, PADc pressão arterial diastólica central, PPc pressão de pulso central, AIx75%: augmentation index corrigido pela frequência cardíaca, VOPc-f : velocidade da onda de pulso carótida-femoral, FC: frequência cardíaca.

4.4 Monitorização ambulatorial da pressão arterial 24 horas (MAPA 24h)

A Tabela 4 mostra os valores médios da monitorização ambulatorial da pressão arterial 24 horas avaliados pelo dispositivo não invasivo *Mobil-O-Graph*[®] no grupo HC e HR. Pode-se observar diferença estatisticamente significativa entre o grupo HC e HR para as variáveis PA sistólica, PA diastólica e pressão de pulso periférico. Também houve diferença estatisticamente significativa para pressão arterial sistólica central e diastólica central em três períodos avaliados (24 h, vigília e sono), para o débito cardíaco durante o sono e para resistência vascular total nas 24 horas e no período de vigília. As demais variáveis não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 4. Valores hemodinâmicos da monitorização ambulatorial não-invasiva da pressão arterial 24 horas avaliadas pelo dispositivo *Mobil-O-Graph*[®].

Variáveis		HC (n=63)	HR (n=63)	Valor P
PAS, mmHg	24h	115 ±6,99	125,41 ±16,18	< 0,001
	Vigília	115,8 ±7,63	125,63 ±16,4	< 0,001
	Sono	112,9 ±9,61	124,25 ±17,21	< 0,01
PAD, mmHg	24h	70,05 ±6,2	76,32 ±10,11	< 0,001
	Vigília	70,71 ±6,62	77,05 ±10,68	< 0,01
	Sono	68,35 ±7,24	74,7 ±9,1	< 0,05
PP, mmHg	24h	44,89 ±7,46	49,06 ±13,02	< 0,05
	Vigília	44,94 ±7,77	48,59 ±12,81	< 0,001
	Sono	44,95 ±8,56	49,57 ±13,2	< 0,01
PASc, mmHg	24h	106,65 ±6,7	116,1 ±14,75	< 0,001
	Vigília	107,08 ±7,4	115,8 ±14,97	< 0,001
	Sono	105,7 ±9,06	116,08 ±16,0	< 0,001
PADc, mmHg	24h	71,14 ±6,25	77,75 ±10,51	< 0,001
	Vigília	71,87 ±6,82	78,29 ±10,94	< 0,001
	Sono	68,81 ±7,6	76,0 ±10,25	< 0,001
PPc, mmHg	24h	35,51 ±6,72	38,35 ±11,46	NS
	Vigília	35,21 ±7,03	35,51 ±11,52	NS
	Sono	36,9 ±7,9	40,08 ±11,7	NS
Aix75, %	24h	28,78 ±7,86	26,31 ±9,33	NS
	Vigília	28,11 ±7,77	26,46 ±9,30	NS
	Sono	29,9 ±11,61	26,61 ±11,52	NS
DC, L/min	24h	3,88 ±0,38	3,95 ±0,49	NS
	Vigília	3,95 ±0,38	4,02 ±0,41	NS
	Sono	3,65 ±0,6	3,97 ±0,47	< 0,05
FC, bpm	24h	74,97 ±10,2	73,19 ±9,82	NS
	Vigília	76,94 ±10,7	74,76 ±10,31	NS
	Sono	68,57 ±9,61	68,54 ±9,12	NS
RVT, s*mmHg/ml	24h	1,31 ±0,12	1,38 ±0,19	< 0,05
	Vigília	1,3 ±0,12	1,37 ±0,18	< 0,05
	Sono	1,36 ±0,19	1,40 ±0,22	NS
VOP, m/s	24h	9,03 ±1,72	8,82 ±1,61	NS
	Vigília	9,04 ±1,71	8,82 ±1,60	NS
	Sono	8,98 ±1,77	8,83 ±1,67	NS
Dipper, mmHg	24h	11 (17,5%)	07 (11,1%)	NS
Não Dipper, mmHg	24h	52 (82,5%)	56 (88,9%)	

Dados apresentados na forma de média ± desvio padrão. NS: não significativa ($p > 0,05$), “Teste t” para igualdade de médias. HC: hipertenso controlado, HR: hipertenso resistente, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, PP: pressão de pulso, PASc: pressão arterial sistólica central, PADc: pressão arterial diastólica central, PPc: pressão de pulso central, Aix75%: augmentation index corrigido pela frequência cardíaca, DC: débito cardíaco, FC: frequência cardíaca, RVT: resistência vascular total, VOP: velocidade da onda de pulso. Teste Qui-quadrado para variáveis categorizadas.

4.5 Medicções anti-hipertensivas

A Tabela 5 apresenta a distribuição dos anti-hipertensivos utilizados na população estudada. Diuréticos, espironolactona, beta-bloqueadores e bloqueadores de canal de cálcio foram mais utilizados no grupo de hipertensos resistentes. Os demais grupos de medicação anti-hipertensiva não apresentaram diferença estatística entre os grupos HC e HR.

Tabela 5. Medicções anti-hipertensivas da população estudada dividida em grupo hipertenso controlado e hipertenso resistente.

Medicções	HC (n = 63)	HR (n = 63)	Valor P
Diuréticos, n (%)	53 (84,13)	60 (95,24)	< 0,05
Espironolactona, n (%)	05 (7,94)	29 (46,03)	< 0,001
Simpatolítico de ação central, n (%)	01 (1,59)	03 (4,76)	NS
Beta Bloqueador, n (%)	17 (26,98)	32 (50,79)	< 0,05
VD, n (%)	00 (0)	03 (4,76)	NS
BCC, n (%)	19 (30,16)	51 (80,95)	< 0,001
Bloqueador_SRA, n (%)	IECA	29 (46,03)	NS
	BRA	31 (49,2)	NS
Estatinas, n (%)	45 (71,43)	47 (74,60)	NS
Fibratos, n (%)	01 (1,59)	03 (4,76)	NS
Hipoglicemiante oral, n (%)	33 (52,38)	42 (66,66)	NS
AAP, n (%)	18 (28,57)	30 (47,62)	NS

Dados apresentados na forma de frequência e porcentagem, NS: não significante ($p > 0,05$). Teste Qui-quadrado para variáveis categorizadas, HC: hipertenso controlado, HR: hipertenso resistente, VD: vasodilatador direto, BCC: bloqueador do canal de cálcio, Bloqueador_SRA: bloqueador do sistema renina-angiotensina, IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina, BRA: bloqueador do receptor AT₁, AAP: anti-agregante plaquetário.

4.6 Valores de excreção de sódio urinário 24 horas ($\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$) e rigidez arterial

A Tabela 6 apresenta os valores de excreção de $\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$ de acordo com os valores da VOPc-f (< 10 e \geq m/s) nos grupos hipertenso controlado e hipertenso resistente. Não houve significância estatística para ambos os grupos. Porém, observa-se que a excreção de $\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$ para o grupo HC é mais elevada para valor de VOPc-f abaixo de 10 m/s em comparação ao grupo HR. Para $\text{VOPc-f} \geq 10$ m/s a excreção de $\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$ é mais elevada para o grupo hipertenso resistente.

Tabela 6. Valores de excreção de sódio urinário 24 horas de acordo com os valores de VOPc-f (< 10 e ≥ 10 m/s) nos grupos hipertenso controlado e hipertenso resistente.

		HC			HR		
		n=63	$\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$	Valor P	n=63	$\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$	Valor P
VOPc-f , m/s	< 10	34	$207,5 \pm 110,03$	NS	36	$174,7 \pm 76,58$	NS
	≥ 10	29	$162,0 \pm 58,12$		27	$186,4 \pm 51,95$	

Dados apresentados na forma de média \pm desvio padrão. *NS* não significativo ($p > 0,05$), “Teste t” para igualdade de médias, *VOPc-f*: velocidade da onda de pulso carótida-femoral, *Na⁺24h*: excreção de sódio urinário nas 24 horas, *HC*: hipertenso controlado, *HR*: hipertenso resistente.

4.7 Correlação entre excreção de sódio urinário nas 24 horas e VOPc-f

A correlação $\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$ com a VOPc-f, avaliada pelo dispositivo não-invasivo *SphygmoCor*[®], mostra fraca correlação entre os grupos HC e HR (figura 6 e 7, respectivamente).

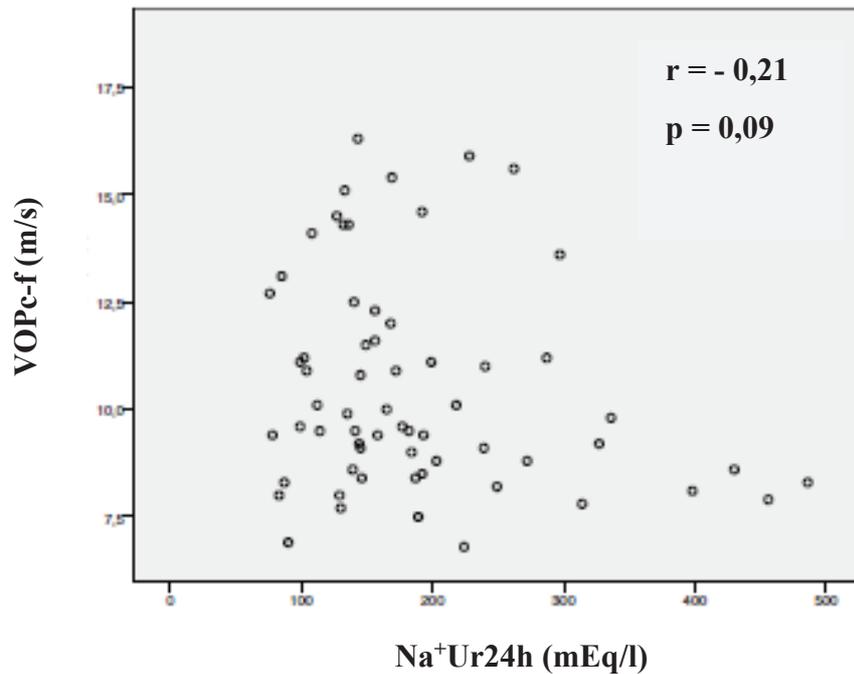


Figura 6. Análise de correlação multivariada de Pearson entre $\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$ e VOPc-f do grupo hipertenso controlado. VOPc-f: velocidade da onda de pulso carótida-femoral, $\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$: excreção de sódio urinário de 24 horas.

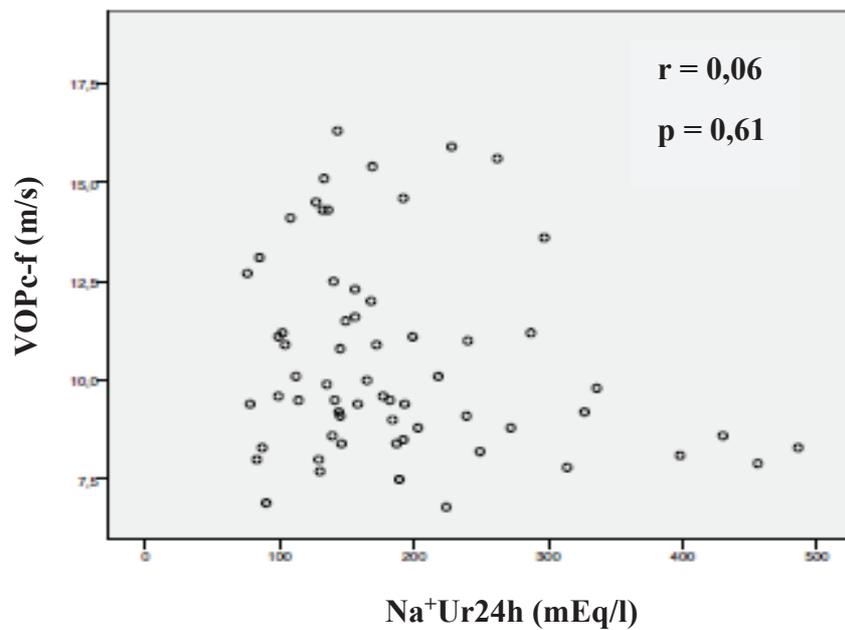


Figura 7. Análise de correlação multivariada de Pearson entre Na⁺Ur24h e VOPc-f do grupo hipertenso resistente. *VOPc-f*: velocidade da onda de pulso carótida_femoral, *Na⁺Ur24h*: excreção de sódio urinário de 24 horas.

4.7.1 Correlação entre excreção de sódio urinário de 24 horas e valores da MAPA24h

A correlação da excreção de $\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$ com os valores médios da MAPA24h nos grupos HC e HR (tabela 7) mostra fraca correlação entre as variáveis analisadas em cada grupo avaliado. Porém no grupo hipertenso controlado houve significância estatística para a variável $\text{AIx}75\%$. As demais variáveis não apresentaram significância estatística.

Tabela 7. Análise de correlação multivariada de Pearson entre excreção de sódio urinário 24 horas e valores da MAPA24h nos grupos hipertenso controlado e resistente.

MAPA 24h	HC (n=63)		HR (n=63)	
	Na ⁺ Ur24h		Na ⁺ Ur24h	
	186,60 ± 92,15		179,80 ± 66,90	
	r	P	r	p
PAS, mmHg	- 0,04	NS	- 0,13	NS
PAD, mmHg	0,13	NS	- 0,05	NS
PP, mmHg	- 0,15	NS	- 0,12	NS
PASc, mmHg	- 0,04	NS	- 0,16	NS
PADc, mmHg	0,07	NS	- 0,06	NS
PPc, mmHg	- 0,10	NS	- 0,14	NS
AIx75%	- 0,28	< 0,05	- 0,25	NS
DC, L/min	0,22	NS	- 0,07	NS
FC, bpm	0,14	NS	- 0,01	NS
RVT, s* mmHg/ml	- 0,16	NS	- 0,15	NS

HC: hipertenso controlado, *HR*: hipertenso resistente, *PAS*: pressão arterial sistólica, *PAD*: pressão arterial diastólica, *PP*: pressão de pulso, *PASc*: pressão arterial sistólica central, *PADc*: pressão arterial diastólica central, *PPc* pressão de pulso central, *AIx75%*: augmentation index corrigido pela frequência cardíaca, *DC*: débito cardíaco, *FC*: frequência cardíaca, *RVT*: resistência vascular total, *Na⁺Ur24h*: excreção de sódio urinário 24 horas, *MAPA24h*: monitorização ambulatorial de pressão arterial de 24 horas.

4.8 Correlações entre valores hemodinâmicos da MAPA24h e da VOP 24 horas (VOP24h) avaliada pelo *Mobil-O-Graph*[®]

A tabela 8 compara os valores hemodinâmicos da MAPA24h e da VOP24h avaliada pelo dispositivo *Mobil-O-Graph*[®] nos grupos HC e HR. Houve boa correlação e significância estatística entre as variáveis da MAPA 24h e da VOP. Observa-se valores não significativos para PASc, PADc e AIx75% do grupo hipertenso controlado e PADc do grupo hipertenso resistente.

Tabela 8. Análise de correlação multivariada de Pearson entre os valores da MAPA24h e VOP24h avaliados pelo dispositivo *Mobil-O-Graph*[®] para o grupo hipertenso controlado e hipertenso resistente.

Variáveis	HC n=63		HR n=63	
	VOP24h		VOP24h	
	9,03 ± 1,72		8,82 ± 1,61	
	r	P	r	p
PAS, mmHg	0,33	< 0,05	0,37	< 0,05
PAD, mmHg	- 0,28	< 0,05	- 0,27	< 0,05
PP, mmHg	0,58	< 0,001	0,67	< 0,001
PASc, mmHg	0,15	NS	0,34	< 0,05
PADc, mmHg	- 0,25	NS	0,25	NS
PPc, mmHg	0,38	< 0,01	0,66	< 0,001
AIx75, %	0,21	NS	0,45	< 0,001
DC, L/min	- 0,48	< 0,001	- 0,36	< 0,05
FC, bpm	- 0,46	< 0,001	- 0,37	< 0,05
RVT, s* mmHg/ml	0,37	< 0,05	0,32	< 0,05

HC: hipertenso controlado, HR: hipertenso resistente, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, PP: pressão de pulso, PASc: pressão arterial sistólica central, PADc: pressão arterial diastólica central, PPc: pressão de pulso central, AIx75%: augmentation index corrigido pela frequência cardíaca, DC: débito cardíaco, FC: frequência cardíaca, RVT: resistência vascular total, VOP: velocidade da onda de pulso.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Descrito como um determinante modificável da hipertensão a influência do sódio da dieta tem sido amplamente demonstrada por vários estudos^{8,9} e seu efeito nocivo na pressão arterial sistêmica não é nova, porém há um crescente interesse nos efeitos deletérios do consumo elevado de sódio da dieta na vasculatura além da PA¹⁵. A sobrecarga de sódio prejudica a função endotelial e aumenta a rigidez da artéria, ambos preditores de DCVs¹⁶.

No presente estudo houve prevalência elevada da excreção de sódio urinário de 24 horas (Na⁺Ur24h) tanto para o grupo hipertenso controlado (186,6 ±92,1) como para o grupo hipertenso resistente (179,8 ±66,9). Observa-se que no grupo hipertenso resistente o resultado da excreção Na⁺Ur24h foi menor que o resultado do grupo hipertenso controlado, porém ambos os valores estão acima dos valores limites preconizados. Os atuais *guidelines* sugerem que o sódio da dieta para o indivíduo hipertenso deva ser <100 mEq/L por dia (2,4g de sódio/dia ou 6g de sal/dia)^{2,63}.

O'Donnell e colaboradores num estudo internacional de coorte prospectivo observou que a redução do consumo de sódio está associada com menor risco de morte e eventos cardiovasculares do que um nível mais alto ou mais baixo de ingestão de sódio. Os autores evidenciaram, no entanto, de que existe uma relação em forma de “U” ou em forma de “J” entre a ingestão de sódio e os resultados adversos, com aumento de risco quando a excreção de sódio for inferior a 3 g/dia ou superior a 5 g/dia⁶⁴. Lelli e colaboradores demonstraram num estudo com 920 participantes de uma comunidade com média de idade de 74,5 (±6,99) anos, que a redução no consumo de sódio abaixo de 6,25 g/dia esteve associada ao aumento da mortalidade, principalmente nos idosos mais frágeis⁶⁵.

Contudo, reduzir o consumo de sódio da dieta conforme as atuais diretrizes e recomendações tem demonstrado benefícios para a complacência arterial além da PA principalmente para os indivíduos hipertensos¹⁸⁻²⁰.

Em nossa casuística, o grupo hipertenso controlado e hipertenso resistente apresentaram característica sociodemográfica homogênea nas variáveis estudadas (idade, gênero, etnia, IMC, cintura abdominal, escolaridade, atividade física e tabagismo). A idade avançada foi prevalente para o grupo hipertenso controlado e para o grupo hipertenso resistente ($64,43 \pm 10,69$ x $61,17 \pm 11,14$). Destacamos nesta amostra, maior prevalência de indivíduos de etnia não caucasiana no grupo hipertenso resistente (28,57% x 11,1%, $P < 0,05$). Esta é uma característica predominante nos pacientes com hipertensão resistente, além dos outros fatores associados^{41,66}.

No presente estudo os indivíduos do grupo hipertenso controlado e hipertenso resistente apresentaram valores médios de IMC e cintura abdominal acima dos valores limites preconizados⁶⁷. A prevalência de inatividade física também foi destacada para o grupo hipertenso controlado e hipertenso resistente (61,9% x 57,14%). A inatividade física aumenta de 20% a 30% o risco de morte por todas as causas quando comparados com pessoas que praticam no mínimo 150 minutos de atividade física moderada por semana, ou seja, trinta minutos por dia⁵³. Recentemente, Rissardi e colaboradores observaram num estudo populacional urbano de 1.717 adultos uma prevalência geral de 65,8% de inatividade física entre os participantes do estudo e demonstrou clara associação entre inatividade física e presença de fatores de risco cardiovascular, principalmente hipertensão, hiperglicemia e alterações lipídicas⁶⁸.

Por sua vez, estudos tem demonstrado uma redução da prevalência de HAS relacionada a uma maior taxa de atividade física^{69,70}. A atividade física diminui a resistência periférica total ao melhorar o relaxamento dependente do endotélio, principalmente mediado por um aumento significativo na produção de NO vascular e/ou diminuição na eliminação de NO por espécies reativas de oxigênio (ROS). Ademais, estudos tem evidenciando que a atividade física contribui para liberação de citocinas e peptídeos anti-inflamatórios, que por sua vez aumentam a biodisponibilidade do NO, diminuindo a produção de ROS. A vasodilatação relacionada à atividade física também foi associada ao crescimento de novas arteríolas e à redução da atividade simpática⁷⁰.

A amostra analisada com história de diabetes *mellitus*, dislipidemia, AVC, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e hipertrofia ventricular esquerda não apresentou significância estatística entre o grupo hipertenso controlado e o grupo hipertenso resistente, porém houve maior prevalência de hipertrofia ventricular esquerda para o grupo hipertenso resistente (41,27% x 25,4%), assim como os eventos de AVC (12,7% x 7,94%). Possíveis razões para esses achados podem ser encontradas na própria história natural de lesão de órgãos-alvo do hipertenso.

A presença de diabetes *mellitus* foi prevalente para o grupo hipertenso controlado e hipertenso resistente (52,38% x 57,14%), assim como as alterações lipídicas (79,36% x 80,95%) entre o grupo hipertenso controlado e hipertenso resistente evidenciando um perfil metabólico comprometido para ambos os grupos analisados.

A associação da hipertensão com desordens metabólicas e aumento do risco cardiovascular tem sido confirmada por outros estudos. Moreira e colaboradores mostraram num estudo transversal de 1369 indivíduos que a prevalência de síndrome metabólica foi similar aos dos países desenvolvidos, sendo influenciada pela idade,

IMC, nível educacional, nível de atividade física e levando uma maior prevalência de complicações cardiovasculares após a quarta década de vida⁷¹.

As médias pressóricas avaliadas em consultório foram significantes estatisticamente entre o grupo hipertenso controlado e hipertenso resistente, sendo a PAS, PAD e PP periféricos do grupo hipertenso resistente superiores às do grupo hipertenso controlado. Entretanto, quando analisada a FC de repouso, os indivíduos do grupo hipertenso controlado apresentaram médias superiores às do grupo hipertenso resistente ($71,13 \pm 11,14$ x $66,73 \pm 10,55$). O mesmo pôde ser observado com a utilização da MAPA24h, porém não houve significância estatística.

A hiperatividade do sistema nervoso simpático tem sido postulado como um dos principais fatores no desenvolvimento e manutenção da hipertensão e a medida da FC de repouso é um indicador indireto do tônus simpático de fácil aplicação^{72,73}. Estudos têm evidenciado a associação da hiperatividade do sistema nervoso simpático e HAR demonstrando valores elevados da FC e sua variabilidade, sugerindo a influência da hiperatividade simpática na manutenção da PA elevada, apesar do tratamento anti-hipertensivo⁷⁴. No presente estudo, a relação entre os valores da FC do grupo HC e HR citado anteriormente, pode ser atribuído ao maior uso de fármacos anti-hipertensivos pelo grupo HR, entre eles o inibidores adrenérgicos como o betabloqueador que exerce sua ação cronotrópica e inotrópica negativa reduzindo a FC e a força contrátil do coração².

Em relação aos valores bioquímicos dos grupos estudados os níveis de $\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$, potássio urinário 24 horas ($\text{K}^+\text{Ur}24$), glicemia, hemoglobina glicada (HbA1), colesterol total, LDL-c, creatinina, potássio sérico, ácido úrico, microalbuminúria (relação Alb/Creat), função renal (eTFG) não apresentaram diferença estatisticamente significantes entre os grupos de HC e HR, indicando homogeneidade bioquímica entre os grupos. No entanto, as dosagens bioquímicas do HDL-c e TG apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos de HC e HR, com valor médio para o HDL-c ($53,14 \pm 18,37$ x $46,21 \pm 13,10$) e valor médio para o TG ($116,44 \pm 66,98$ x $150 \pm 97,89$) sugerindo um perfil metabólico mais comprometido para o grupo de HR. Embora a relação entre causa e efeito da síndrome metabólica com a HAR ainda não esteja totalmente definida, alguns estudos têm apontado mecanismos comuns entre a obesidade, diabetes, distúrbios do sono e atividade inflamatória em hipertensos de uma forma geral^{75,76}. Além disso, pacientes com HAR com diabetes tipo 2 (DM2) apresentam maior grau de disfunção autonômica associada a níveis mais elevados de IMC e níveis plasmáticos reduzidos de adiponectina⁷⁷.

A média de medicações anti-hipertensivas usadas pelos participantes do estudo do grupo hipertenso controlado e do grupo hipertenso resistente foi significativa estatisticamente ($2,56 \pm 0,64$ x $3,98 \pm 0,73$ $p < 0,001$), com maior uso de espironolactona, betabloqueador, bloqueador de canal de cálcio e anti-agregante plaquetário pelo grupo de hipertenso resistente. A distribuição foi homogênea para diuréticos e bloqueador do sistema renina-angiotensina entre os grupos de hipertensos avaliados neste estudo.

Considerando a hipótese que indivíduos hipertensos resistentes são retentores de sódio devido à alteração da produção autonômica do mineralocorticoide aldosterona, o estudo PATHWAY-2 demonstrou que o espironolactona (antagonista do receptor

mineralocorticoide) foi eficaz na redução da PA⁷⁸. O mesmo foi relatado pelo estudo ReHOT que comparou a espironolactona com a clonidina (inibidor adrenérgico de ação central) em pacientes com hipertensão resistente, onde a espironolactona foi preferencialmente a quarta droga para uso no tratamento de anti-hipertensivos para pacientes hipertensos resistentes considerando o maior impacto no controle da PA de consultório e na avaliação da MAPA24h⁴⁵.

No presente estudo os valores médios hemodinâmicos centrais avaliados pelo dispositivo *SphygmoCor*[®] foram estatisticamente significantes entre o grupo de HC e o grupo de HR para as variáveis PAScentral, PADcentral, AIx75% e FC. A PPcentral e a VOPc-f não apresentaram diferença estatisticamente significantes entre os grupos.

Pôde-se constatar no presente estudo pelos resultados analisados que os valores médios da VOPc-f estavam acima de 10m/s para ambos os grupos, caracterizando provável redução da complacência arterial para esta casuística. Segundo atuais diretrizes, o uso de 10m/s como valor de corte para VOPc-f tem sido adotado como preditor para eventos cardiovasculares e diagnóstico de rigidez arterial²⁸. Este valor está na parte superior do segundo quartil no *Framingham Heart Study* que representa nesta população geral uma idade média de 63 anos e cerca de 4% de risco para um primeiro grande evento cardiovascular nos próximos oito anos²⁶. Segundo Vlachopoulos, para cada aumento de 1m/s na VOPc-f, o risco de morte cardiovascular, evento cardiovascular ou mortalidade por outras causas aumenta entre 14 e 15%⁶⁰.

Com o avanço da idade ocorrem mudanças na estrutura e função da parede do vaso arterial reduzindo a sua distensibilidade, associado com a amplificação da onda refletida – com isto, ocorre influência na PAS, PAScentral, PPcentral, no AIx

e em outros índices de integração ventrículo-vascular, causando sobrecarga ventricular esquerda e redução da perfusão coronária^{22,28}. A rigidez arterial e a reflexão da onda de pulso são os maiores determinantes da elevação da PP com o envelhecimento²⁵, especialmente em indivíduos acima de 50 anos com antecedente de infarto de miocárdio, insuficiência cardíaca e AVC⁷⁹.

Os pacientes do presente estudo foram submetidos à análise da monitorização ambulatorial da pressão arterial 24 horas pelo dispositivo *Mobil-O-Graph*[®], os valores pressóricos médios obtidos durante o período de vigília, sono e 24 horas PAS estavam dentro dos limites recomendados pela nossa diretriz⁵⁸ e houve significância estatística entre o grupo de HC e grupo de HR nos valores pressóricos médios da PAS, PAD, PP, PASc, PADc nos períodos de vigília, sono e 24 horas. As demais variáveis obtidas pelo *Mobil-O-Graph*[®] como PPc, AIx75%, DC, FC, RVT, VOP e descenso noturno (dippers) não apresentaram significância estatística entre os grupos. . O grupo de HR apresentou maior índice de débito cardíaco durante o sono e maior resistência vascular no período de 24 horas e durante a vigília do que o grupo HC, fato que pode ser justificado por alterações fisiopatogênicas envolvidas no desenvolvimento da hipertensão arterial resistente⁸⁰. Um dado merecedor de destaque no presente estudo é a prevalência de ausência de descenso noturno (não dipper) no grupo de HC (82,5%) e no grupo HR (88,9%). A pressão arterial varia conforme a interação entre fatores neuro-humorais, comportamentais e ambientais e um dos exames complementares capazes de avaliar esse comportamento pressórico no período de 24 horas é a MAPA24h, que permite o registro indireto e intermitente da PA possibilitando o conhecimento da variação da PA na vigília e no sono⁸¹. A ausência de descenso noturno associa-se ao alto risco cardiovascular e lesão de órgãos-alvo⁸². Um dos fatores

que parece exercer influência sobre o fenômeno do descenso noturno é um possível envolvimento de comprometimento no balanço autonômico, levando a hiperatividade do sistema simpático durante o período do sono que pode alterar o ritmo circadiano, fato encontrado em pacientes com apneia obstrutiva do sono⁸³. Além disso, outro fator que pode exercer influência sobre o descenso noturno é a ingestão de sódio⁸⁴. Alguns estudos relataram que o descenso noturno estaria associado a uma reduzida excreção de sódio durante o período da vigília⁸⁵. A sobrecarga de sódio da dieta prejudica a função do endotélio e aumenta a rigidez da artéria, ambos preditores de DCVs, independente das mudanças nos níveis da PA¹⁶. O aumento da rigidez arterial tem sido correlacionado com a disfunção endotelial caracterizada pela redução da biodisponibilidade do NO - um importante vasodilatador que possui propriedades anti-aterogênicas, que incluem a inibição de adesão e agregação plaquetária, migração e adesão de leucócitos, proliferação das células da musculatura lisa vascular e inflamação^{30,31}.

No presente estudo a correlação dos valores da excreção de $\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$ com os valores da VOPc-f, divididos em <10 e ≥ 10 m/s, para ambos os grupos HC e HR não apresentou significância; porém, observa-se que o grupo HC com a VOPc-f <10 m/s mostrou maior valor de excreção de $\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$ ($207,5 \pm 110,03$) enquanto no grupo HR o valor da excreção de $\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$ foi relativamente menor ($174,7 \pm 76,58$) para o mesmo ponto de corte da VOPc-f. O inverso ocorreu para o ponto de corte da VOPc-f ≥ 10 m/s, que mostrou maior valor da excreção de $\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$ para o grupo HR e menor para o grupo HC ($186,4 \pm 51,95$ x $162,0 \pm 58,1$, respectivamente). É provável que indivíduos do grupo HC tenham menor adesão no controle de restrição do consumo de sódio na dieta, enquanto que aqueles que têm pressão arterial mais elevada e/ou de difícil controle mesmo com o uso de anti-hipertensivos, apresentam maior adesão à restrição

do consumo de sódio. A correlação entre excreção de $\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$ e VOPc-f no grupo HC foi negativa e sem significância estatística. Já o grupo HR a correlação entre a excreção de $\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$ e a VOPc-f foi positiva, mas também sem significância estatística.

Quando comparamos os marcadores da rigidez arterial, obtidos pelo dispositivo *Mobil-O-Graph*[®], com a excreção de $\text{Na}^+\text{Ur}24\text{h}$ nos grupos HC e HR, a análise apresentou fraca correlação e não houve significância estatística entre as variáveis, exceto para o $\text{AIx}75\%$ no grupo HC que foi estatisticamente significativa. Porém, a comparação da VOP, avaliada pelo dispositivo *Mobil-O-Graph*[®], com as demais variáveis hemodinâmicas nos grupos HC e HR, observou-se significância estatística e correlação moderada para ambos os grupos.

Vários estudos clínicos tem demonstrado diferença significativa atribuída a efeitos pleiotrópicos dos anti-hipertensivos sobre as propriedades elásticas das grandes artérias (aorta), sobre a PAC e a VOPc-f .

Possíveis mecanismos de redução da PAC podem ser atribuídos ao uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) envolvendo redução da complacência, diminuição do estresse oxidativo, recomposição estrutural da parede vascular, relação colágeno/elastina, efeito anti-inflamatório e consequente relaxamento da musculatura lisa vascular⁸⁶. Bloqueadores dos receptores AT1 da angiotensina II (BRA) reduzem de forma semelhante a PAC e a VOPc-f ⁸⁷. O estudo PATHWAY-2, mencionado anteriormente, demonstrou eficácia do espironolactona na redução dos níveis da PA⁷⁸.

A influência do sódio da dieta na vasculatura tem sido observada desde a década de 80 por Avolio e colaboradores. Os autores mostraram que a distensibilidade aórtica, avaliada pela VOPc-f, era consistentemente menor em indivíduos de uma comunidade rural chinesa do que em uma população urbana, ao comparar indivíduos com o mesmo nível de PA e mesma idade³⁹. Alterações na estrutura da parede arterial (complacência e/ou distensibilidade) têm sido observadas independentemente dos níveis pressóricos, na presença de vários outros fatores de risco cardiovascular, como envelhecimento, obesidade, diabetes mellitus, síndrome metabólica, doença arterial periférica, doença renal crônica e fatores ambientais como o sódio da dieta⁸⁸. Reduzir o consumo de sódio da dieta é importante para a saúde vascular, além de reflexos positivos para a PA⁸⁹.

É importante mencionar o potencial do potássio na mitigação dos efeitos deletérios do excesso de consumo de sódio na dieta. Estudos evidenciam que a interação entre o consumo de sódio e de potássio pode ser importante, uma vez que o risco de eventos cardiovasculares está associado ao desequilíbrio na relação sódio/potássio⁹⁰.

No presente estudo, a média de excreção de potássio urinário 24 horas foi semelhante entre os grupos HC e HR ($57,73 \pm 22,48$ x $53,53 \pm 19,06$), sem diferença estatisticamente significativa².

Limitações

O presente estudo possui algumas limitações. Essas incluem o número relativamente pequeno de pacientes que não permitiram a associação da relação da excreção de sódio urinário 24 horas com os marcadores da rigidez arterial em escala populacional, apesar do cálculo estatístico usado para essa finalidade. Outra limitação pode ter sido a faixa etária elevada dos indivíduos participantes dos dois grupos, uma vez que a rigidez arterial está diretamente relacionada com a idade e, isto, pode ter influenciado nos resultados dos marcadores de rigidez nos grupos avaliados. Além disso, o fato de que o nosso serviço ser um ambulatório especializado, não avaliamos pacientes com diagnóstico de hipertensão sem tratamento anti-hipertensivo.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que a relação entre excreção de sódio urinário 24 horas e marcadores da rigidez arterial nos indivíduos HC e HR foi similar entre os grupos avaliados. Nível pressórico mais elevado foi observado no grupo de HR assim como as alterações metabólicas, lesões de órgãos-alvo e grupo étnico não caucasiano mais prevalente. O nível de atividade física foi baixo para ambos os grupos e a faixa etária prevalente foi acima de 60 anos, porém o grupo HR tem maior aderência à restrição do consumo de sódio da dieta comparado com o grupo HC. A idade avançada em ambos os grupos também contribui para maior comprometimento estrutural do vaso arterial.

Os parâmetros da rigidez arterial avaliados pelos métodos não-invasivos *SphygmoCor*[®] e *Mobil-O-Graph*[®] mostram concordância aceitável entre os marcadores da rigidez arterial. No entanto, o dispositivo *Mobil-O-Graph*[®] parece subestimar os valores desses marcadores.

REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

1. He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure as a risk factor for cardiovascular and renal disease. *J Hypertens Suppl* 1999; 17: S7–13.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VII Brazilian Guidelines on Hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2016; 107 (3 Supl 3): 1-83.
3. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129 (3):e28-e292.
4. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
5. The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases. World Economic Forum and the Harvard School of Public Health 2011.
http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension
6. Oppenheimer GM. Framingham heart study: The first 20 years. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:55-61.
7. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med* 2007; 356:1966-78.
8. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium. *BMJ* 1988; 297: 319-28.

-
9. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, McQueen MJ, Poirier P, Wielgosz AA, et al. For the PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Investigators. Association of Urinary Sodium and Potassium Excretion with Blood Pressure. *N Engl J Med* 2014; 371:601-11.
 10. Cogswell ME, Loria CM, Terry AL, Zhao L, Wang CY, Chen TC, et al. Estimated 24-Hour Urinary Sodium and Potassium Excretion in US Adults. *JAMA*. No prelo 2018.
 11. Cipullo JP, Vilela-Martin JF, Ciorlia LA, Godoy MR, Cação JC, Loureiro AA, et al. Hypertension prevalence and risk factors in a brazilian urban population. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(4): 519-26.
 12. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334:885-88.
 13. Sacks FM, Campos H. Dietary Therapy in Hypertension. *N Engl J Med* 2010; 6 (3): 362-22.
 14. Juraschek SP, Miller ER, Weaver CM, Appel LJ. Effects of Sodium Reduction and the DASH Diet in Relation to Baseline Blood Pressure. *J AM Coll Cardiol* 2017; 70 (23): 2841-8.
 15. DuPont JJ, Greaney JL, Wenner MM, Lennon-Edwards SL, Sanders PW, Farquhar WB, et al. High Dietary Sodium Intake Impairs Endothelium-Dependent Dilation in Healthy Salt-Resistant Humans. *J Hypertens* 2013; 31(3): 530-6.

-
16. de Wardener HE, MacGregor GA. Harmful effects of dietary salt in addition to hypertension. *J Human Hypertens* 2002; 16:213-23.
 17. D'Elia L, Galletti F, La Fata E, Sabino P, Strazzullo P. Effect of dietary sodium restriction on arterial stiffness: systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials. *J Hypertens* 2018, 36 (4):734-43.
 18. Nishida C, Uauy R, Kumanyika S, Shetty P. The Joint WHO/FAO Expert Consultation on diet, nutrition and prevention of chronic diseases: process, product end policy implications. *Public Health Nutr* 2004; 7: 245-50.
 19. He FJ, Marciniak M, Visagie E, Markandu ND, Anand V, Dalton RN, et al. Effect of Modest Salt Reduction on Blood Pressure, Urinary Albumin, and Pulse Wave Velocity in White, Black, and Asian Mild Hypertensives. *Hypertension* 2009; 54:482-88.
 20. Mente A, O'Donnell M, Ragarajan S, Lear S, McQueen, et al. Associations of urinary excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. PURE, EPIDREAM and ONTARGET/TRANSCEND Investigators. *Lancet* 2016; 388 (10043): 465-75.
 21. Kelly RP, Tunin R, Kass DA. Effect of reduced aortic compliance on efficiency and contractile function of in situ canine left ventricle. *Circ Res* 1992; 71 (3): 490-502.

-
22. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 43:1239-45.
 23. Sun Z. Aging, Arterial Stiffness and Hypertension. *Hypertension* 2015; 65(2): 252-56.
 24. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002; 15:426-44.
 25. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27(21): 2588-605.
 26. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121(4): 505-11.
 27. Mancia G, De Becker G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28 (12): 1462-536.

28. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012; 30(3): 445- 8.
29. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
30. Luscher TF, Tanner FC, Tschudi MR, Noll G. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Annu Rev Med* 1993; 44: 395-418.
31. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948-54.
32. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multiethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009; 120 (6):502-9.
33. Ying WZ, Sanders PW. Dietary salt increases endothelial nitric oxide synthase and TGF-b1 in rat aortic endothelium. *Am J Physiol* 1999; 277 (4 Pt 2):H1293-8.
34. Fujiwara N, Osanai T, Kamada T, Katoh T, Takahashi K, Okumura K. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: modulation of nitric oxide synthesis by salt intake. *Circulation* 2000; 101(8):856-61.

-
35. Oberleithner H, Peters W, Kusche-Vihrog K, Korte S, Schillers H, Kliche K, et al. Salt overload damages the glycocalyx sodium barrier of vascular endothelium. *Pflugers Arch* 2011; 462 (4):519-28.
 36. Nickenig G, Strehlow K, Roeling J, Zolk O, Knorr A, Böhm M. Salt induces vascular AT1 receptor overexpression in vitro and in vivo. *Hypertension* 1998; 31(6):1272-7.
 37. Lacolley P, Labat C, Pujol A, Delcayre C, Benetos A, Safar M. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt-treated rats: effects of eplerenone. *Circulation* 2002; 106 (22):2848-53.
 38. Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14 (3):235-41.
 39. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985; 71 (2): 202-10.
 40. Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, Cooke HM, Ho KK, O'Rourke MF. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1986; 6 (2):166-9.
 41. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et.al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008; 51(6):1403-19.

-
42. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012; 125 (13):1635-42.
 43. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence and prognosis. *Circulation* 2012; 125 (13): 1594-6.
 44. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1 supl 1):1-51.
 45. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DM, Pereira AC, Barreto-Filho JA, Nogueira AR, et al. Spironolactone versus clonidine as a fourth-drug therapy for resistant hypertension: The ReHOT randomized study (Resistant hypertension optimal treatment). *Hypertension* 2018; 71(4):681-90. Epub 20 Feb 2018.
 46. Pimenta E, Gaddam KK, Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Aban I, Oparil S, et al. Relation of dietary salt and aldosterone to urinary protein excretion in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2008; 51(2):339-44.
 47. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009; 54 (3):475-81.
 48. He FJ, Li J, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2013; 346: f1325.

-
49. Figueiredo VN, Yugar-Toledo JC, Martins LC, Martins LB, de Faria AP, de Haro Moraes C, et al. Vascular stiffness and endothelial dysfunction: correlations at different levels of blood pressure. *Blood Press* 2012; 21(1):31-8.
 50. Barbaro NR, de Araújo TM, Tanus-Santos JE, Anê GF, Fontana V, Moreno H. Vascular damage in resistant hypertension: THF-alpha inhibition effects on endothelial cells. *Biomed Res Int* 2015; 2015:631594.
 51. Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 743-9.
 52. Krieger N, Williams DR, Moss NE. Measuring social class in U.S. public health research: concepts, methodologies, and guidelines. *Annu Rev Publ Health* 1997; 18: 341-78.
 53. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, et. al. The Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. Published online November 12, 2018; 14854.
 54. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18(6):499-502.
 55. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 1):S42-S47.
 56. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2007;88 (Supl I):1-19.

-
57. Levey AS, Stevens LA, Schimid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et.al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150(9): 604-12.
 58. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellika PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(12):1440-63.
 59. V Diretrizes de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e III Diretrizes de Monitorização Residencial de Pressão Arterial (MRPA). *Arq Bras Cardiol* 2011; 97(3):1-24.
 60. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ (2000) The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in human. *J Physiol* 2000; 525:263–70.
 61. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1318–27.
 62. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, et al: Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998; 16(pt 2):2079–84.

-
63. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–52.
 64. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014; 371:612–23.
 65. Lelli D, Antonenelli-Incalzi R, Bandinelli S, Ferrucci L, Pedrone C. Association between sodium excretion and cardiovascular disease and mortality in elderly: A cohort study. *J Am Med Dir Assoc* 2018; 19(3): 229-34.
 66. Alessi A, Brandão AA, Coca A, Cordeiro AC, Nogueira AR, Diogenes de Magalhães F, et al. I Posicionamento brasileiro sobre hipertensão arterial resistente. *Arq Bras Cardiol* 2012; 99(1): 576-85.
 67. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes, Associação Brasileira para Estudos da Obesidade. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84(I).
 68. Rissardi GGL, Cipullo JP, Moreira GC, et. al. Prevalence of physical inactivity and its effects on blood pressure and metabolic parameters in a brazilian urban population. *Int J Cardiovasc Sci* 2018 [on line] ahead print, PP. 0-0.
 69. Yang MH, Kang SY, Lee JA, Kim YS, Sung EJ, Lee KY, et al. The effect of lifestyle changes on blood pressure control among hypertensive patients. *Korean J Fam Med*. 2017;38(4):173-80. Erratum in: *Korean J Fam Med* 2017;38(5): 311-2.

-
70. Lou M, Zong XF, Wang LL. Curative treatment of hypertension by physical exercise. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(14): 3320-6.
 71. Moreira GC, Cipullo JP, Ciorlia LAS, Cesarino CB, Vilela-Martin JF. Prevalence of metabolic syndrome: Association with risk factors and cardiovascular complications in an urban population. *PLoS ONE* 2014; 9(9): e105056.
 72. Mancia G. The sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1553-65.
 73. Grassi G, Vailati S, Bertinieri G, Seravalle G, Stella ML, Dell’Oro R, et. al. Heart rate as a marker of sympathetic activity. *J Hypertens* 1998; 16: 1635-39.
 74. Acelajado MC, Pisoni R, Dudenbostel T, Dell’Italia LJ, Cartmill F, Zhang B et al. Refractory hypertension: definition, prevalence, and patient characteristics. *J Clin Hypertens* 2012; 14: 7–12.
 75. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension. *Ann Intern Med* 2009;150(11):776-83.
 76. De La Sierra A, Calhoun DA, Vinyoles E, Banegas JR, De La Cruz JJ, Segura J et al. Heart rate and variability in resistant versus controlled hypertension and in true versus white-coat resistance. *J Hum Hypertens* 2014; 28: 416–20.
 - Boer-Martins L, Figueiredo VN, Demacq C, Martins LC, Consolin-Colombo F,
 77. Figueiredo MJ, et al. Relationship of autonomic imbalance and circadian disruption with obesity and type 2 diabetes in resistant hypertensive patients. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:24.

-
78. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double blind, crossover trial. *Lancet* 2015; 386: 2059–68.
 79. Safar ME. Systolic blood pressure, pulse pressure and arterial stiffness as cardiovascular risk factors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 257-61.
 80. Mendes ABB, Giollo-Junior LT, Andrade DO, Gregório ML, Yugar-Toledo JC, Vilela-Martin JF. How to investigate the vascular changes in resistant hypertension. *Curr Hypertens Rev* 2016; 12(2): 139-47.
 81. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz para uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial – II Diretriz para uso da monitorização residencial da pressão arterial IV MAPA / II MRPA. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85 (2): 1-18.
 82. Vaz-de-Melo RO, Toledo JCY, Loureiro AAC, Cipullo JP, Moreno Júnior H, Martin JFV. Ausência de descenso noturno se associa a acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(1):79-85.
 83. Dimsdale JE, Coy T, Ancoli-Israel S, Mills P, Clausen J, Ziegler MG. Sympathetic nervous system alterations in sleep apnea: the relative importance of respiratory disturbance, hypoxia, and sleep quality. *Chest* 1997; 111: 639-42.
 84. Hoshida S, Kario K. Determinants of nondipping in nocturnal blood pressure and specific nonpharmacological treatments for nocturnal hypertension. *Am J Hypertens* 2008; 21 (9): 968.

-
85. Kimura G. Kidney and circadian blood pressure rhythm. *Hypertension* 2008; 51 (4): 827-8.
 86. Manisty CH, Hughes AD. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 75(1):79-92.
 87. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR Study. *Hypertension*. 2010; 55(6):1314-22.
 88. Safar ME. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15(2): 97-105.
 89. Edwards DG & Farquhar WB. Vascular effects of dietary salt. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24(1): 8-13.
 90. O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, et al. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *J Am Med Assoc* 2011; 306:2229-38.

APÊNDICE



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O presente estudo, intitulado "**Relação entre Excreção de Sódio e Rigidez Arterial em Hipertensos Controlados e Hipertensos Resistentes**" tem como objetivo avaliar os efeitos deletérios da ingestão de sódio nos pacientes portadores de hipertensão arterial controlada e hipertensos resistentes.

Antes de iniciá-lo, você passará por uma avaliação para verificar se você preenche os critérios para participação no estudo, isto é, dados pessoais, medida da pressão arterial, peso e altura. Uma vez preenchido os critérios de inclusão (que indicaram se você pode participar do estudo), você será submetido à realização de exames não-invasivo de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial nas 24h (MAPA 24h), Urina 24h e avaliação da Rigidez Arterial por meio do sistema *SphygmoCor*[®]. Durante a aplicação dos referidos exames, será aplicado um questionário validado sobre prática de atividade física - IPAQ. Serão esclarecidas todas as dúvidas em relação aos procedimentos por qualquer profissional da equipe, enquanto voluntário da pesquisa.

Todos estes procedimentos serão realizados no Ambulatório de Hipertensão Arterial da Faculdade de medicina de São José do Rio Preto -FAMERP, localizado na Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416 – Vila São Pedro – São José do Rio Preto – SP, você terá direito a ter acesso aos resultados destes exames. Além disso, sua identidade não será revelada publicamente em hipótese alguma e somente os profissionais envolvidos neste projeto terão acesso a essas informações que poderão ser usadas apenas para pesquisa e publicações científicas. Todas as suas informações médicas serão utilizadas pelo estudo, sendo assim, teremos acesso a todo e qualquer documento referente ao seu estado de saúde.

Você dispõe de total liberdade para esclarecer qualquer dúvida que possa surgir durante o decorrer do estudo com os pesquisadores através dos telefones (17) 3201-5727 (Dr. José Fernando Vilela Martin ou Esp. Fábio dos Santos Ricardi) Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP, ou obter informações diretas com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, pelo telefone (17) 3201.5700 (ramal 5813) com o Prof. Dr. Luciano Garcia Lourenção. Além disso, você poderá recusar-se a participar e/ou abandonar o estudo a qualquer momento, sem precisar se justificar e se quiser, poderá obter com os pesquisadores os resultados conseguidos no estudo. Os riscos deste estudo são mínimos e relacionados com a aplicabilidade do exame da MAPA 24h e *SphygmoCor*, como alergia ao manguito pressórico ou edema no local da medida pressórica ou "formigamento" no braço onde o manguito será colocado.

Você receberá uma cópia deste Termo de Consentimento e se quiser, antes de assiná-lo, poderá consultar alguém de sua confiança. Os pesquisadores podem decidir sobre a sua saída do estudo por razões científicas, sobre as quais você será devidamente e antecipadamente, informado (a).

Participante

Testemunha ou representante legal

Pesquisador

Local e Data: _____ / ____ / ____