



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

# **O Potencial Valor da Pressão Arterial Central, e seus determinantes, no controlo da Hipertensão Arterial e Doença Cardiovascular**

**Beatriz Nunes de Oliveira Lopes**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Miguel Castelo-Branco

**Covilhã, abril de 2016**



# Agradecimentos

Ao Prof. Doutor Miguel Castelo Branco, pela preciosa ajuda e orientação na definição das várias etapas e objetivos alcançados ao longo do projeto.

Ao Dr. Miguel Carvalho Rodrigues pela disponibilidade e apoio.

À família e amigos, pelo carinho e dedicação.



## Resumo

A hipertensão arterial, como principal fator de risco de doença cardiovascular, é considerada a principal causa de morbidade e mortalidade a nível mundial. Desde a introdução da medição da pressão arterial, através da artéria braquial, que esta se tem mantido como uma das práticas clínicas mais amplamente usadas entre os profissionais de saúde, como importante meio de diagnóstico e de controlo do tratamento de hipertensão arterial. Contudo, evidências recentes confirmam que a pressão arterial periférica não é um substituto fidedigno da pressão arterial central a que os órgãos vitais como o coração, o cérebro e os rins estão verdadeiramente expostos. Também a nível do tratamento anti-hipertensivo, estudos revelam diferentes respostas ao nível da pressão arterial central e braquial. Da mesma forma, o papel da rigidez arterial, na patogénese da doença cardiovascular, tem assumido importância determinante, tendo sido reconhecida como um relevante fator de risco cardiovascular e lesão subclínica de órgãos alvo. Novas metodologias não invasivas, como a tonometria de aplanção da artéria radial, permitem avaliar estes parâmetros centrais, estimados pela análise da onda de pulso e pela velocidade da onda de pulso.

Face a este paradigma, os objetivos desta revisão visam aprofundar a importância da pressão central e da rigidez arterial como marcadores cardiovasculares e esclarecer o papel da pressão central na decisão diagnóstica e terapêutica, como índice de controlo no tratamento anti-hipertensivo e das doenças cardiovasculares.

Em conclusão, a pressão arterial central e a rigidez arterial são importantes índices na previsão de eventos cardiovasculares, ultrapassando o valor da pressão arterial braquial. A tonometria de aplanção surge como um promissor adjuvante na avaliação de pacientes com doenças cardiovasculares, permitindo a monitorização da condição hemodinâmica central e o diagnóstico de estágios precoces de desenvolvimento das doenças cardiovasculares. Apesar de ainda estar em investigação, se o uso de fármacos, com o objetivo de melhorar a rigidez arterial e a pressão arterial central, irá refletir-se de fato na obtenção de melhores resultados cardiovasculares, há fortes evidências que o tratamento baseado em decisões sobre a pressão central tenha melhores implicações nos diagnósticos futuros de hipertensão arterial. Dessa forma, a tonometria com a análise da onda de pulso tem indicação para complementar o estudo cardiovascular das avaliações convencionais e, assim, ser integrada na prática clínica diária, como ferramenta de diagnóstico e tratamento médico.

## **Palavras-chave**

Pressão arterial central, rigidez arterial, tonometria de aplanção, análise da onda de pulso, tratamento anti-hipertensivo.

## Abstract

Hypertension, as a major risk factor for cardiovascular disease (CV), is considered as the main cause worldwide for morbidity and mortality worldwide. Since the introduction of blood pressure measuring through the brachial artery, this has remained as one of the most widely used clinical practice among health professionals as major means of both diagnosis and control of hypertension treatment. However, recent evidence confirms that peripheral blood pressure is not a reliable substitute for the central arterial pressure to which vital organs like heart, brain and kidneys are truly exposed, being therefore rather more related to injury in these target organs and future cardiovascular occurrences. Also at the level of anti-hypertensive treatment, studies show different responses at the level of central and brachial blood pressure. Likewise, the role of arterial stiffness in the pathogenesis of CV disease has been taking on a definite importance having been recognized as a relevant risk factor for CV disease and subclinical damage of target organs. New non-invasive methods, such as radial artery applanation tonometry, allow for the assessment of these central parameters as estimated by pulse wave analysis and the pulse wave speed.

Given this paradigm, the objectives of this review are to look in further depth at the importance of central blood pressure and arterial stiffness as cardiovascular markers, and clarifying the role of central pressure in diagnostic and therapeutic decisions, as control index in the antihypertensive treatment.

In conclusion, central arterial blood pressure and arterial stiffness are important tools in predicting cardiovascular occurrences. The central pulse pressure is a more efficient / accurate predictor of CV events rather than peripheral brachial pressure. AT emerges as a promising adjuvant for evaluating cardiovascular disease patients, allowing for monitoring central hemodynamic conditions and diagnosis of early stages of development of cardiovascular diseases, which would be impossible otherwise. Although It is still not entirely clear whether the use of drugs for improving arterial stiffness and central blood pressure will indeed reflect getting better clinical outcomes, there is strong evidence that treatment based on decisions of the central pressure has better implications for future diagnosis of hypertension. Thus, the tonometry with the pulse wave analysis is indicated in addition to the cardiovascular study of conventional evaluations and thus be integrated into daily clinical practice, as a diagnostic tool and medical treatment.

## Keywords

Central arterial blood pressure, arterial stiffness, applanation tonometry, pulse wave analysis, anti-hypertensive treatment.

# Índice

Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	v
Abstract.....	vii
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Acrónimos.....	xiii
Introdução.....	1
Métodos.....	5
Capítulo I: Patofisiologia da Pressão Central, da Rigidez Arterial e da Onda de Pulso na Pressão Arterial .....	7
1.1 Hemodinâmica Arterial: alterações estruturais e funcionais a nível vascular.....	7
1.1.1 Fisiologia Vascular .....	7
1.1.2 Alterações Estruturais na Rigidez Arterial e o Efeito de Windkessel .....	7
1.2 Onda de Pulso.....	8
1.2.1 Formação da Onda de Pulso e da Onda reflexa.....	8
1.2.2 Pulso Arterial e a sua Morfologia .....	9
1.2.3 A Velocidade da Onda de Pulso.....	10
1.2.4 A Morfologia da Onda Reflexa e o Índice de Aumento.....	11
1.2.5 A Morfologia da Onda Reflexa e o Fenómeno de Amplificação .....	11
1.3 Patofisiologia dos Eventos CV: o Papel da Rigidez Arterial e Consequências Clínicas ...	12
1.4 A Importância da Pressão Central .....	14
1.4.1 A Rigidez Arterial e a Pressão Central.....	14
1.4.2 O Valor da Pressão Central e a Lesão de Órgãos Alvo .....	14
1.4.3 Variabilidade da Pressão Central.....	16
Capítulo II: Meios de Avaliação da Pressão e Rigidez Arterial Central .....	17
2.1 Medição da Pressão Arterial .....	17
2.1.1 Técnicas não invasivas: Esfingomanómetro de Riva-Rocci.....	17
2.1.2 As Limitações da Pressão Periférica .....	18
2.2 Medições da Onda de Pulso e da Pressão Arterial Central .....	18
2.2.1 Tonometria de Aplanção .....	19
2.2.2 Avaliação da Onda de Pulso .....	20

2.2.2.1 Onda de Pressão Aórtica .....	21
2.2.2.2 O Índice de Aumento .....	22
2.2.2.3 Racio da Viabilidade Subendocárdica .....	23
2.2.2.4 Velocidade da Onda de Pulso Aórtico.....	24
Capítulo III: O Valor da Tonometria de Aplanção na Prática Clínica .....	27
3.1 Aplicações clinicas da TA e Análise da onda de pulso .....	27
3.1.1 Análise da Onda de Pulso na HVE .....	27
3.1.2 Análise da Onda de Pulso na SAOS .....	28
3.1.3 Análise da Onda de Pulso na Disfunção Diastólica .....	28
3.1.4 Análise da Onda de Pulso na Diabetes .....	28
Capítulo IV: A Pressão Arterial Central e o Controlo da HTA .....	29
4.1 Vasodilatadores Arteriais e Beta Bloqueantes .....	30
Capítulo V: Limitações da Tonometria de Aplanção e Análise da Onda de Pulso .....	35
Conclusões e Perspetivas Futuras.....	37
Referências Bibliográficas.....	41

## Lista de Figuras

Fig. 1 Formação da onda de pulso e onda reflexa ao longo do sistema arterial e morfologia da onda de pulso <sup>(31)</sup> . .....	10
Fig. 2 Representação esquemática das alterações da morfologia do pulso arterial e nos valores da PP ao longo da árvore arterial <sup>(12)</sup> .....	12
Fig. 3 Um círculo vicioso de agravamento da micro e macrocirculação em doentes hipertensos <sup>(51)</sup> . GFR- taxa de filtração glomerular; LVH- hipertrofia do ventrículo esquerdo .	16
Fig. 4 Onda de pressão aórtica. P1- primeira inflexão sistólica P2- pico sistólico TTI- índice do tempo de pressão sistólica DPTI- índice de tempo de pressão diastólica <sup>(69)</sup> . .....	21
Fig. 5 Representação esquemática da amplificação da pressão de pulso (PP) em artérias centrais complacentes e artérias periféricas rígidas <sup>(25)</sup> . .....	22
Fig. 6 Racio da viabilidade subendocárdica (RVSE). TTI - índice do tempo de tensão; DPTI - índice do tempo de pressão diastólica <sup>(1)</sup> .....	23



## Lista de Acrónimos

Alx	Índice de aumento
ARAS	Antagonista da angiotensina
AVC	Acidente vascular cerebral
BB	Beta-bloqueante
CV	Cardiovascular
DAC	Doença das artérias coronárias
DM	Diabetes mellitus
EAM	Enfarte agudo do miocárdio
FC	Frequência cardíaca
HSI	Hipertensão sistólica isolada
HTA	Hipertensão arterial
HVE	Hipertrofia do ventrículo esquerdo
InECAS	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
ISRA	Inibidores do sistema renina-angiotensina
PA	Pressão arterial
PAC	Pressão arterial central
PAD	Pressão arterial diastólica
PAP	Pressão arterial periférica
PAS	Pressão arterial sistólica
PP	Pressão de pulso
RSVE	Rácio da viabilidade subendocárdico
SAOS	Síndrome da apneia do sono
TA	Tonometria de aplanção
TFG	Taxa de filtração glomerular
VE	Ventrículo esquerdo
VOP	Velocidade da onda de pulso



## Introdução

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, as doenças cardiovasculares (CV) constituem, atualmente, a principal causa de morte a nível mundial<sup>(1)</sup>. Na Europa a situação é particularmente alarmante, sendo estas responsáveis por 47% da mortalidade e trazendo grandes custos para o sistema de saúde.<sup>(2)</sup>

A maioria das doenças CV está associada a estilos de vida pouco saudáveis, através de uma alimentação desequilibrada, sedentarismo e consumo de álcool e tabaco. Estes comportamentos de risco estão, por sua vez, na base do aparecimento de vários fatores de risco metabólicos: hipertensão arterial (HTA), diabetes (DM), dislipidemia e obesidade<sup>(3, 4)</sup> que culminam, aumentando substancialmente esse risco, responsável por graves eventos cardiovasculares, como o enfarte agudo do miocárdio (EAM) e o acidente vascular cerebral (AVC)<sup>(5)</sup>.

A HTA, definida como a elevação sustentada da pressão arterial (PA) braquial, é considerada o principal fator de risco CV, e está provado que a sua redução em indivíduos hipertensos diminui substancialmente a ocorrência de AVC<sup>(6)</sup>. Também o mais recente relatório sobre a carga global de doença, “Global Burden of Disease”, identificou a HTA como a principal causa de morbidade e mortalidade mundial<sup>(7)</sup>.

Apesar de ser uma das avaliações clínicas mais disseminada entre os profissionais de saúde, não só pela importância fundamentada ao longo dos últimos séculos, mas também pela facilidade do seu uso, a pressão arterial periférica (PAP) não é, contudo, um fiel substituto da pressão arterial central (PAC). Não sendo, por isso, o meio mais indicado para avaliar os parâmetros relacionados com o estado hemodinâmico central<sup>(6)</sup>.

Evidências atuais sugerem que a PAC está mais fortemente relacionada com a lesão de órgãos alvo e futuros eventos CV, detetando de forma mais precoce os mesmos<sup>(7)</sup>. Mantém uma associação mais forte com alguns marcadores de avaliação de risco CV amplamente usados, como o espessamento da camadas intima-média da carótida e a massa do ventrículo esquerdo (VE). De fato, a regressão da massa do VE relaciona-se mais com as alterações ao nível da PAC e apenas esta se mantém com valor preditivo.

Também, devido ao fenómeno da amplificação, a PAP não traduz de forma fidedigna o estado hemodinâmico central, especialmente a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão de pulso (PP) central. Particularmente entre os indivíduos mais jovens (menos de 50 anos)<sup>(8)</sup>.

Estudos recentes revelam a existência de verdadeiras discrepâncias nos valores de PAC entre indivíduos com a mesma PAP. Adicionalmente referem também que as diversas classes de

anti-hipertensivos podem apresentar diferentes efeitos a nível da hemodinâmica central apesar dos semelhantes efeitos detetados a nível periférico. Assim, os benefícios da redução na PAs e na PP aórticas, encontram-se muitas vezes subestimados com as medições da Pap<sup>(9)</sup>,<sup>10)</sup>. Essas evidências colocam, assim, mais em evidência o potencial valor da PAc.

Presentemente, as estratégias globais para diminuir a incidência e a morbidade e mortalidade das doenças CV incidem em três áreas distintas: vigilância e monitorização; prevenção e redução dos fatores de risco e melhoria da gestão e dos cuidados através da deteção precoce e do melhor tratamento<sup>(11)</sup>. Neste contexto, a PAc surge como uma importante ferramenta ao conseguir detetar e controlar precocemente indivíduos em risco, antes do processo patológico da doença CV estar instalado<sup>(12)</sup>.

Da mesma forma, também o papel da rigidez arterial, na patogénese da doença CV, especialmente ao nível das grandes artérias, tem alcançado grande notoriedade, tendo sido reconhecido como um importante fator de risco para a doença CV e para lesão subclínica de órgãos alvo como o coração, o rim e o cérebro. Sendo já uma entidade reconhecida pelas Guidelines da Sociedade Europeia de Hipertensão e de Cardiologia no controlo da HTA<sup>(13)</sup>.

Cada onda de pressão arterial, obtida a qualquer nível da árvore arterial, é o somatório da onda incidente proveniente da contração cardíaca e da onda reflexa proveniente do leito vascular periférico. A soma da onda incidente e da onda de pressão refletida produz um pico de PAs ao nível da aorta. A medição do contributo da onda refletida sobre a pressão aórtica pode ser quantificada pelo índice de aumento (AIx). Também a rapidez com que esta onda se propaga pode ser medida como a velocidade da onda de pulso (VOP). Ambos são considerados índices indiretos da rigidez arterial e, juntamente com a PAs e a PP central podem ser estimados pela análise da onda de pulso, através do uso da tonometria de aplanção (TA). Conseguem, juntos, permitir um estudo mais completo e cuidado da PAc<sup>(14)</sup>. Neste contexto, novas metodologias não invasivas, como a TA da artéria radial, surgem com grande potencial para avaliar estes parâmetros centrais.

A medição da PAc e da rigidez arterial têm despertado, assim, cada vez mais interesse entre a comunidade científica e médica como ferramentas cruciais para a previsão e monitorização de eventos CV e pelo potencial valor como índices no controlo do tratamento anti hipertensivo<sup>(14)</sup>, bem como também, importantes alvos terapêuticos<sup>(6)</sup>.

Estes marcadores surgem, assim, como um promissor adjuvante na avaliação de pacientes com doenças CV, permitindo a monitorização da condição hemodinâmica central, bem como o diagnóstico de estágios precoces de desenvolvimento das doenças CV, que, de outra forma, seria impossível.

Face a este paradigma, o objetivo deste trabalho é aprofundar a importância da PAc, da rigidez arterial aórtica e seus determinantes, como marcadores CV, bem como o seu papel no meio clínico, na decisão diagnóstica, no controlo e no tratamento dos fatores de risco CV. Visa também explorar qual a melhor classe de fármacos anti-hipertensivos na redução da PAc e se existem, de fato, melhores resultados CV quando o objetivo do tratamento anti-hipertensivo tem como foco a redução da pressão e da rigidez arterial central, em detrimento da PAp<sup>(15)</sup>.



## Métodos

A pesquisa foi realizada na base de dados Pubmed e Cochrane onde foram selecionados apenas artigos publicados nos últimos 6 anos, à exceção dos artigos sobre a fisiologia da rigidez arterial, onda de pulso e da doença cardiovascular. A pesquisa incidiu sobre as seguintes palavras-chave: pressão arterial central, rigidez arterial, tonometria de aplanção, análise da onda de pulso e tratamento anti-hipertensivo.

Ao longo da pesquisa foram excluídos artigos que não fossem abrangidos pelo período de publicação estipulado, bem como artigos que tivessem sido publicados em idiomas outros que o inglês, espanhol ou português, artigos que fossem de conteúdo pago e que não estivessem abrangidos pelas subscrições da Universidade da Beira Interior até à data da pesquisa. Também foram igualmente excluídos os artigos de opinião que não tivessem uma base científica bem fundamentada. Após a aplicação destes critérios de exclusão de base, foi procedido à leitura dos artigos selecionados, tendo sido usados para a elaboração da revisão, apenas os de maior relevância.

Outras referências foram incluídas na realização desta revisão bibliográfica, além dos referidos artigos, destacando-se a pesquisa em livros da especialidade médica de cardiologia.



# Capítulo I: Patofisiologia da Pressão Central, da Rigidez Arterial e da Onda de Pulso na Pressão Arterial

A rigidez arterial é um processo fisiológico que ocorre naturalmente com o envelhecimento, contudo pode ser acelerado pela influência de alguns fatores de risco CV como a HTA, DM e dislipidemia, assim como, o sexo e a predisposição genética<sup>(16-18)</sup>. É ainda determinada por outras variáveis, incluindo a pressão arterial média e o tónus do músculo liso vascular<sup>(16, 19-21)</sup>. A elevação da rigidez arterial está inteiramente relacionada com o aumento dos valores da PAC, sendo, por isso um importante determinante da mesma. O interesse do seu papel na fisiopatologia da doença CV tem crescido nos últimos anos, sendo um marcador de aterosclerose e de disfunção endotelial e um importante preditor de eventos CV, especialmente ao nível das grandes artérias centrais<sup>(22, 23) (24)</sup>.

## 1.1 Hemodinâmica Arterial: alterações estruturais e funcionais a nível vascular

### 1.1.1 Fisiologia Vascular

As artérias podem ser classificadas, de acordo com as suas distintas funções e propriedades, em elásticas e musculares. A parede arterial é constituída por três camadas: íntima, média e adventícia. A camada que define substancialmente o tipo de artéria é a média, sendo esta, também, a mais afetada pela rigidez arterial<sup>(20)</sup>.

As artérias periféricas, mais resistentes, como a artéria braquial e radial, são fundamentalmente musculares, a sua camada média é essencialmente composta por tecido conjuntivo. Conseguem alterar o seu tónus e alterar a velocidade da onda de pressão ao longo do seu trajeto, influenciando o momento em que a onda refletida atinge novamente o coração<sup>(20)</sup>.

As artérias proximais ao coração, como a aorta e a carótida, são de natureza elástica, tendo a capacidade de se distenderem para armazenar o sangue expelido do VE durante a sístole. <sup>(17, 25, 26)</sup>.

### 1.1.2 Alterações Estruturais na Rigidez Arterial e o Efeito de Windkessel

As alterações progressivas nas propriedades mecânicas das artérias elásticas associadas ao envelhecimento e reforçadas por diversas patologias são o reflexo do aumento da rigidez

arterial<sup>(20, 27)</sup>. As artérias elásticas, como a aorta e as carótidas, são, por isso, as mais importantes na patofisiologia do desenvolvimento das doenças CV.

Devido às propriedades elásticas das grandes artérias centrais, parte do volume de ejeção do VE atinge diretamente a vasculatura periférica e a outra parte é armazenada momentaneamente na aorta exercendo uma pressão de distensão sobre a parede arterial e aumentando localmente a pressão sanguínea. Dessa forma, amortecem a onda de pressão arterial ao longo da sua propagação pelo leito arterial e, ao libertarem a energia acumulada na diástole, permitem o fluxo sanguíneo constante para os tecidos <sup>(17, 26, 28)</sup>.

Este fenómeno é conhecido pelo efeito de Windkessel, que transforma o fluxo sanguíneo pulsátil vindo do VE num fluxo constante e não pulsátil a nível dos capilares. A grande vantagem deste efeito é proteger a microcirculação das lesões exercidas pela pressão, bem como assegurar um fluxo contínuo e equivalente durante todo o ciclo cardíaco<sup>(28)</sup>.

Este efeito é determinado fortemente pela rigidez arterial e pela geometria dos vasos. O aumento da rigidez arterial, determinado pelo aumento da pressão de distensão, é responsável essencialmente por alterações estruturais na camada média das artérias elásticas, conduzindo a uma degeneração progressiva das fibras elásticas, tornando estas artérias menos complacentes. O seu efeito é bem mais limitado ao nível das artérias musculares periféricas. O aumento da pressão de distensão provoca assim, um maior recrutamento de fibras de colagénio, menos distensíveis, provocando um aumento da rigidez e diminuição da elasticidade arterial<sup>(20, 29)</sup>. De fato, a pressão de distensão nas grandes artérias, determinada pelo envelhecimento e a HTA, é um importante determinante das alterações degenerativas destes vasos<sup>(30)</sup>.

## 1.2 Onda de Pulso

### 1.2.1 Formação da Onda de Pulso e da Onda reflexa

Cada onda de pressão arterial, gerada a cada contração cardíaca, obtida a qualquer nível da árvore arterial, é o somatório da onda incidente proveniente da contração cardíaca e da onda reflexa proveniente do leito vascular periférico. Dessa forma, a árvore arterial é um sistema complexo com sítios de reflexão nas áreas mais distais, conhecidos como locais de impedância díspares, ou seja, zonas de bifurcação e descontinuidade no sistema vascular ou zonas onde a baixa resistêcia das artérias elásticas se encontram com a alta resistêcia das artérias musculares. O local onde ocorre o maior número de reflexões da onda é ao nível das arteríolas, onde existem mais bifurcações em curtas distâncias<sup>(31, 32)</sup>.

Estas reflexões são um fenómeno inevitável de qualquer sistema de descontinuidade geométrica<sup>(16)</sup>. Pode apresentar dois efeitos benéficos. Em primeiro lugar, em circunstâncias ideais, esta onda atinge a aorta durante a diástole, melhorando, desta forma, a perfusão coronária. Em segundo lugar, a onda refletida limita a transmissão de energia pulsátil para o leito periférico, reduzindo os danos na microcirculação. Tem, assim, um efeito adicional ao fenómeno de Windkessel<sup>(28)</sup>.

### 1.2.2 Pulso Arterial e a sua Morfologia

O pulso arterial é uma onda de pressão gerada pela contração do VE durante a fase sistólica. Na primeira fase do pulso arterial a pressão da aorta aumenta rapidamente, sendo a pressão aórtica máxima alcançada a seguir a fase de ejeção designada por PAs.

Depois de alcançar este pico a pressão aórtica diminui, uma vez que o fluxo arterial se afasta do coração. Quando a válvula aórtica encerra, o componente elástico da aorta encolhe causando um ligeiro aumento da pressão aórtica, conhecido por incisura dicrótica. A menor pressão a nível aórtico é a PAd e ocorre quando o miocárdio está em repouso e a válvula aórtica se encontra fechada. É esta a pressão que determina a perfusão das coronárias<sup>(33, 34)</sup>. A diferença entre estas duas pressões designa-se PP e representa a amplitude da pressão sanguínea.

O pulso arterial não corresponde a uma simples variação entre as pressões sistólica e diastólica. Representa ainda, a sobreposição da onda incidente e da onda refletida e é a sua magnitude e o tempo relativo que demoram a percorrer o sistema arterial que é capaz de determinar a morfologia e a amplitude da onda de pressão.

A PP é usada indiretamente como marcador de rigidez arterial, sendo um preditor de risco para EAM, insuficiência cardíaca (IC) e mortalidade cardiovascular, superior à PAs.

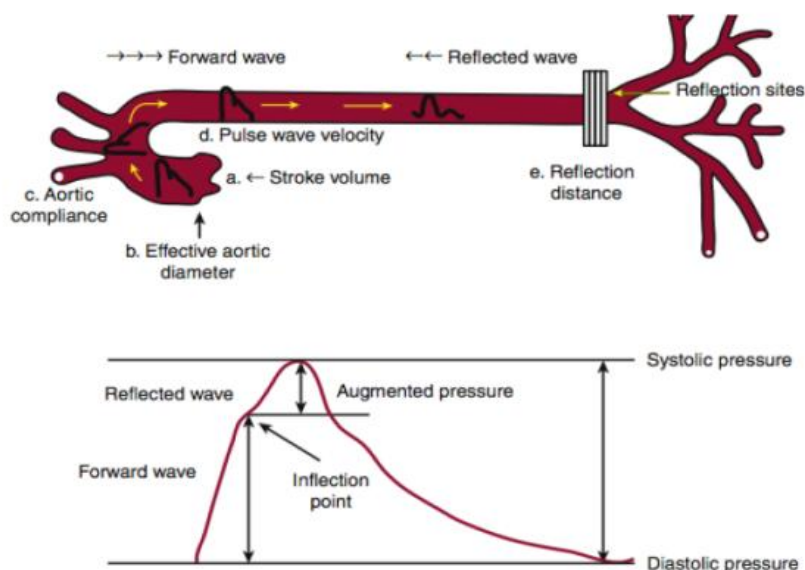


Fig. 1 Formação da onda de pulso e onda reflexa ao longo do sistema arterial e morfologia da onda de pulso<sup>(31)</sup>.

### 1.2.3 A Velocidade da Onda de Pulso

A cada contração cardíaca uma onda de pressão é gerada e transmitida para a circulação periférica através das grandes artérias que vão progressivamente diminuindo o seu diâmetro e aumentando a sua rigidez à medida que se afastam do coração (gradiente da rigidez arterial)<sup>(28)</sup>.

Devido a elasticidade da aorta e das grandes artérias, a onda não é transmitida instantaneamente, mas propaga-se através da árvore arterial com uma determinada velocidade referida como velocidade da onda de pressão (VOP). Assim, esta depende das propriedades elásticas da parede arterial que por sua vez é afetada por vários fatores, como a idade e PA<sup>(35)</sup>, contudo, a rigidez arterial é o seu maior determinante<sup>(16, 36, 37)</sup>. Verifica-se um progressivo aumento da VOP ao longo do trajeto arterial que dista do coração. As grandes artérias apresentam uma camada média mais espessa composta essencialmente por fibras elásticas, permitindo uma maior distensão da parede do vaso. Contudo, pela estrutura anatómica em ramos, o lúmen dos vasos e o espessamento da túnica média diminui em direção à periferia. Os vasos tornam-se menos espessos e menos complacentes e, como a quantidade de sangue ao longo do trajeto arterial mantém-se, a VOP aumenta. Estudos atuais sugerem que a VOP nas artérias periféricas é aproximadamente  $10 \text{ ms}^{-1}$ , diferente dos valores registados ao nível da aorta de  $4 \text{ a } 5 \text{ ms}^{-1}$ <sup>(12)</sup>.

#### 1.2.4 A Morfologia da Onda Reflexa e o Índice de Aumento

O fenómeno da reflexão da onda pode ser quantificado calculando para esse efeito o Alx. Este índice mede a sobreposição das ondas direta e reflexa, quantificando, assim, a extensão da pressão de aumento (Pa), ou seja, a quantidade de pressão que a onda reflexa impõe sobre a onda direta num determinado ponto de medição.

Fornecer importante informação sobre a amplitude e tempo de propagação da onda reflexa a nível central<sup>(38)</sup>. É influenciado por alguns fatores, tais como PA, frequência cardíaca (FC), género e tipo constitucional do paciente.

Apesar da VOP e o Alx estarem estritamente relacionadas, são entidades distintas. Enquanto a VOP reflete a rigidez regional e depende apenas da idade e da PA, o Alx traduz a rigidez sistémica e depende do ciclo cardíaco (incluindo da FC), da própria VOP e da amplitude da onda reflexa<sup>(39)</sup>. Dessa forma, o índice de aumento é um parâmetro mais complexo, fornecendo informação mais detalhada da qualidade do sistema vascular<sup>(40)</sup>.

#### 1.2.5 A Morfologia da Onda Reflexa e o Fenómeno de Amplificação

As reflexões das ondas alteram consideravelmente a amplitude e a forma da onda de pressão ao longo do sistema arterial. A sobreposição das ondas incidente e reflexa depende do sítio onde estiver a ser medida a pressão. Como as artérias periféricas estão mais próximas aos sítios de reflexão, a onda reflexa ocorre no impacto da onda incidente, logo estão em fase, produzindo um efeito aditivo, com um aumento considerável da pressão sistólica e da pressão de pulso a este nível. As artérias centrais e a aorta ascendente encontram-se afastadas dos pontos de reflexão e o regresso da onda refletida está variavelmente atrasada dependendo da VOP e da distância viajada e, portanto, não se encontram em fase<sup>(12)</sup>.

O pulso arterial não se mantém constante através do sistema arterial. A forma da onda de pressão adquirida simultaneamente em diferentes locais arteriais apresenta morfologias diferentes devido às diferenças quer da reflexão da onda, do diâmetro do vaso, quer da rigidez arterial<sup>(33, 38)</sup>. À medida que a onda de pressão se afasta das artérias centrais elásticas em direção às artérias periféricas musculares mais rígidas, os componentes hemodinâmicos pulsáteis das pressões centrais e periféricas - PAs e PP vão aumentando, embora os componentes hemodinâmicos não pulsáteis - pressão arterial diastólica (PAd) e a pressão arterial média (PAM) permaneçam praticamente constantes. Este fenómeno da amplificação periférica é um importante fenómeno fisiológico que resulta do aumento da rigidez arterial à medida que a onda de pulso se afasta do coração. O pico sistólico vai se tornando mais proeminente e a pressão sistólica aumenta, aproximadamente mais de 40 mmHg ao nível da artéria braquial face a aorta. A incisura dicrótica tende a aparecer mais tardiamente no ciclo

e a porção superior da onda sofre um ligeiro estreitamento, também a onda diastólica torna-se menos proeminente e a pressão diastólica mais baixa. Dessa forma, medições do pulso arterial periférico revelam uma PAs mais alta, PAd mais baixa e uma PP mais ampla comparativamente ao pulso arterial central<sup>(41)</sup>.

Assim, de acordo com estas alterações nas propriedades vasculares e da natureza da onda de pressão que viaja num sistema arterial fechado, a pressão sistólica na vasculatura distal (artérias braquial e radial) é geralmente mais elevada que a nível proximal (aorta/carótida)<sup>(42)</sup>.

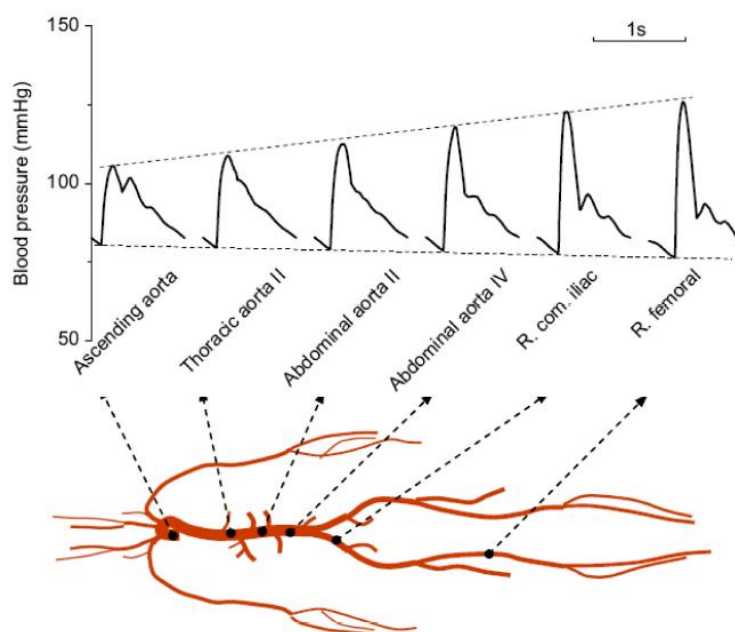


Fig. 2 Representação esquemática das alterações da morfologia do pulso arterial e nos valores da PP ao longo da árvore arterial<sup>(12)</sup>.

### 1.3 Patofisiologia dos Eventos CV: o Papel da Rigidez Arterial e Consequências Clínicas

A rigidez arterial é um importante preditor do risco CV. A perda da elasticidade arterial, com o consequente aumento da pressão de pulso, está associada a um importante aumento da morbidade e mortalidade CV<sup>(25)</sup>.

A evidência atual associa o aumento acentuado da onda de pressão no sistema arterial a uma considerável sobrecarga no coração, grandes artérias e pequena circulação. A rigidez central está, de fato, associada a disfunções na estrutura e função microvascular que contribui para ao desenvolvimento de importantes danos orgânicos<sup>(43)</sup>.

Em primeiro lugar, a rigidez arterial interrompe o efeito de Windkessel, afetando a complacência arterial e a capacidade de expandir com a pressão<sup>(16)</sup>.

Quando o sistema arterial é rígido e não pode ser distendido com facilidade, necessita de mais força para expandir, bem como contrações cardíacas mais eficazes. Com o tempo, este aumento da carga cardíaca promove a hipertrofia ventricular (HVE) e possível insuficiência diastólica e sistólica. Também, todo o volume de ejeção percorre, nesse caso, o sistema arterial e os tecidos periféricos apenas durante a sístole, gerando, dessa forma, um fluxo intermitente e o comprometimento das trocas metabólicas ao nível dos capilares. O aumento do tempo despendido durante a sístole e a diminuição da diástole prejudica a perfusão do tecido cardíaco<sup>(16, 28)</sup>. Adicionalmente, o miocárdio hipertrofiado, condiciona um aumento da demanda de oxigénio e nutrientes, agravando mais a lesão cardíaca<sup>(16)</sup>.

Em segundo lugar, a reflexão da onda é também influenciada pela idade e pelos processos patológicos que são o reflexo da rigidez arterial.

Neste contexto, nos indivíduos jovens e saudáveis, que apresentam menor VOP e menor rigidez arterial, as ondas reflexas alcançam a aorta durante o final da diástole, aumentando a pressão aórtica nesta fase. Isto representa, sem dúvida, uma vantagem fisiológica, pelo evidente aumento da perfusão das coronárias sem recorrer à sobrecarga do VE.

Num indivíduo mais idoso ou com condições patológicas, a maior rigidez arterial subjacente, provoca um retorno prematura da onda reflexa, durante a fase telessistólica, aumentando a PAs e a PP central. Por sua vez, o aumento da pressão aumenta a carga do ventrículo esquerdo e o consumo de oxigénio, com conseqüente hipertrofia, um conhecido fator de risco para eventos coronários e da IC<sup>(16, 29)</sup>. A diminuição da PAd e o aumento da PP agravam ainda mais a isquémia do miocárdio, pela diminuição da perfusão das coronárias<sup>(44)</sup>.

Por último, também o fenómeno de amplificação é afetado pela rigidez arterial. Este fenómeno é mais evidente quando as artérias centrais se encontram complacentes, como nos jovens ou nos indivíduos saudáveis. Pois neste caso, o papel da rigidez arterial é maior nas artérias periféricas, estando presente o gradiente de rigidez fisiológico, em que a VOP aórtica é menor que a VOP braquial. Assim, a nível central, parte da reflexão da onda de pressão ocorre distalmente a partir da microcirculação e regressa com baixa velocidade à aorta durante a diástole. Por outro lado, ao nível das artérias periféricas, a onda de pressão e a onda refletida, por propagarem-se a uma maior velocidade, encontram-se em fase e alcançam o sítio de medição na artéria braquial durante o início da sístole cardíaca, elevando a PAs a este nível. Desta forma, a PAs central é inferior à PAs braquial, levando ao fenómeno de amplificação central-periférica. Pela amplificação, a PAs é aproximadamente 10% mais elevada do que a central, num indivíduo jovem e em condições de repouso<sup>(45)</sup>.

Com o aumento da rigidez, preferencialmente ao nível das artérias centrais, e a perda ou inversão do seu gradiente, causado não só pelo envelhecimento, mas também por fatores de risco como a HTA, dislipidémia e tabagismo, a PAs e a PP elevam-se substancialmente a nível central. Este fenómeno é condicionado pelo retorno mais prematuro da onda reflexa ao coração. Perde-se o faseamento da onda incidente e da onda reflexa a nível braquial, sendo, por isso, responsável pela perda do gradiente de PP fisiológico ao longo da árvore arterial, com diminuição da amplificação central-periférica.

Desta forma, a PAs central é mais elevada entre a população mais idosa, aproximando-se mais dos valores de PAs braquial<sup>(38, 45, 46)</sup>. Ao nível da artéria braquial a rigidez arterial não é tão influenciada pela idade e pelo tempo das ondas incidente e reflexa<sup>(47)</sup>.

Uma consequência adicional da rigidez arterial é o desenvolvimento da hipertensão sistólica isolada (HSI)<sup>(9, 21)</sup>. Embora tradicionalmente reconhecida como uma entidade benigna e parte natural do processo de envelhecimento, constitui a principal forma de HTA em idosos e a principal manifestação da rigidez arterial. Estudos revelam uma forte associação com aumento do risco de doença coronária (DAC), AVC e IC. É frequentemente resistente ao tratamento, havendo vários pacientes não controlados<sup>(21)</sup>.

## 1.4 A Importância da Pressão Central

### 1.4.1 A Rigidez Arterial e a Pressão Central

Como já referido, a rigidez arterial é amplamente reconhecida como um importante marcador CV com elevado poder prognóstico de morbidade e mortalidade CV. De fato, a rigidez central e as reflexões da onda de pulso são determinantes fulcrais da elevação da PAs e PP central<sup>(48)</sup>.

### 1.4.2 O Valor da Pressão Central e a Lesão de Órgãos Alvo

Os mecanismos hemodinâmicos responsáveis pela lesão de órgãos alvo e consequente desenvolvimento de eventos CV são complexos, pouco conhecidos e provavelmente específicos para um determinado órgão. O principal mecanismo estudado foi o efeito da pulsatilidade de pressão, não só nas grandes mas também nas pequenas artérias, com capacidade de estimular também a hipertrofia, a remodelagem ou a rarefação na microcirculação (alterando o rácio lúmen/parede), conduzindo ao aumento da resistência ao fluxo.

Uma vez que o coração, cérebro e rins estão expostos cronicamente à PAC, o efeito desta na lesão destes órgãos deverá ser mais significativo que o da PAP, sendo, por isso melhor preditor de lesão de órgãos alvo.

A PAC está mais fortemente ligada com a hipertrofia vascular e a extensão da aterosclerose e com o risco CV em pacientes aparentemente saudáveis com doença aterosclerótica<sup>(49)</sup>. Existe uma estrita relação entre a elevação da PAC com a degeneração macular relacionada com a idade<sup>(50)</sup> e com a progressão da doença renal<sup>(51)</sup>. Também a elevação do aumento sistólico da PP central mantém uma forte correlação com a hipertrofia e o índice de massa do VE de forma independente da idade e da PA braquial<sup>(52-54)</sup>.

O mesmo acontece com os efeitos adversos na estrutura e função das grandes artérias: espessamento das camadas íntima e média, a hipertrofia da parede da carótida e a diminuição da complacência das grandes artérias. No “Strong Heart Study”, a PP central mostrou-se mais fortemente relacionada com o espessamento da íntima-média, massa vascular e nível da placa de aterosclerose na carótida do que a PP braquial<sup>(55)</sup>. O mesmo estudo confirmou que valores superiores a 50 mmHg de PP central era um independente preditor em relação aos eventos cardiovasculares, como: EAM, IC, DAC, AVC e morte cardíaca. A PP braquial não revelou esse poder.

Também a função renal medida pela microalbuminúria e a taxa de filtração glomerular (TFG) é principalmente afetada pela PAC e relacionada com o tamanho do lúmen e da função da carótida<sup>(56)</sup>. O estudo de Safar et al publicou a primeira evidência clínica sobre o valor prognóstico das medições da pressão aórtica. As medições da PP central, em pacientes em estágio final de doença renal, revelaram ter um maior valor preditivo de mortalidade CV que a PP braquial<sup>(55)</sup>.

O aumento do rácio da parede/lúmen e a rarefação das pequenas artérias são fatores determinantes do aumento da PA. Por sua vez, o seu aumento é acompanhado pela elevação da rigidez arterial nas grandes artérias, fator determinante do aumento da PP que, por sua vez, é diretamente responsável pela lesão das pequenas artérias no coração, rins, retina e cérebro. Este mecanismo favorece o desenvolvimento da HVE, a diminuição da TFG, a progressão das lesões microvasculares cerebrais, o espessamento da íntima-média da carótida e a rutura da placa de aterosclerose. Os diversos tipos de lesão de órgãos alvo têm-se mostrado correlacionados com o aparecimento de eventos CV, confirmando a existência deste ciclo vicioso entre a lesão das pequenas e grandes artérias<sup>(56)</sup>.

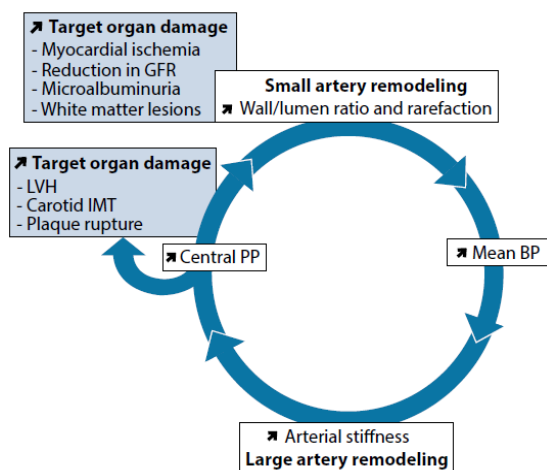


Fig. 3 Um círculo vicioso de agravamento da micro e macrocirculação em doentes hipertensos<sup>(51)</sup>. GFR- taxa de filtração glomerular; LVH- hipertrofia do ventrículo esquerdo

### 1.4.3 Variabilidade da Pressão Central

Devido ao fenómeno da amplificação, os registos da PA braquial não são representativos da PA central. Existem diferenças em relação ao sexo e idade: a amplificação da pressão é de aproximadamente 20 mmHg nos homens e de 15 mmHg nas mulheres com menos de 20 anos e diminui em ambos os sexos com a idade<sup>(57)</sup>. Apesar do fenómeno de amplificação ser mais pronunciado nos indivíduos mais jovens, diferenças entre a pressão central e periférica também são visíveis numa população mais idosa, especialmente naqueles com taquicardia e insuficiência cardíaca sistólica<sup>(24)</sup>.

Grandes intervalos de confiança foram registados para os valores da pressão arterial central em subgrupos de indivíduos que apresentavam a mesma PA braquial, independentemente da idade (mostrando a grande variabilidade da PAC para uma dada PA braquial)<sup>(56)</sup>.

Existe de fato uma significativa e variável diferença entre a PAs aórtica e braquial em todas as faixas etárias. Ao estratificar indivíduos pela PA braquial ocorre uma sobreposição com a PAs na aorta. Tendo como base as Guidelines Europeias de Hipertensão e Cardiologia<sup>(58)</sup>, e comparando as medições de PAC e PAp, mais de 70% de indivíduos classificados como pertencentes à categoria de PAp normal alta apresentam, de fato, uma PAC semelhante aos que foram classificados como pertencentes ao estágio I de HTA. Adicionalmente, mais de 30% de homens e 10% de mulheres com valores normais de PAp apresentam na realidade uma PAC correspondente ao estágio I de HTA. Desta forma, este fenómeno tem importantes implicações clínicas, pois, sendo a PAC um melhor preditor de fator de risco CV, podemos estar a tratar pacientes com PAC baixas e negligenciando inconscientemente aqueles que apresentam PAC mais elevada, pelo fato de terem a PAp dentro dos limites atuais de tratamento<sup>(7)</sup>.

# Capítulo II: Meios de Avaliação da Pressão e Rigidez Arterial Central

## 2.1 Medição da Pressão Arterial

Indiscutivelmente a PA é um dos sinais vitais mais importantes. Transmite uma preciosa informação médica e, por isso, é parte integrante da prática clínica.

A importância da sua medição centra-se no fato de todos os processos fisiológicos CV se relacionarem com a PAs, PAd e com a PP<sup>(3, 5)</sup>.

Apesar de ser prontamente detetável e eficientemente tratável, a HTA é muitas vezes uma condição assintomática, havendo, atualmente, uma elevada percentagem de doentes hipertensos não controlados. A título de exemplo, nos EUA, apenas 29% da população hipertensa está controlada com medições de PA periódicas, enquanto na Europa esta percentagem é inferior a 10%<sup>(59, 60)</sup>. Com base nesta perspetiva, é fácil considerar a HTA uma catástrofe epidemiológica com graves proporções, apresentando, por isso, fortes razões, que justifiquem uma peculiar vigilância, com recurso a medições regulares, acuradas e não invasivas<sup>(60)</sup>.

### 2.1.1 Técnicas não invasivas: Esfingomanómetro de Riva-Rocci

As soluções padronizadas disponíveis para a medição não invasiva da PA têm permanecido inalteradas nas últimas décadas, avaliando apenas duas componentes da curva da PA: a mais alta, que corresponde a PAs e a mais baixa, que reflete a PAd.

O método mais usado na medição clínica da PA é o esfingomanómetro de Riva-Rocci, que mede a PA ao nível da artéria braquial<sup>(61, 62)</sup>. Usa uma braçadeira elástica para ocluir o sangue no vaso, manguito de borracha para insuflar a braçadeira e um manómetro para medir a PA.

Quando medida manualmente, é necessário ainda um estetoscópio que permita ouvir os sons de Korotkoff gerados quando a braçadeira é desinsuflada lentamente. Quando a medição é feita automaticamente, por um aparelho não invasivo, usa-se a técnica oscilométrica, que mede a amplitude das oscilações que surgem no sinal de pressão no interior da braçadeira à medida que esta é desinsuflada, usando para isso um transdutor de pressão<sup>(12)</sup>.

Em ambos os métodos, os valores da PAs e PAd são derivados usando algoritmos que avaliam a taxa de variação das pulsações da pressão, apresentando, por isso, algumas limitações.

Contudo, são amplamente usados na prática clínica para medir e monitorizar a PA, pela sua facilidade, segurança e baixo custo.

### 2.1.2 As Limitações da Pressão Periférica

A medição da pressão periférica em detrimento da central apresenta várias limitações:

Em primeiro lugar, o pulso não é observado na sua totalidade, sendo apenas usado clinicamente o pico e a deflexão da onda de pulso<sup>(12)</sup>.

Segundo, a PAc está mais fortemente relacionada com os eventos CV do que a PAp, sendo, por isso, um melhor preditor dos mesmos<sup>(42)</sup>.

Terceiro, devido ao fenómeno da amplificação, a PAp não traduz de forma fidedigna o estado hemodinâmico central, especialmente a PAs e a PP central. Particularmente entre os indivíduos mais jovens. Dessa forma, não é um marcador fidedigno da pós-carga e da massa do VE, considerado um preditor independente de IC e DAC<sup>(8)</sup>.

Por último, estudos recentes referem que as mais diversas classes de anti-hipertensivos apresentam diferentes efeitos na PAc apesar dos efeitos semelhantes ao nível da PAp. Assim, os benefícios da redução na PAs e na PP central, encontram-se muitas vezes subestimados com as medições da PA braquial<sup>(9, 10)</sup>.

## 2.2 Medições da Onda de Pulso e da Pressão Arterial Central

Como já referido, a rigidez arterial, pelo seu importante impacto na PAs e PP central, é amplamente reconhecida como um importante índice prognóstico e importante potencial alvo terapêutico em pacientes hipertensos.

Até ao final do século XX, a PAd foi predominantemente usada como marcador de risco CV. Com o progresso científico, investigadores descobriram importantes correlações entre a PAs e os eventos coronários e o AVC, tornando-se num melhor preditor de risco CV que a PAd. Depressa a PP foi considerada como um significante preditor de risco em indivíduos normotensos e hipertensos<sup>(63)</sup>. De fato, a PAs e PAd aumentam com a rigidez arterial, contudo a partir dos 50 anos, a PAd tende a estabilizar e a diminuir, ao contrário da PAs e consequentemente da PP que continuam a aumentar. Assim, por refletir uma melhor relação da rigidez arterial com a idade, a medição da PP central tornou-se num melhor fator preditivo de doença cardiovascular<sup>(64)</sup>.

Com a disponibilidade e acessibilidade aos novos dispositivos não invasivos, a VOP e o Alx, também marcadores da rigidez arterial, surgem assim, com maior valor prognóstico de eventos CV, ultrapassando o valor da PAs e a PP periféricos<sup>(65)</sup>. Dessa forma, a avaliação destes marcadores de rigidez arterial juntamente com a PAs e PP aórtica, realizada através da análise da onda de pulso permite um melhor conhecimento da hemodinâmica central, conseguindo detetar precocemente a disfunção vascular e o risco CV e dirigir, desta forma, estratégias terapêuticas mais efetivas.

### 2.2.1 Tonometria de Aplanção

A PAC e as medidas da rigidez arterial têm-se mostrado poderosos preditores de eventos cardiovasculares, ultrapassando já os fatores de risco tradicionais<sup>(7)</sup>. Neste contexto, a TA surge como um inovador meio de avaliação dos parâmetros centrais estimados pela análise da onda de pulso e a VOP, representando, assim, um promissor adjuvante para avaliar pacientes com doenças CV e superar as limitações associadas à medição da PA braquial. A análise da forma da onda não só permite calcular a PAs e PAd central, mas também determinar a influência da reflexão da onda de pulso na forma da onda de pressão central.

Constitui um importante avanço na avaliação da PAC, que até então era medida de forma invasiva através do cateterismo cardíaco ou de um cateter de deteção de pressão.

A TA constitui uma representação não invasiva, acurada e reprodutível da forma da onda de pressão aórtica. Esta medição fornece informação clínica muito útil sobre a forma, amplitude e duração da onda capaz de melhorar o diagnóstico e o controlo de muitas morbilidades. Tem a capacidade de derivar a onda de pressão aórtica central de forma não invasiva a partir da onda de pressão radial, usando uma função de transferência generalizada para a conversão final. A técnica é simples, consiste em posicionar um tonómetro (transdutor de pressão portátil) sobre a artéria radial esquerda, aplicando uma compressão suave sobre a artéria “aplanando-a” ou “achatando-a”. Esse transdutor é sensível a mudanças de volume e força devido à expansão do segmento da parede arterial aplanada. A pressão na artéria aplanada é transmitida ao equipamento por um sensor que, por uma função matemática algorítmica, permite calcular a PAC<sup>(66-68)</sup>.

Para uma boa medição, o tonómetro deve ser colocado corretamente, fazendo um ângulo de 90° com a artéria radial e próximo ao punho. Como a artéria radial está bem suportada por tecido ósseo, é mais fácil de realizar o procedimento e, assim, assegurar um sinal forte, constante e reprodutível da PAC. A medição deve ser feita com o paciente sentado, sem prévia ingestão de café ou álcool, em repouso durante pelo menos 5 min, o braço alinhado com o tórax ao nível do coração e com o cotovelo ligeiramente fletido. As pernas deverão estar alinhadas e o paciente não poderá falar durante o procedimento<sup>(38, 64, 69)</sup>.

A forma da onda é calibrada usando os valores da PAs e PAd obtidos de forma convencional com a braçadeira sobre a artéria braquial do braço direito. Duas medições são feitas como referência para alcançar a estabilidade da pressão. Não poderá haver uma diferença maior que 10 mmHg ou 5 mmHg para a PAs e PAd, respetivamente, em medições sucessivas. Uma vez encontrada esta estabilidade, são realizadas três medições consecutivas com o tonómetro para, dessa forma, aceder aos parâmetros centrais<sup>(12)</sup>.

Para reconstruir a forma da onda aórtica a partir da tonometria radial é usada uma função de transferência inversa generalizada<sup>(67, 68, 70)</sup>. A sua utilização é possível devido a uma relação consistente entre as ondas de pressão aórtica e radial sobre diferentes condições.

Apesar do processo de obtenção da onda aórtica central ser desafiante, muitos estudos revelam que o algoritmo é suficientemente robusto, mesmo durante perturbações hemodinâmicas como o exercício físico, a manobra de valsava ou o uso de nitroglicerina ou angiotensina II<sup>(52, 68, 70)</sup>.

A reprodutibilidade das medições depende da acuidade na obtenção da onda de pulso radial, de onde todos os parâmetros medidos são extraídos. A qualidade dessa informação depende da estabilidade do estado fisiológico do paciente bem como da perícia técnica.

A onda de pressão aórtica pode também ser estimada a partir da TA realizada diretamente sobre a carótida<sup>(66, 71)</sup>, sem necessidade de usar a função de transferência, uma vez que os locais arteriais estão próximos e as ondas de pressão são semelhantes<sup>(67)</sup>. Contudo, requer maior experiência técnica e não havendo uma estrutura óssea próxima à artéria, não permite uma medição tão fidedigna. Além de estar situada numa área com varias camadas de gordura subcutânea, dificultando o acesso à artéria, a obtenção da onda ainda é influenciada pelos artefatos impostos pela respiração. As medições do Alx também são afetadas pois a amplitude da pressão registada na carótida é menor do que a medida na artéria radial. Dessa forma, há grande variabilidade das medições num mesmo individuo.

A função de transferência é, assim, importante nos casos em que o uso da tonometria sobre a carótida não é fácil, como nos indivíduos obesos ou nos que têm grandes placas ateroscleróticas ou artérias muito calcificadas<sup>(71, 72)</sup>.

### 2.2.2 Avaliação da Onda de Pulso

A derivação da forma da onda da pressão central a partir da TA permite realizar de forma cuidada e não invasiva as medições dos parâmetros centrais, através da análise da onda de pulso. A análise descritiva da onda de pressão central fornece importante informação adicional sobre o estado CV, nomeadamente no que diz respeito ao tempo de ejeção do VE,

encerramento da válvula aórtica e a elasticidade e integridade arterial. Muitas características da forma da onda aórtica tais como os ratios de amplificação,  $Alx$  ou a amplitude e intervalo de tempo de pontos proeminentes da curva são independentes dos processos de calibração e trazem informação relevante sobre o risco CV à parte dos valores absolutos de pressão braquial.

### 2.2.2.1 Onda de Pressão Aórtica

A forma da onda de pressão aórtica resulta da ejeção ventricular e das propriedades físicas do sistema arterial. Na ausência da reflexão da onda durante a fase sistólica, a forma da onda de pressão era determinada pela onda de ejeção (incidente) e as propriedades elásticas e geométricas da aorta ascendente. Nesse caso, a forma da pressão e do fluxo sanguíneo são praticamente semelhantes<sup>(38)</sup>. Se a reflexão ocorrer durante a sístole, será notório o aumento da pressão exercida contra o ventrículo. Dessa forma, para além de ser importante conhecer os valores da PAs e PAd ao nível da aorta, o acesso à onda de pressão irá facilitar a compreensão da relação entre a ejeção cardíaca e a carga de pressão. Estes parâmetros podem ser extraídos através das características da onda como:

P1 - a primeira inflexão sistólica (onda de pressão incidente), P2 - o pico sistólico (onda de pressão refletida), Pa - pressão de aumento (diferença entre P2-P1).

O tempo de ejeção do VE poderá ser calculado pela definição da distância que separa o início da onda de pulso da incisura dicrótica do lado descendente da onda. Também a PAs, PAd e a PP central podem ser facilmente determinadas medindo o pico e a depressão da onda de pressão central<sup>(1)</sup>.

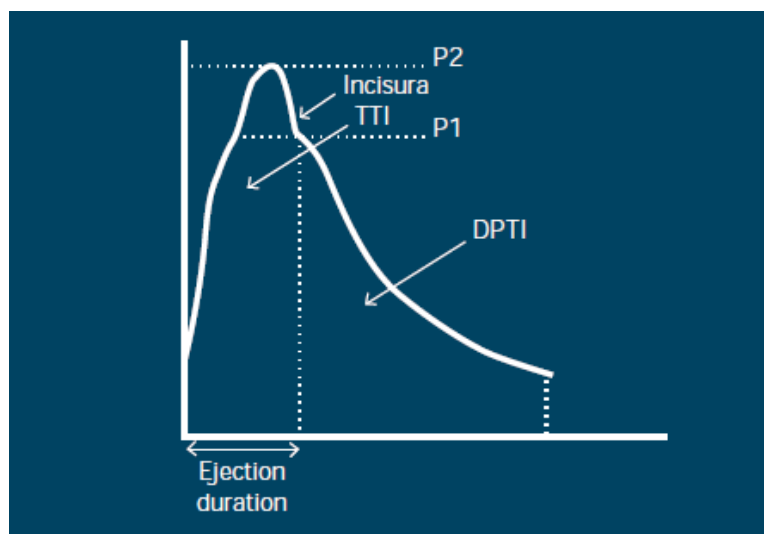


Fig. 4 Onda de pressão aórtica. P1- primeira inflexão sistólica P2- pico sistólico TTI- índice do tempo de pressão sistólica DPTI- índice de tempo de pressão diastólica<sup>(69)</sup>.

### 2.2.2.2 O Índice de Aumento

A avaliação da onda reflexa tem sido proposta para estimar a rigidez arterial. De fato, o aumento da PAC pode ser quantificado pela Pa, que corresponde à quantidade de pressão adicionada ao pico de pressão sistólico baseado na onda refletida<sup>(36, 43)</sup>. Como já referido, o rácio entre a Pa e a PP central corresponde ao Alx, que representa, assim, a proporção da PP que é atribuível ao aumento da PAs central por sobreposição da onda incidente e reflexa. Representa, assim, o timing da onda reflexa em relação à pressão sistólica do VE e é definido pela diferença que corresponde à Pa ( $P_2 - P_1 = Pa$ ), expressada como uma percentagem da pressão de pulso (amplitude):  $Alx = (Pa/PP) \times 100$

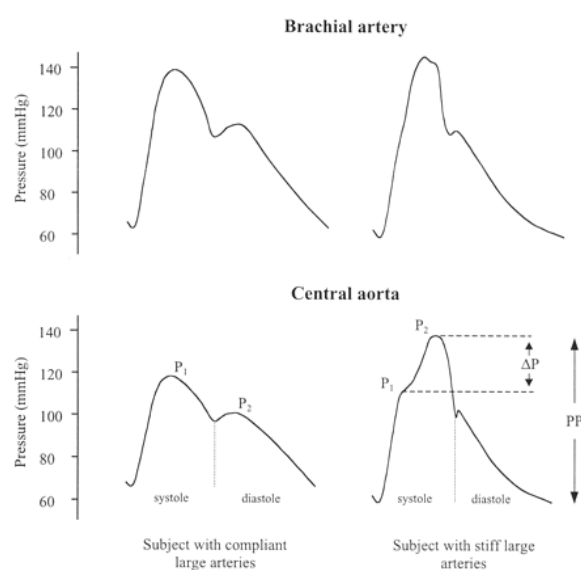


Fig. 5 Representação esquemática da amplificação da pressão de pulso (PP) em artérias centrais complacentes e artérias periféricas rígidas<sup>(25)</sup>.

Num indivíduo saudável e jovem, as artérias centrais são complacentes, e a onda de pulso é amplificada ao longo do trajeto até à periferia. Quando essas artérias se tornam mais rígidas, reflexo do envelhecimento ou pelo efeito deletério dos fatores CV, perdem a sua complacência e o fenómeno de amplificação fica, dessa forma, reduzido. Os dois grupos etários apresentam semelhante PA braquial apesar das significativas diferenças a nível central.

Pelo cálculo do Alx, podemos concluir que este é negativo nos pacientes mais jovens. Contudo, com o envelhecimento ou o aumento do risco CV, uma vez que as artérias centrais vão se tornando mais rígidas, converte-se num valor incrivelmente positivo, representando um aumento substancial na PAs central, com conseqüente desenvolvimento da HVE<sup>(73, 74)</sup>.

### 2.2.2.3 Racio da Viabilidade Subendocárdica

Outro importante indicador de risco CV que pode ser calculado pela análise da onda de pulso e TA é o racio da viabilidade subendocárdica (RVSE)<sup>(75)</sup>.

A partir do tempo de ejeção, a área sobre a parte da curva sistólica - TTI e diastólica - DPTI pode ser calculada. TTI relaciona-se com o trabalho cardíaco e o consumo de oxigénio, conhecido como índice do tempo de tensão. DPTI, também definido como índice de tempo de pressão diastólica, associa-se à pressão e tempo da perfusão coronária, ou seja, à energia fornecida ao coração. O RVSE é, dessa forma, classificado como a razão entre o fornecimento e a necessidade de energia, isto é,  $RVSE = TTI/DPTI$ .

O seu valor normal é elevado, geralmente superior a 1. Contudo, diminui com o aumento da FC e da PAs. Assim, valores <1 são indicativos de lamelas subendocárdicas mal perfundidas<sup>(75)</sup>.

Apesar de existir uma variabilidade considerável entre as medições do RVSE, se valores baixos forem consistentemente obtidos num paciente com DAC conhecida, esses valores podem ser considerados um indicador de potencial agravamento da isquémia subendocárdica. Assim, esta medição não invasiva consegue contribuir para o processo de tomada de decisão sobre intervenções terapêuticas específicas. Além do seu potencial de intervenção preventiva, ao permitir detetar pacientes em risco de desenvolvimento de eventos isquémicos<sup>(1)</sup>.

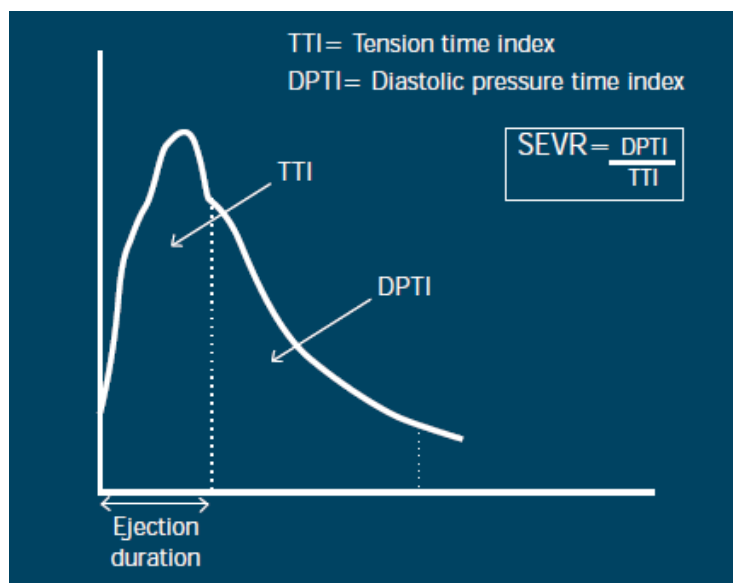


Fig. 6 Racio da viabilidade subendocárdica (RVSE). TTI - índice do tempo de tensão; DPTI - índice do tempo de pressão diastólica<sup>(1)</sup>.

### 2.2.2.4 Velocidade da Onda de Pulso Aórtico

O estudo da rigidez arterial regional centra-se também, em grande parte, na medição da VOP ao longo de um segmento da árvore arterial. Esta pode ser medida em qualquer segmento arterial, sendo a aorta o de maior interesse. A VOP carotídea-femoral é o índice de rigidez arterial mais amplamente usado, uma vez que reflete de forma robusta e fidedigna a rigidez ao nível da aorta. É, por isso, considerada o método gold standard da medição da rigidez arterial<sup>(12)</sup>.

Relaciona-se diretamente com a rigidez e inversamente com a distensibilidade arterial, sendo, por isso, reflexo de lesão vascular<sup>(76)</sup>.

Ao permitir detetar alterações patológicas nos vasos, esta técnica de medição não invasiva constitui um importante meio para monitorizar a progressão da aterosclerose e doença arterial, bem como uma forma de identificar indivíduos com doença CV pré-clínica.

Quanto maior a rigidez arterial, quer associada ao envelhecimento quer por motivos patofisiológicos (fatores de risco ateroscleróticos), menor é a complacência arterial e maior será a VOP incidente e reflexa. Segundo o estudo cardíaco de Framingham, a VOP aórtica é considerada a melhor medição hemodinâmica pulsátil com maior valor preditivo individual de eventos CV. Vários estudos longitudinais ressaltaram a sua importância como forte preditor de futuros eventos CV e de todas as causas de mortalidade de forma independente dos tradicionais fatores de risco, especialmente em indivíduos que apresentam maior risco CV<sup>(49, 77)</sup>.

Também o estudo desenvolvido por Willum-Hansen et al. mostrou que a VOP aórtica consegue melhorar significativamente a estratificação do risco para complicações CV, ultrapassando outros fatores de risco tradicionais como a PAs, PAd, PP, PAM, idade, tabaco e álcool<sup>(14)</sup>.

Atualmente é um exame recomendado nas Guidelines da Sociedade Europeia da Hipertensão e Sociedade Europeia de Cardiologia para a abordagem da HTA.

Pode ser calculada facilmente e com confiabilidade dividindo a distância percorrida pela onda de pulso que separa as duas artérias pelo tempo que esta leva a percorrer esse trajeto. Os sinais contínuos da onda de pulso são gravados com tonómetros de pressão posicionados junto dos pulsos arteriais. As distâncias entre as artérias carótida e femoral são medidas em linha reta na superfície do corpo, se não forem diretamente obtidos através da TA<sup>(78)</sup>.

$$VOP = D/\Delta t \text{ (m/s)}$$

Recentemente um grupo de colaboradores na Europa publicaram os valores de referência para este determinante: 6,2 m/s em jovens com menos de 30 anos e 10,9 m/s nos indivíduos com

70 anos ou mais<sup>(14)</sup>. Os valores normais variam assim entre 6 e 10 m/s, sendo o valor cut off > 10 m/s<sup>(79)</sup>. Valores superiores implicam aumento do risco CV. Contudo, sendo uma variável dependente de vários determinantes (idade, PA) e associada a um risco contínuo e progressivo, a sua medição como possível teste diagnóstico implica a determinação de valores de referência que ainda não se encontram preconizados<sup>(78)</sup>.



## Capítulo III: O Valor da Tonometria de Aplanção na Prática Clínica

### 3.1 Aplicações clínicas da TA e Análise da onda de pulso

A TA com a análise da onda de pulso surge como um importante complemento à medição da PA braquial em vários contextos. Estuda os efeitos hemodinâmicos dos fatores de risco aterosclerótico, desempenhando um importante papel como preditor de eventos e resultados CV e, dessa forma, iniciar e monitorizar o tratamento anti-hipertensivo de forma mais precoce e cuidada<sup>(80)</sup>.

A análise da forma, amplitude e duração da onda fornece importante informação para um melhor diagnóstico e controlo de muitas morbilidades: HTA, DM, DAC, disfunção diastólica e apneia do sono (SAOS)<sup>(80)</sup>.

#### 3.1.1 Análise da Onda de Pulso na HVE

A HVE e a consequente isquémia subendocárdica é uma das principais lesões de órgãos alvo. É um forte indicador de risco de HTA, constituindo, dessa forma, um importante fator de risco independente para diversos eventos CV como: o EAM, doença arterial isquémica, IC, AVC e morte súbita. Como já referido, a rigidez aórtica, através do aumento da VOP, é responsável por consequências graves na função ventricular, mantendo uma estreita relação com a HVE quer em indivíduos normotensos quer em hipertensos.

A HVE pode ser rotineiramente confirmada a partir do ecocardiograma, contudo, este não permite obter a dinâmica arterial que determina o fenómeno. Contudo, pela análise da onda de pulso, através de medições subsequentes do perfil da PP central, Pa, Alx e RSVE consegue-se determinar a severidade da elevação da PAC e, dessa forma, conhecer a progressão deste evento cardiovascular. Consecutivas elevações na Pa e no Alx devem alertar o clínico para possíveis alterações vasculares associadas aos fatores de risco ateroscleróticos. Esta informação é muito útil no controlo de pacientes que estão sobre tratamento anti-hipertensivo com o objetivo de reduzir a progressão do aumento da massa ventricular, detetando a presença da Pa sistólica e posteriormente monitorizar a redução do seu grau.

Evidências atuais revelam que a redução da Pa e Alx são melhores preditores da redução da massa do VE que as medições da PA braquial<sup>(81)</sup>.

### 3.1.2 Análise da Onda de Pulso na SAOS

A SAOS é uma importante entidade da HTA resistente, que pode exercer os seus efeitos deletérios sobre a PAC bem antes de provocar aumento da PAP ou evidenciar manifestações clínicas de outros efeitos CV relacionados, como as arritmias<sup>(82, 83)</sup>.

Noda et al mostrou que pacientes com SAOS apresentavam valores mais elevados de Pa e Alx e a redução destes marcadores, assim como dos valores da PAs central, foi evidente entre os que recebiam tratamento com pressão aérea positiva. Assim, a TA pode ser valiosa na avaliação da resposta ao tratamento<sup>(84)</sup>.

### 3.1.3 Análise da Onda de Pulso na Disfunção Diastólica

Nos pacientes com disfunção diastólica, a PP central, mais do que a Pa e Alx, está fortemente relacionada com o índice de volume auricular esquerdo, considerado um importante marcador das pressões de enchimento crónicas do VE. Assim, uma avaliação da PP central através da TA pode alertar o médico para o risco de DD nos seus pacientes<sup>(85)</sup>.

A onda de pressão central, também pode igualmente identificar a presença e severidade da DAC. Sharman et al mostrou que a PP e PAs central estão significativamente elevadas nestes pacientes. Também naqueles com menos de 60 anos foram notórias as diferenças no Alx e na Pa. De fato, valores cut off do Alx de 17% mostraram uma sensibilidade de 87% e especificidade de 70% para detetar e prever DAC obstrutiva<sup>(86)</sup>.

### 3.1.4 Análise da Onda de Pulso na Diabetes

Nos pacientes com DM, a TA pode evidenciar alterações nas medições da Pac antes destas poderem ser detetadas com as medições da PAP, permitindo incluir mais precocemente vasodilatadores no seu tratamento<sup>(87)</sup>. Por regra, estes pacientes revelam valores mais elevados da PAs e PP central. Também foi evidenciada uma consistente relação entre elevações da Pa e uma maior duração da DM<sup>(88)</sup>.

## Capítulo IV: A Pressão Arterial Central e o Controlo da HTA

A TA é um valioso método adjuvante à medição da pressão braquial no controlo da HTA. Em doentes hipertensos sabe-se que para além do aumento da pressão arterial, a pressão de pulso, o aumento da rigidez aórtica e a reflexão precoce das ondas periféricas constituem indicadores preditivos independentes de aumento de risco CV com potencial alvo terapêutico<sup>(89)</sup>.

Estudos recentes sugerem que as três principais classes diferentes de anti-hipertensivos, não obstante a conseguirem níveis idênticos níveis de controlo da PA casual, afetam independentemente desta, e de forma diversa entre si, a dinâmica e a estrutura vascular com diferente impacto sobre a PA central e diferentes resultados, a nível da rigidez e pressão central<sup>(42)</sup>.

Os vasodilatadores e os beta-bloqueantes (BB) são os fármacos mais usados no tratamento da HTA e da IC. Reduzem principalmente a resistência periférica total de forma muito eficaz, como é demonstrado pela sua eficácia na diminuição dos componentes estáticos da PA (PAM e PAd). Contudo, estes componentes relacionam-se mais com a resistência periférica do que os componentes pulsáteis da PA (PAs e PP), que mantêm uma estreita relação com a dinâmica do VE e a complacência/rigidez das artérias centrais. Até recentemente a resistência periférica total elevada era, assim, considerada a principal causa hemodinâmica da HTA. Essa poderá ser a razão para que a PAd seja mais facilmente controlada que a PAs e que por isso, na tentativa de a otimizar, acaba-se por intensificar a terapêutica e aumentando de mais a vasodilatação periférica. Alcança-se, dessa forma, uma diminuição da PAd mais do que desejável, comprometendo a pressão de perfusão de órgãos vitais. Apesar de não estar completamente provado, este fenómeno pode ter consequências deletérias principalmente no contexto de HSI. Esta é definida como PAs>140 mmHg e PAd<90 mmHg, é a forma mais prevalente de hipertensão no idoso. Desenvolve-se pela perda da distensibilidade e elasticidade das grandes artérias, especialmente da aorta, devido ao aumento da rigidez arterial com a idade a esse nível. Mais de 75% dos indivíduos com HTA têm mais de 50 anos e a maioria destes apresenta HSI, demonstrando que uma PP ampla é altamente prevalente na população idosa hipertensa<sup>(90)</sup>.

Sendo um dos principais fatores de risco CV, a rigidez aórtica surge como um importante alvo da terapêutica anti hipertensiva, com valor preditivo adicional aos fatores de risco clássicos, independente de qualquer componente da PA<sup>(14)</sup>. Os efeitos dos anti hipertensivos na rigidez

arterial podem ser diretos, pelo relaxamento do músculo liso vascular, e indiretos, através da diminuição da onda reflexa, alcançada pela dilatação das artérias musculares<sup>(91)</sup>.

A relação entre a rigidez arterial, especialmente ao nível aórtica, e a PP é bastante consistente. Essa relação baseia-se no tempo e na amplitude da onda de pressão reflexa e/ou na função de Windkessel. Muitos são os estudos que referem que a PP nas artérias centrais, marcador indireto da rigidez arterial, depende de entre outros fatores, da intensidade e tempo da reflexão das ondas arteriais periféricas e da duração da ejeção ventricular. Sendo, por isso, também, um importante alvo terapêutico<sup>(36)</sup>. A redução específica das ondas arteriais refletidas, pode conduzir especificamente a diminuição da PAs e PP central sem modificação importante das pressões periféricas<sup>(8)</sup>. Além do tratamento anti-hipertensivo que visa a redução da rigidez arterial, também é possível reduzir a PP seletivamente, tendo como alvo a redução do Alx, através da diminuição da velocidade e amplitude da onda de pulso e da onda reflexa. Através da análise da onda de pulso, mostrou-se que o aumento relacionado com a idade na PP central é mais representativo da elevação da pressão de aumento, sendo esta responsável por 40% da PP central em idosos com hipertensão sistólica isolada<sup>(1)</sup>.

Desta forma, a avaliação da pressão central e seus componentes, devem complementar o uso do esfigmomanômetro nas medições de rotina da PA, melhorando a acuidade dessas medições e permitindo ao médico conhecer a principal causa e as progressivas consequências da HTA. Também, assim, o tratamento anti-hipertensivo pode ser mais apropriado e direcionado ao fenômeno fisiológico/hemodinâmico específico, permitindo um melhor controle da HTA. Por isso, a nova abordagem anti hipertensiva deve ter menor efeito sobre a resistência periférica, passando a ter como principais alvos a VOP, o Alx, a PAs e a PP central.

#### 4.1 Vasodilatadores Arteriais e Beta Bloqueantes

Os vasodilatadores arteriais - InECAS, ARAS, bloqueadores de cálcio, nitratos e óxido nítrico - desempenham um papel mais preponderante sobre as artérias musculares, relaxando as células de músculo liso e dessa forma diminuindo a VOP, a amplitude e duração da onda refletida. Reduzem a PAs, a PP central e a pós carga ventricular mais do que os componentes de PA braquial. Estes efeitos benéficos na pressão arterial central podem ocorrer acompanhados ou não de uma redução da pressão arterial braquial, podendo explicar o efeito aparente “independente da pressão” de fármacos como os InECAS e ARAS.

Estudos sugerem que os InECA/ARAs também exibem um efeito mais favorável sobre a distensibilidade aórtica e conseqüentemente sobre a PAc independentemente dos valores da PAp. De fato, em doentes hipertensos tratados com InECA/ARAs observaram-se índices de menor rigidez aórtica (valores mais baixos da VOP aórtica) e a presença de menor PP a nível

central para idêntica redução da PA braquial, determinando um perfil mais favorável de amplificação central-periférica da PP. São, assim, capazes de diminuir preferencialmente a PA central em detrimento da PA periférica<sup>(92)</sup>.

Uma redução aguda do Alx pode ser alcançado pelo uso de fármacos que dilatam as artérias musculares ativamente e que exercem um efeito mais passivo nas artérias elásticas. Assim, diminuem a rigidez arterial e a VOP, atrasam a chegada da onda reflexa ao coração enquanto diminuem a amplitude e a duração da fase sistólica. Estas alterações nas características da onda reflexa têm, desta forma, um importante impacto na regressão da HVE<sup>(89)</sup>. O tratamento com InECA/ARAs, ao associar-se à redução da intensidade das ondas refletidas, consegue alcançar eficazmente este objetivo, mostrando ser superior que os BB, apesar das duas classes terem um impacto muito semelhante na PAp<sup>(92)</sup>.

Os anti-hipertensivos que dilatam preferencialmente as pequenas artérias musculares periféricas, reduzem mais marcadamente a intensidade das ondas arteriais refletidas e a PA nas artérias centrais. Uma vez que o leito das pequenas artérias periféricas é um local preferencial de síntese da angiotensina II, os inibidores do sistema renina angiotensina (ISRA) - InECAS/ARAS parecem nesta questão, também estarem particularmente bem posicionados<sup>(6, 30)</sup>. Outros mecanismos observados, além da redução da intensidade das ondas refletidas da periferia vascular, podem explicar a diminuição do Alx:

1. redução da VOP (i.e. da rigidez aórtica),
2. redução da duração da ejeção ventricular.

A maior redução do Alx obtida com os InECA/ARAs sugere que a redução da PP central obtida com estes fármacos poderá dever-se a uma particular diminuição da intensidade das ondas arteriais refletidas. Contudo, é provável que os seus efeitos mais favoráveis sejam de fato, sobre a rigidez aórtica e duração da ejeção ventricular que contribuem determinadamente para a redução das pressões a nível central<sup>(92)</sup>. Verificou-se que os InECA/ARAs comparativamente aos BB reduziram significativamente a VOP e a duração da ejeção ventricular. Ou seja, a redução do Alx poderá dever-se não só a um componente estrutural vascular (maior redução da rigidez aórtica) mas também à diferente influência sobre a duração da ejeção ventricular e VOP, que no caso particular dos BB, diminui a inconveniente projeção das ondas refletidas na sístole, mas sem a atenuação do Alx.

Os bloqueadores dos canais de cálcio do tipo dihidropiridinas reduzem a VOP e a onda reflexa, ocupando, em relação a eficácia no tratamento, uma posição intermédia entre os IECAS/ARAS e os BB.

Entre os BB, os que apresentam maior cardioseletividade e capacidades vasodilatadoras, como o nebivolol, carvedilol, labetalol e celiprolol, ainda que não consistentemente, apresentam maior capacidade de reduzir a PAc ao atuarem ao nível da VOP e da onda reflexa. De fato, vários estudos destacaram a eficácia, particularmente do nebivolol, na redução da PAs, PAD e PP central, bem como no espessamento da parede do VE. Contudo, o propranolol, metoprolol e atenolol, não alcançaram os mesmos resultados<sup>(14)</sup>. Talvez pelos seus efeitos ionotrópico e cronotrópico negativos, não melhoram significativamente o Alx na medida em que, causam bradicardia e prolongam o tempo de ejeção ventricular. E mais, por não exercerem efeito direto sobre a complacência vascular e provocarem vasoconstrição nalguns leitos vasculares podem ainda acentuar o impacto da onda reflexa<sup>(92)</sup>. Outras meta-análises recentes como o ASCOT e LIFE<sup>(7)</sup>, também defendem que os beta-bloqueantes como o atenolol exercem diferentes efeitos sobre a PA central e braquial, sendo inferiores face a outras classes de agentes anti hipertensivos na predição de eventos CV e na redução da PAc. Esta particularidade reforça a hipótese de que os fármacos de atuação central são mais eficazes no controlo da HTA.

Assim, para idêntica redução da PAp, os ISRA (InECA/ARAs) reduzem mais intensamente que os BB, quer a rigidez aórtica, quer a pressão central, aparentemente repondo a “normal” amplificação da PP central-periférica.

Em relação aos nitratos - doadores de No, conseguem abolir consistentemente o aumento sobre a PAs central. Este efeito não se deve apenas à redução da rigidez vascular total ou da VOP, mas também à redução no tamanho da componente da onda reflexa proveniente das artérias periféricas com maior diâmetro que as arteríolas<sup>(1)</sup>. O trinitrato de glicerina destaca-se pelo seu efeito vasodilatador seletivo sobre as artérias musculares, obtendo uma redução da PP central, através da redução da Pa, com pouco efeito sobre a PAM e PAD. Desta forma, são particularmente importantes no contexto de HSI<sup>(90)</sup>.

Os diuréticos, particularmente os tiazídicos, não produzem alterações significativas sobre a onda de pulso, uma vez que a sua ação consiste essencialmente na redução do volume sanguíneo e do débito cardíaco e a longo prazo na redução moderada da resistência periférica. Logo, por regra, não exercem efeito significativo sobre a VOP nem sobre a onda reflexa<sup>(90)</sup>.

Apesar de se terem desenvolvido fármacos para atuarem diretamente sobre as artérias elásticas diminuindo a rigidez aórtica, nenhum está disponível para uso clínico.

As diferenças dos efeitos dos vasodilatadores na diminuição da PAc versus PAp, sugere fortemente que o benefício cardíaco destes fármacos tem sido subestimado em estudos que apenas usam as medições de PA braquial, descorando a determinação da PAc. Por isso, para alcançar um tratamento ótimo na redução da PA e das suas complicações, deverá ser tida em

conta a rigidez arterial, a Pa aórtica, a onda reflexa e a energia despendida pelo VE, tendo como objetivo reduzir ao máximo estes parâmetros<sup>(89)</sup>.

O estudo realizado por Sharman et al comparou dois grupos, um, controlado pela medição da PA braquial e outro, com as medições da pressão central realizadas pela TA radial. Mostrou que o tratamento anti hipertensivo quando guiado pelas medições da Pac permitia um controlo da HTA mais eficaz, conseguindo nesse grupo reduzir a medicação ao fim de três meses, com conseqüente melhoria da qualidade de vida, apesar do mesmo nível de PA braquial nos dois grupos. Também revelou que o grupo controlado pelas medições da Pac apresentavam maior regressão da massa do VE e tendência para reduzir o índice de HVE.

O estudo demonstra pela primeira vez que se a Pac for incluída nas medições clínicas e for igualmente usada como guia para a titulação da terapêutica, é possível obter semelhantes valores alvo na PA braquial com uma dose diária menor. Surge assim, como uma forte evidencia para introduzir a medição da Pac pela TA radial na prática clinica para um melhor controlo da HTA<sup>(93)</sup>.



## Capítulo V: Limitações da Tonometria de Aplanção e Análise da Onda de Pulso

Muitos estudos defendem que o valor da PAC parece ser mais relevante entre os indivíduos mais jovens, em que a diferença entre a PA central e periférica é mais marcada, devido ao fenómeno de amplificação. No entanto, a prevalência da HTA é maior em indivíduos com mais de 50 anos e é este o alvo populacional que mais beneficiará do estudo da pressão central. Apesar desta aparente limitação, evidências atuais revelam que uma diferença de aproximadamente 11 mmHg entre a pressão central e periférica tem sido observada de forma consistente até aos 80 anos, reforçando, assim, a importância da medição da PAC também nesta faixa etária.

A PAs central aumenta com a idade e é mais elevada nos homens até aos 60 anos, já a PP central é mais elevada nas mulheres depois dos 50 anos. Quanto à Pa e ao Alx, estes aumentam com a idade nos dois sexos, contudo ao contrário da pressão sistólica, as mulheres apresentam valores mais elevados. Neste contexto, alguns estudos definiram valores de referência para estes parâmetros estudados. Sendo assim, para uma população saudável, aconselha-se iniciar tratamento anti-hipertensivo nos pacientes com mais de 40 anos quando a PAs central >121 mmHg (em ambos os sexos), e PP central >50 mmHg (mulheres) e 45 mmHg (homens)<sup>(80)</sup>. O estudo de Cheng et al. definiu o valor da PAC > 130/90 mmHg como possível valor de diagnóstico precoce de lesão de órgãos alvo<sup>(14)</sup>. Contudo, falta de valores de referência em relação a idade, sexo e etnia, bem como em relação aos valores alvo que devem ser obtidos PAC<sup>(14)</sup>.

As guidelines da sociedade europeia de hipertensão e da sociedade europeia de cardiologia para o controlo da HTA defendem que apesar das medições da PAC terem interesse para elucidar os mecanismos relacionados com a patofisiologia, farmacologia e terapêutica, mais investigações terão de ser desenvolvidas antes deste parâmetro ser recomendado na prática clínica. De fato, para a TA radial, tal como qualquer outra medição de pressão arterial, é necessário criar protocolos e promover uma adesão estrita aos mesmos de forma a garantir que a obtenção da informação seja a mais correta possível.

Atualmente poucos profissionais de saúde conhecem o potencial valor da PAC e estão pouco elucidados sobre estas tecnologias, e a sua formação para o uso adequado da TA poderá também constituir uma limitação à sua introdução na prática clínica diária.

O uso da função de transferência generalizada na TA radial também tem sido alvo de alguma controversa face a sua acuidade, contudo, os erros associados ao seu uso são inferiores aos do

esfigmomanómetro na medição da PA braquial. Dessa forma, a informação obtida com esta função é clinicamente correta<sup>(80)</sup>. Assim, vários problemas metodológicos relacionados com o uso da TA permanecem ainda por ser resolvidos antes da PAc ser totalmente integrada na decisão clínica diagnóstica e terapêutica.

Uma questão ainda por responder é se de fato a hemodinâmica central permite obter informação mais fidedigna sobre o prognóstico na progressão da lesão de órgãos alvo face a PAp convencionalmente medida. Também neste domínio existe grande controvérsia e mais estudos longitudinais deverão ser realizados<sup>(56)</sup>.

Igualmente importante é definir o grupo de pacientes que mais beneficiará da medição da PAc. Alguns estudos sugerem que pacientes com grau I e II de HTA e com risco CV baixo ou moderado poderão ser os que mais beneficiam desse controlo hemodinâmico.

Apesar destas limitações e mesmo não tendo sido ainda reconhecida pelas guidelines internacionais como uma avaliação clínica de rotina, a PAc tem um benefício indiscutível, na medida em que valores anormalmente elevados alertam o médico precocemente para o potencial risco de lesão subclínica de órgãos alvo, antes das manifestações nas medições da PA braquial, permitindo iniciar ou ajustar o tratamento anti-hipertensivo nesses pacientes<sup>(42)</sup>.

## Conclusões e Perspetivas Futuras

A medição da PA é uma fonte de informação médica vital, constitui, por isso, um elemento chave no diagnóstico de HTA, considerado o principal fator de risco das doenças CV, que requer um especial cuidado e um controlo regular.

Um dos maiores desafios médicos para tratar doentes com risco CV é conseguir estabelecer um diagnóstico precoce de forma a permitir uma ação preventiva, fundamental na limitação da progressão da doença CV. Já nos casos de doença estabelecida, existem vantagens na possibilidade de melhorar o tratamento apropriadamente direcionado às alterações patofisiológicas vasculares associadas. A PAC surge nestes dois aspectos como uma ferramenta de diagnóstico e terapêutica com grande potencial.

Também a rigidez arterial tem despertado grande interesse na comunidade científica pelo seu papel na patogénese das doenças CV. É atualmente considerada um fator de risco CV bem estabelecido e um importante índice do risco de lesão de órgãos alvo e com valor preditivo adicional e independente na população hipertensa. O aumento da rigidez arterial pode ser um importante preditor de HTA e marcador de risco de aterosclerose sendo, por isso, reconhecida pelas guidelines europeias de cardiologia e hipertensão.

Os parâmetros de medição da rigidez arterial mais amplamente usados são a VOP e o Alx. Ao reduzir a elasticidade e a complacência das artérias elásticas, a rigidez arterial impede o efeito de Windkessel e provoca um aumento destes marcadores com consequências hemodinâmicas adversas. Desta forma, com a sua elevação, a velocidade da onda reflexa aumenta e atinge o coração mais precocemente, durante a sístole. Sobrepõe-se ao pico sistólico inicial aumentando o Alx, a PAs e PP central, levando ao prolongamento da pós carga ventricular e à HVE, que por si só é um potente preditor de mortalidade CV. Ao reduzir a PAD, diminui também, a perfusão das coronárias e predispõe à isquémia miocárdica.

A rigidez arterial e os valores da pressão central (PAs, PP) estão mais fortemente relacionados com a hipertrofia vascular e a extensão da aterosclerose carotídea que a PAp. Vários estudos defendem que o valor da PP central é um melhor preditor de eventos CV. O aparecimento de novos marcadores de rigidez arterial, como o Alx e VOP complementam cada vez mais o estudo da hemodinâmica central.

A VOP carotídea-femoral é considerada o gold-standard da rigidez arterial, enquanto o Alx e a PAC constituem importantes marcadores indiretos da rigidez aórtica e da onda reflexa. São dependentes da velocidade e da amplitude da onda reflexa, do ponto de reflexão e da duração e padrão da ejeção ventricular, tendo em conta a FC e a contractilidade ventricular. Todos são considerados importantes preditores de eventos CV.

Estão disponíveis atualmente técnicas não invasivas e de aplicabilidade prática capazes de estimar com grande acuidade a rigidez, pressão arterial central e os índices da onda reflexa. A TA destaca-se neste campo, ao permitir obter não só a PAC, mas também visualizar a onda de pulso central na sua totalidade. Apesar de algumas limitações metodológicas, como o uso de uma função de transferência generalizada, bem como a falta de valores de referência padronizados, a maioria dos estudos revela uma boa reprodutibilidade, destacando a acuidade e eficácia da mesma. Defende-se que a TA é particularmente benéfica entre os pacientes que apresentam risco CV médio-moderado e HTA de grau I-II.

As avaliações da VOP, Alx, PAs e PP central permitem identificar pacientes com maior risco CV, tendo a capacidade de detetar precocemente os efeitos dos fatores de risco CV sobre a pressão e rigidez central, antes das medições da PA braquial. Consequentemente, vários distúrbios médicos com potencial de desenvolver complicações CV são uma grande oportunidade para o uso da TA. A HTA, DAC, HVE, DM e a IC são alguns exemplos flagrantes. De fato esta técnica permite trazer importante informação clínica adicional face às práticas clínicas amplamente implantadas na rotina médica, como a medição da FC, PAp ou o uso de ecocardiograma ou de monitorização hemodinâmica invasiva.

Desta forma, a TA e a análise da onda de pulso podem ser muito úteis no diagnóstico precoce e no controlo destas morbilidades. Surgem também como importantes meios de avaliação do RVSE e da monitorização a regressão da HVE, permitindo assim, um melhor controlo dos pacientes em risco de agravamento da isquémia e evento CV com necessidade de iniciar ou ajustar o tratamento anti-hipertensivo.

Contudo, e apesar da PAC poder ter melhor valor prognóstico, por refletir de forma mais direta a verdadeira carga imposta ao coração e às artérias coronárias e cerebrais, do que as medições da PAp e estar, assim, mais relacionada com a lesão de órgãos alvo e as doenças CV, será necessário desenvolver mais estudos para que esta hipótese possa ser confirmada. O uso cada vez mais disseminado de aparelhos como a TA que avaliam de forma não invasiva estes parâmetros centrais terá, neste aspeto também uma importante função.

Apesar dos valores de referência para a TA radial não estarem bem definidos, a variação relacionada com a idade e o sexo desses valores é conhecida. Vários estudos defendem que valores de Pac > 130/90 mmHg ou de PP central > 55 mmHg associam-se a um maior risco de eventos CV e de mortalidade.

Face ao tratamento anti-hipertensivo, a sua eficácia varia em relação aos efeitos que exercem na pressão arterial central e na rigidez arterial, apresentando os BB uma particular heterogeneidade. De fato, os que apresentam maior cardio seletividade e efeitos vasodilatadores mostraram-se mais eficazes. Contudo, e particularmente, o atenolol, exerce diferentes efeitos na PA central e periférica, com menor efeito na redução da PAC e

consequentemente com menor valor preditivo de eventos CV. Esta particularidade veio reforçar a hipótese de que os fármacos de atuação central são mais eficazes no controle da HTA.

Entre as diversas classes de anti-hipertensivos os ISRA (InECAS/ARAS) mostraram ser sistematicamente os mais eficazes em reduzir a rigidez e a pressão arterial central. Induzem a vasodilatação, regridem a hipertrofia vascular e aumentam a complacência arterial, com consequente diminuição da VOP e da onda reflexa (Alx). O seu efeito mais benéfico deve-se, contudo, à redução da rigidez aórtica e duração da ejeção ventricular que contribuem determinantemente para a redução da pressão a nível central.

Entre os nitratos, o trinitrato de glicerina mostrou reduzir eficientemente a PP central através da redução da Pa, pelo seu efeito vasodilatador seletivo sobre as artérias musculares e efeito mínimo na PAd e PAM. São, desta forma, particularmente importantes no contexto de HSI.

A TA tornou também possível uma melhor avaliação em relação à eficácia do tratamento anti-hipertensivo, ao conseguir definir com mais rigor o momento em que deve ser iniciado esse tratamento, bem como monitorizá-lo com maior acuidade. O estudo de Sharman et al mostrou que o tratamento anti hipertensivo quando guiado pelas medições da Pac permitiu um controlo da HTA mais eficaz e uma maior regressão da massa do VE. O estudo demonstra pela primeira vez que se a pressão central aórtica for incluída nas medições clínicas e for igualmente usada como guia para a titulação da terapêutica, é possível obter semelhantes valores alvo na PA braquial com uma dose terapêutica diária menor. Surge assim, como uma forte evidência para introduzir a medição da pressão central pela TA radial na prática clínica para um melhor controlo da HTA.

Desta forma, para alcançar um tratamento ótimo na redução da pressão arterial e das suas complicações, deverá ser tida em conta a rigidez arterial, a Pac, a onda reflexa e a energia dispendida pelo VE, tendo como objetivo reduzir ao máximo estes parâmetros.

É, assim, provável que o tratamento baseado em decisões sobre a PAc tenha melhores implicações nos diagnósticos futuros de HTA, que seja um melhor preditor de risco CV e que fármacos com efeito predominantemente vasodilatador sejam uma estratégia terapêutica mais eficaz na redução do risco CV.

Contudo, ainda existe uma grande controversa neste aspeto, ainda não estando totalmente esclarecido, se o uso de fármacos com este objetivo irá de fato, traduzir-se na obtenção de melhores resultados clínicos. Esta avaliação é por vezes difícil, pois a maioria dos anti-hipertensivos atuam nos dois níveis, central e periférico, tornando-se problemático determinar inequivocamente se os resultados alcançados estão relacionados apenas com a

redução da pressão central, periférica ou a uma combinação das duas. De forma a esclarecer esta questão, serão necessários mais estudos de controlo que visam comparar os benefícios clínicos CV, através do uso de anti-hipertensivos com diferentes efeitos a nível da PAC.

Com esta revisão bibliográfica é possível reconhecer a necessidade de introduzir métodos como a TA na prática clínica pela sua vasta aplicabilidade prática ao permitir uma avaliação hemodinâmica central completa e não invasiva, através do estudo de índices como o Alx, VOP, RSVE e os valores de PAC, que de outra forma, não se encontram disponíveis com o uso de métodos de avaliação convencionais, bem como pela melhor monitorização e controlo do tratamento anti-hipertensivo. A TA é, deste modo, considerada um importante adjuvante à medição da PA braquial, tendo, assim, indicação para complementar o estudo CV das avaliações convencionais e, assim, ser integrada na prática clínica diária, como ferramenta de diagnóstico e tratamento médico.

A título pessoal este trabalho permitiu-me explorar novas metodologias que visam um melhor estudo da hemodinâmica central e que desempenham, assim, um papel preventivo tão importante no diagnóstico e controlo da doença CV e na HTA. Apesar de ser um tema controverso, ainda em desenvolvimento, penso ser fundamental, que os profissionais de saúde se familiarizem e se mostrem empenhados em mudar mentalidades, acompanhando o desenvolvimento médico e científico em prol da implementação da TA e da análise da onda de pulso como prática clínica complementar à medição da PA braquial e com grande capacidade de melhorar a saúde e a qualidade de vida dos seus pacientes.

## Referências Bibliográficas

1. Skinner S. A Clinical Guide: Pulse wave analysis.
2. European Heart Network and European Society of Cardiology. European cardiovascular statistics 2012 2012. Available from: <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>.
3. C.J. O'Donnell RE. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study. *Revista Española de Cardiologia*. 2008;61:299-310.
4. National Heart Lung University and Blood Institute Boston. Framingham Heart Study 2014. Available from: <http://www.framinghamheartstudy.org/>.
5. Organization WH. The global burden of disease: 2004 update 2004.
6. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007;50(1):197-203.
7. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1719-25.
8. Brown DW, Giles WH, Croft JB. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension. *Am Heart J*. 2000;140(6):848-56.
9. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME, Coordinators RP, Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension*. 2001;38(4):922-6.
10. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME, Investigators RP. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):92-9.
11. Rodgers A, Ezzati M, Vander Hoorn S, Lopez AD, Lin RB, Murray CJ, et al. Distribution of major health risks: findings from the Global Burden of Disease study. *PLoS Med*. 2004;1(1):e27.
12. Pereira HCBM. Methods and instrumentation for non-invasive assessment of the cardiovascular condition. Faculty of Sciences and Technology: University of Coimbra; 2014.
13. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1865-71.
14. Trudeau L. Central blood pressure as an index of antihypertensive control: determinants and potential value. *Can J Cardiol*. 2014;30(5 Suppl):S23-8.
15. Sharman JE. Is there a clinical role of light exercise central blood pressure? *Am J Hypertens*. 2008;21(4):371.
16. Luft FC. Molecular mechanisms of arterial stiffness: new insights. *J Am Soc Hypertens*. 2012;6(6):436-8.
17. Hope SA, Hughes AD. Drug effects on the mechanical properties of large arteries in humans. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(7):688-93.
18. Paul GUSBETH-TATOMIR M PAC, MD, PhD, FRCP. What is new in arterial stiffness clinical research? *Mædica - a Journal of Clinical Medicine*. 2009.
19. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation*. 2002;105(2):213-7.
20. Gkaliagkousi E, Douma S. The pathogenesis of arterial stiffness and its prognostic value in essential hypertension and cardiovascular diseases. *Hippokratia*. 2009;13(2):70-5.
21. Schmitt M, Avolio A, Qasem A, McEniery CM, Butlin M, Wilkinson IB, et al. Basal NO locally modulates human iliac artery function in vivo. *Hypertension*. 2005;46(1):227-31.

22. Kals J, Kampus P, Kals M, Pulges A, Teesalu R, Zilmer M. Effects of stimulation of nitric oxide synthesis on large artery stiffness in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*. 2006;185(2):368-74.
23. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657-63.
24. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1753-60.
25. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;105(5):546-9.
26. HFGaNR W. Physiology of the endothelium. *British Journal of Anaesthesia*. 2004;93:105-13.
27. Stepien JM, Prideaux RM, Willoughby SR, Chirkov YY, Horowitz JD. Pilot study examining the effect of cholesterol lowering on platelet nitric oxide responsiveness and arterial stiffness in subjects with isolated mild hypercholesterolaemia. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2003;30(7):507-12.
28. Hamilton PK, Lockhart CJ, Quinn CE, McVeigh GE. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2007;113(4):157-70.
29. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(4):554-66.
30. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension*. 2007;50(1):154-60.
31. Hirata K, Kawakami M, O'Rourke MF. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a review of blood pressure interpretation 100 years after Korotkov. *Circ J*. 2006;70(10):1231-9.
32. Wang JJ, Parker KH. Wave propagation in a model of the arterial circulation. *J Biomech*. 2004;37(4):457-70.
33. Vermeersch S. *Applied arterial mechanics: from theory to clinical practice*: Ghent University; 2009.
34. Avolio AP, Butlin M, Walsh A. Arterial blood pressure measurement and pulse wave analysis--their role in enhancing cardiovascular assessment. *Physiol Meas*. 2010;31(1):R1-47.
35. Rocha E. [Pulse wave velocity: a marker of arterial stiffness and its applicability in clinical practice]. *Rev Port Cardiol*. 2011;30(9):699-702.
36. Boutouyrie P. New techniques for assessing arterial stiffness. *Diabetes Metab*. 2008;34 Suppl 1:S21-6.
37. Kinlay S, Creager MA, Fukumoto M, Hikita H, Fang JC, Selwyn AP, et al. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. *Hypertension*. 2001;38(5):1049-53.
38. Nichols WW, O'Rourke MF. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretic, Experimental and Clinical Principles*: London: Edward Arnold; 2005.
39. Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, Iudicello R, Camarda N, Imbalzano E, et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(3):250-7.
40. Shirwany NA, Zou MH. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacol Sin*. 2010;31(10):1267-76.
41. Livingstone C. *Cardiovascular monitoring, anesthesia management monitoring: Arterial pressure waveforms 2000*. Available from: [http://web.squ.edu.om/med-Lib/MED\\_CD/E\\_CDs/anesthesia/site/content/v03/030267r00.HTM](http://web.squ.edu.om/med-Lib/MED_CD/E_CDs/anesthesia/site/content/v03/030267r00.HTM).
42. Sharman JE, Laurent S. Central blood pressure in the management of hypertension: soon reaching the goal? *J Hum Hypertens*. 2013;27(7):405-11.

43. Mitchell GF. Arterial Stiffness and Wave Reflection: Biomarkers of Cardiovascular Risk. *Artery Res.* 2009;3(2):56-64.
44. Santos P. Photoplethysmographic logger with contact force and hydrostatic pressure monitoring: University of Coimbra; 2012.
45. Kroeker EJ, Wood EH. Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man. *Circ Res.* 1955;3(6):623-32.
46. O'Rourke MF. Pulsatile arterial haemodynamics in hypertension. *Aust N Z J Med.* 1976;6 suppl 2:40-8.
47. Laurent S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients. *Hypertension.* 1995;26(2):355-62.
48. Payne RA, Wilkinson IB, Webb DJ. Arterial stiffness and hypertension: emerging concepts. *Hypertension.* 2010;55(1):9-14.
49. 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.
50. Sato E, Fekete GT, Appelbaum EY, Menke MN, Trempe CL, McMeel JW. Association between systemic arterial stiffness and age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244(8):963-71.
51. Cohen DL, Townsend RR. Central blood pressure and chronic kidney disease progression. *Int J Nephrol.* 2011;2011:407801.
52. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation.* 1999;100(13):1387-93.
53. Saba PS, Roman MJ, Pini R, Spitzer M, Ganau A, Devereux RB. Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(7):1873-80.
54. Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Pini R, Pickering TG, Devereux RB. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. *Hypertension.* 2000;36(4):489-94.
55. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension.* 2002;39(3):735-8.
56. Redon BMGGJ. Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension: CRC Press; 2014.
57. Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC 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). *Blood Press.* 2007;16(3):135-232.
58. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25(6):1105-87.
59. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *J Hypertens.* 2005;23(9):1661-6.
60. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension.* 2004;43(1):10-7.
61. Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation.* 1993;88(5 Pt 1):2460-70.
62. Myllylä HSaR. Noninvasive blood pressure measurement methods. *Molecular and quantum acoustics.* 2006;27:239-64.

63. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension*. 1994;23(3):395-401.
64. Kim DH, Braam B. Assessment of arterial stiffness using applanation tonometry. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013;91(12):999-1008.
65. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
66. Van Bortel LM, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek JJ, Vanmolkot FH, Staessen JA, Kragten JA, et al. Non-invasive assessment of local arterial pulse pressure: comparison of applanation tonometry and echo-tracking. *J Hypertens*. 2001;19(6):1037-44.
67. Chen CH, Ting CT, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension*. 1996;27(2):168-75.
68. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*. 2001;38(4):932-7.
69. Papaioannou TG, Protogerou AD, Stamatelopoulos KS, Vavuranakis M, Stefanadis C. Non-invasive methods and techniques for central blood pressure estimation: procedures, validation, reproducibility and limitations. *Curr Pharm Des*. 2009;15(3):245-53.
70. Chen CH, Nevo E, Fetics B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation*. 1997;95(7):1827-36.
71. Verbeke F, Segers P, Heireman S, Vanholder R, Verdonck P, Van Bortel LM. Noninvasive assessment of local pulse pressure: importance of brachial-to-radial pressure amplification. *Hypertension*. 2005;46(1):244-8.
72. Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension*. 2001;38(4):914-21.
73. Bogren HG, Mohiaddin RH, Klipstein RK, Firmin DN, Underwood RS, Rees SR, et al. The function of the aorta in ischemic heart disease: a magnetic resonance and angiographic study of aortic compliance and blood flow patterns. *Am Heart J*. 1989;118(2):234-47.
74. Ohtsuka S, Kakiyama M, Watanabe H, Sugishita Y. Chronically decreased aortic distensibility causes deterioration of coronary perfusion during increased left ventricular contraction. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(5):1406-14.
75. Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, Hoffman JI. Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circ Res*. 1972;30(1):67-81.
76. Pierce GL, Zhu H, Darracott K, Edet I, Bhagatwala J, Huang Y, et al. Arterial stiffness and pulse-pressure amplification in overweight/obese African-American adolescents: relation with higher systolic and pulse pressure. *Am J Hypertens*. 2013;26(1):20-6.
77. 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(13):1318-27.
78. Covic A, Siriopol D. Pulse wave velocity ratio: the new "gold standard" for measuring arterial stiffness. *Hypertension*. 2015;65(2):289-90.
79. Collaboration. TRVfAS. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values. *Europe Heart Journal*. 2010;31:2338-50.
80. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc*. 2010;85(5):460-72.

81. Hashimoto J, Imai Y, O'Rourke MF. Indices of pulse wave analysis are better predictors of left ventricular mass reduction than cuff pressure. *Am J Hypertens*. 2007;20(4):378-84.
82. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007;131(5):1379-86.
83. Jelic S, Bartels MN, Mateika JH, Ngai P, DeMeersman RE, Basner RC. Arterial stiffness increases during obstructive sleep apneas. *Sleep*. 2002;25(8):850-5.
84. Noda A, Nakata S, Fukatsu H, Yasuda Y, Miyao E, Miyata S, et al. Aortic pressure augmentation as a marker of cardiovascular risk in obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res*. 2008;31(6):1109-14.
85. Abhayaratna WP, Barnes ME, O'Rourke MF, Gersh BJ, Seward JB, Miyasaka Y, et al. Relation of arterial stiffness to left ventricular diastolic function and cardiovascular risk prediction in patients  $\geq 65$  years of age. *Am J Cardiol*. 2006;98(10):1387-92.
86. Covic A, Haydar AA, Bhamra-Ariza P, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J Nephrol*. 2005;18(4):388-96.
87. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension*. 2004;43(2):176-81.
88. Westerbacka J, Leinonen E, Salonen JT, Salonen R, Hiukka A, Yki-Jarvinen H, et al. Increased augmentation of central blood pressure is associated with increases in carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2005;48(8):1654-62.
89. Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens*. 2005;18(1 Pt 2):3S-10S.
90. Fok H, Cruickshank JK. Future Treatment of Hypertension: Shifting the Focus from Blood Pressure Lowering to Arterial Stiffness Modulation? *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(8):67.
91. Mahmud A, Feely J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2003;1(1):65-78.
92. Jorge Polónia, Loide Barbosa, José A. Silva, João Maldonado. Avaliação da Pressão Arterial Periférica e Central, das Ondas Reflectidas e da Distensibilidade Aórtica em Doentes Hipertensos Tratados com Três Classes Diversas de Anti-Hipertensores. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2003;22:1485-92.
93. Avolio A. Central aortic blood pressure and cardiovascular risk: a paradigm shift? *Hypertension*. 2008;51(6):1470-1.