



Ministério da Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz  
Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca

# **Modelagem de dados longitudinais aplicada a uma coorte de pacientes hipertensos resistentes**

Monica Maria Ferreira Magnanini

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Marília Sá Carvalho

Co-Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Katia Vergetti Bloch

Rio de Janeiro, Agosto de 2010.

## Resumo

A hipertensão arterial é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento das complicações cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. Embora seja facilmente detectável, o controle dos níveis tensionais constitui um enorme desafio da saúde pública. O objetivo desta tese foi analisar dados longitudinais de uma coorte de pacientes hipertensos resistentes. Em estudos longitudinais, o principal foco de interesse é na mudança ocorrida ao longo do tempo; seja ela avaliada como tempo até o evento ou como medidas repetidas tomadas durante o período de acompanhamento. O presente trabalho foi organizado em três artigos onde foram apresentadas essas duas abordagens. No primeiro artigo, foi realizada uma Análise de Sobrevida, tendo como desfecho eventos cardiovasculares fatais e não fatais, em mulheres hipertensas da coorte. Foi verificado que para atingir o objetivo de diminuir a morbidade e a mortalidade cardiovascular nessa população, as decisões deveriam ser baseadas no controle da pressão de vigília obtida na Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e não no controle da pressão de consultório. No segundo artigo, foram usadas as medidas da pressão arterial (PA) obtidas na MAPA em sua forma resumida usual (médias de PA 24h, vigília e noturna). Os pacientes hipertensos pseudorresistentes apresentaram trajetória ascendente, indicando a necessidade de acompanhamento desses pacientes a intervalos inferiores a um ano. Além disso, não foi observada redução dos valores do índice de massa corporal e da circunferência da cintura nesses pacientes. O terceiro artigo abordou a evolução temporal dos valores do descenso noturno pressórico nos pacientes da coorte, além de estimar as probabilidades brutas de transição entre as categorias do descenso noturno, em MAPAs sucessivas. Apesar de não ultrapassar o limite de normalidade de 10%, houve uma queda acentuada nos valores percentuais do descenso noturno dos pacientes *dippers* ao longo do tempo. A probabilidade estimada de permanência no estado *dipper* foi de 52%, enquanto que no estado *non dipper* esse valor foi de 46%. Nesses dois artigos foram usados Modelos Aditivos Generalizados Mistos, que incorporam efeitos aleatórios, uma vez que a variação intra-paciente foi expressiva. A incorporação de métodos estatísticos mais sofisticados faz jus à qualidade e custo de coleta das informações longitudinais. Com base nesses três artigos, concluiu-se que o uso da MAPA é primordial no acompanhamento de pacientes hipertensos resistentes, pois permite detectar as variações ao longo do tempo na evolução clínica.

**Palavras-chave:** hipertensão resistente, monitorização ambulatorial da pressão arterial, dados longitudinais, medidas repetidas, análise de sobrevida, modelos aditivos generalizados mistos.

## **Abstract**

Hypertension is one of the most important risk factors for cardiovascular, cerebrovascular and renal diseases. While it is easy to detect, blood pressure control is a major public health challenge. The objective of this thesis was to examine longitudinal data from a cohort of resistant hypertensive patients. In longitudinal studies, the main focus of interest is on changes over time, either evaluated as time-to-event or as repeated measures taken during the follow-up. This thesis was organized in three articles which presented these two approaches. In the first article, in the survival approach, we modeled the time free of fatal and nonfatal cardiovascular event, in hypertensive women of the cohort. It was found that to achieve the goal of decreasing cardiovascular morbidity and mortality in this population, decisions should be based on the control of daytime Ambulatory Blood Pressure (ABP) and not on the control of office blood pressure. In the second article, it was used blood pressure (BP) measurements from ABPM in its usual summary form (mean 24h, daytime and nighttime). Pseudoresistant hypertensive patients showed an upward trend, indicating the need to monitor them more than once a year. Moreover, there was no reduction in body mass index and waist circumference values in these patients. The third paper dealt with the evolution of nocturnal blood pressure values in these cohort patients, as well as estimated the crude probabilities of transitions between the nocturnal dip categories in successive ABPM. Although the limit of normality of 10% was not exceeded, a sharp drop in nocturnal dip values was observed on dippers patients over time. The maintenance probability in dipper status was estimated in 52%, whereas in non dipper status figured in 46%. In these two articles generalized additive mixed models that incorporate random effects were used, since the intra-patient variation was significant. The incorporation of more sophisticated statistical methods is justified by the quality and cost of longitudinal informations. Based on these three articles, it was concluded that the use of ABPM is essential in monitoring patients with resistant hypertension, since it allows to detect changes over time in the clinical outcome.

Key words: resistant hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, longitudinal data, repeated measures, survival analysis, generalized additive mixed models.

## Sumário

1. Apresentação.....	7
2. Introdução.....	9
2.1. A Hipertensão Arterial e as Doenças Cardiovasculares.....	9
2.2. A Hipertensão Arterial Resistente (HAR).....	10
2.3. A medição da pressão arterial no consultório.....	11
2.4. A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).....	12
2.5. O PROHART.....	13
2.6. Justificativa.....	13
3. Objetivos.....	15
3.1. Objetivo geral: .....	15
3.2. Objetivos específicos: .....	15
4. Métodos .....	16
4.1. Dados Longitudinais.....	20
4.2. Descrição dos Métodos Estatísticos .....	21
4.2.1. Modelos Lineares Generalizados.....	21
4.2.2. Modelos Lineares Generalizados Mistos.....	23
4.2.3. Modelos Aditivos Generalizados .....	25
4.2.4. Análise de Sobrevida .....	26
5. Resultados.....	29
Artigo 1 – Ambulatory blood pressure monitoring and cardiovascular risk in resistant hypertensive women. ....	29
Artigo 2 - Evolução dos níveis tensionais de hipertensos resistentes e pseudo resistentes em MAPAs repetidas.....	30
Artigo 3 - Evolução dos valores de descenso noturno em pacientes hipertensos resistentes..	54
6. Considerações finais.....	71
7. Referências Bibliográficas.....	74
8. Anexo.....	78

## Lista de Tabelas

	pg
Tabela 1 - Classificações da Pressão Arterial.	10
<i>Artigo 1:</i>	
Table 1: Characteristics of the population according to controlled/uncontrolled daytime ABP	29
Table 2: Adjusted hazard risk per 10 mmHg increase in systolic blood pressure and per 5 mmHg increase in diastolic blood pressure for the combined end point	29
Table 3: Relative risks of cardiovascular events associated with daytime ABP uncontrolled: crude and adjusted for age and current smoking status	29
<i>Artigo 2:</i>	
Tabela 1: Características dos pacientes no momento inicial (cadastro).	39
Tabela 2: Classificação quanto ao tipo de hipertensão resistente nos momentos inicial e final do estudo.	39
Tabela 3: Estimativas dos coeficientes e curvas de alisamento dos modelos para a PAS.	44
Tabela 4: Estimativas dos coeficientes e curvas de alisamento dos modelos para a PAD.	45
Tabela 5: Estimativas dos coeficientes e curvas de alisamento dos modelos para a PP.	46
<i>Artigo 3:</i>	
Tabela 1: Estatísticas descritivas do descenso noturno (%) usando as PA sistólica e diastólica.	57
Tabela 2: Características demográficas, clínicas e laboratoriais da população de estudo no momento inicial.	59
Tabela 3: Estimativas dos coeficientes e curvas de alisamento dos modelos para o Descenso Noturno Sistólico e Diastólico.	61
Tabela 4: Número de transições entre os estados de descenso noturno da MAPA <sub>t-1</sub> para a MAPA <sub>t</sub> e suas estimativas de probabilidades brutas.	62

## Lista de Figuras e Gráficos

Figura 1: Exemplificação do uso de aparelho de MAPA e critérios de normalidade da pressão arterial.	18
Figura 2: Exemplos gráficos obtidos pela MAPA.	19
<u>Artigo 1:</u>	
Figure 1: Probability of event-free survival in women with resistant hypertension grouped as controlled/uncontrolled daytime ABP.	29
<u>Artigo 2:</u>	
Gráfico 1: a) Gráfico de perfis da PAS de vigília por tipo de hipertensão resistente. b) Parâmetros da regressão da PAS em função do tempo em HPR e HRV. c) <i>Box-plot</i> das inclinações obtidas em b. d) Tendência temporal da PAS, usando suavização <i>lowess</i> , nos dois grupos.	41
<u>Artigo 3:</u>	
Gráfico 1: Evolução do descenso noturno (%) com suavização <i>lowess</i>	60

## 1. Apresentação

Esta tese segue o modelo proposto pela Escola Nacional de Saúde Pública incluindo três artigos, estando o primeiro artigo já publicado. Na introdução são abordados os aspectos conceituais relacionados à hipertensão arterial resistente e a justificativa para a realização desse trabalho. Seguem-se os seus objetivos e são abordados os métodos empregados no trabalho, com uma breve descrição dos modelos estatísticos utilizados.

A seção Resultados apresenta os três artigos. O primeiro artigo, relacionado ao primeiro objetivo específico, trata da análise da incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais em mulheres hipertensas da coorte e investigação da associação da sobrevida livre de eventos com fatores de risco. Foram analisadas as mulheres, por constituírem 71% da coorte. Além desse fato, levou-se em consideração que no Brasil, assim como em outros países, a expectativa de vida das mulheres ultrapassa a dos homens; entretanto, elas vivem proporcionalmente menos anos gozando de boa saúde [1,2].

O artigo foi publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2009; 92(6):448-453 (Fator de Impacto 1,316) sob o título *Ambulatory blood pressure monitoring and cardiovascular risk in resistant hypertensive women*, tendo como autores: Monica M F Magnanini, Armando R Nogueira, Marília Sá Carvalho e Katia V Bloch. A elaboração desse artigo serviu como um primeiro olhar da população do estudo, da variabilidade dos parâmetros da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), das características clínicas e demográficas e dos eventos cardiovasculares.

O segundo artigo, relacionado ao segundo objetivo específico, utilizou as medidas da pressão arterial (PA) obtidas na MAPA em sua forma resumida usual (médias de PA 24h, vigília e noturna). Como metodologia foram utilizados os modelos aditivos generalizados mistos, que incorporam efeitos aleatórios, uma vez que a variação intra-paciente é expressiva. Essa variabilidade é uma das razões para o aumento do uso da monitorização de 24h em complemento

a medida de consultório como base de decisões clínicas. Além disso, o nível de variabilidade intra-indivíduos não é o mesmo entre os sujeitos, ou seja, alguns pacientes têm uma variação maior em suas medições de pressão do que outros.

O terceiro artigo, relacionado ao terceiro objetivo específico, abordou a evolução temporal dos valores do descenso noturno (DN) pressórico nesses pacientes hipertensos resistentes. Além disso, foram estimadas as probabilidades brutas de transição entre as categorias do DN, em MAPAs sucessivas.

Após a exposição dos artigos, nos comentários finais, são indicadas conclusões e perspectivas de futuros trabalhos.

Em anexo encontram-se os formulários utilizados no estudo.

## 2. Introdução

### 2.1. A Hipertensão Arterial e as Doenças Cardiovasculares

Embora a hipertensão arterial (HA) seja facilmente detectável, a manutenção dos níveis tensionais em valores recomendados constitui um enorme desafio de saúde pública. Segundo a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial [3], esse agravo tem uma prevalência de 22% a 44% na população adulta brasileira. Passos et al. relataram uma prevalência da hipertensão arterial entre adultos de 19 a 44%, como resultado de revisão de treze estudos de base populacional realizados no Brasil [4].

Segundo o IBGE [5], a estimativa da esperança de vida ao nascer da população brasileira de ambos os sexos, passou de 69,7 anos em 1998 para 72,9 anos em 2008. Um aumento de três anos e dois meses em uma década. Por outro lado, a prevalência da obesidade (IMC: índice de massa corpórea  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) no país saltou de 2,4% para 6,9% entre os homens e de 7,0% para 12,5% entre as mulheres, no período de 1975 a 1997 [6].

Um importante e bem estabelecido fator de risco para as doenças cardiovasculares, que está associado tanto à idade quanto à obesidade, é a hipertensão arterial [7, 8]. Usando a base de dados do NHANES III (National Health and Nutrition Survey), Brown e colaboradores [8] encontraram um aumento expressivo na prevalência de hipertensão com aumento do IMC. Entre os homens, esse valor variou de 14,9% para os que tinham  $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$  a 41,9% para os de  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ . As mulheres mostraram um padrão similar ao dos homens, com a prevalência da hipertensão aumentando de 15,2% ( $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ ) a 37,8% ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Algumas mudanças no estilo de vida, nos padrões nutricionais e ambientais, advindos do desenvolvimento, favorecem a incidência de doenças cardiovasculares apesar de serem passíveis de controle, como por exemplo: a obesidade, o sedentarismo, o uso de álcool e tabaco. Outros fatores de risco importantes a serem controlados são: diabetes, hiperlipidemia e hipertensão [9].

Excluindo-se as causas mal definidas, em 2007, as doenças cardiovasculares constituíam a primeira causa de mortalidade no Brasil (31,9%) assim como no estado do Rio de Janeiro (31,7%) [10]. Controlar a hipertensão arterial é uma importante medida para a redução da morbidade e da mortalidade cardiovascular.

Até o final da década de 50 não havia uma padronização nacional ou internacional para o diagnóstico da hipertensão, tanto na prática clínica quanto nas pesquisas epidemiológicas. Com a possibilidade de melhor estudar e comparar resultados de estudos epidemiológicos, foram propostas classificações para a HA (Tabela 1) pelo Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC), a International Society of Hypertension (ISH) em conjunto com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a European Society of Hypertension (ESH) e em nível nacional a Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH) [3,11,12,13].

Tabela 1 - Classificações da Pressão Arterial

SBH (2010) OMS/ISH (2003) ESH-ESC (2007)	VII JNC (2003)	Pressão Sistólica (mm Hg)	Pressão Diastólica (mm Hg)
Ótima	Normal	< 120	< 80
Normal	Pré-hipertensão	120 - 129	80 - 84
Limítrofe		130 - 139	85 - 89
Estágio 1 (hipertensão leve)	Hipertensão estágio 1	140 - 159	90 - 99
Estágio 2 (hipertensão moderada)	Hipertensão estágio 2	160 - 179	100 - 109
Estágio 3 (hipertensão grave)		$\geq 180$	$\geq 110$
Hipertensão Sistólica Isolada	Hipertensão Sistólica Isolada	$\geq 140$	< 90

## 2.2. A Hipertensão Arterial Resistente (HAR)

Em alguns pacientes, apesar de fazerem uso de três ou mais fármacos anti-hipertensivos,

com diferentes mecanismos de ação, sendo um deles um diurético, o nível de pressão arterial não se mantêm dentro da faixa desejável. Esses pacientes são definidos, pela American Heart Association [9], como hipertensos resistentes e apresentam uma maior incidência de eventos cardiovasculares [14]. Representam, portanto, um importante problema de saúde a ser estudado.

Embora a prevalência da hipertensão resistente não seja conhecida, ensaios clínicos sugerem que não é um evento raro, devendo afetar entre 20% a 30% das pessoas que têm pressão elevada [15]. Uma vez que a idade e a obesidade constituem dois dos mais importantes fatores de risco para o não controle da hipertensão, a incidência da hipertensão resistente tende a crescer na medida em que a população tem se tornado mais idosa e com maior prevalência de obesidade [7]. Em 1699 pacientes hipertensos acompanhados no serviço de clínica médica em um hospital universitário do Rio de Janeiro em 1999, 15% não estavam controlados apesar de fazerem uso de três ou mais fármacos anti-hipertensivos [16].

Algumas possíveis causas, passíveis de correção, para a resposta inadequada ao tratamento anti-hipertensivo podem ser: a baixa aderência ao tratamento prescrito (medicamentoso e não medicamentoso), a terapêutica sub-ótima instituída, a pouca precisão na medida da pressão arterial e a utilização de substâncias que se opõe ao efeito dos anti-hipertensivos ou aumentam diretamente a pressão. Como causas secundárias, tem-se a hipertensão arterial secundária ou a presença de comorbidades que aumentam a pressão ou interferem no tratamento. Causas não evitáveis são o efeito do jaleco branco (pressão arterial não controlada somente no consultório) e a própria progressão da doença [17].

### *2.3. A medição da pressão arterial no consultório*

Quanto à precisão da medida da pressão arterial, existe um consenso sobre os procedimentos para obtenção de uma medida confiável em consultório, embora muitos não sejam seguidos à risca na prática clínica. As deficiências mais comumente encontradas são: tamanho inapropriado do manguito, tempo inadequado de repouso antes da medição, deflação

rápida do manguito, ausência de medição em ambos os braços e não realização da palpação da pressão sistólica antes da ausculta [18]. Outro erro comum é a preferência por registrar o valor zero como dígito terminal, no lugar da prática correta de registrar a pressão sistólica e diastólica com intervalos de dois mmHg (intervalo da escala do esfigmomanômetro não digital), levando à geração de falsos registros, sempre acima ou abaixo da medida correta.

#### *2.4. A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)*

Ainda que a medida da pressão arterial no consultório continue sendo a mais utilizada na atenção primária, o uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial vem se ampliando no diagnóstico da hipertensão. Este exame permite medir, de forma não invasiva, a pressão arterial ao longo do período de 24 horas, o que não é possível com a pressão de consultório. Com leituras frequentes tomadas durante as atividades diurnas e no período de sono, a MAPA permite uma medição mais acurada da pressão do indivíduo.

A MAPA apresenta algumas vantagens potenciais em relação à medida casual de consultório, como: atenuação do efeito do observador sobre a pressão arterial, eliminação do viés de registro, obtenção de valores que mais se aproximam aos da pressão habitual dos indivíduos, possibilidade de avaliação do efeito da pressão durante o sono e na ascensão matinal e avaliação da resposta terapêutica durante as 24 horas. Através das medidas da MAPA pode-se classificar os indivíduos como hipertensos do jaleco-branco (PA elevada no consultório com PA na MAPA normal), hipertensos mascarados (PA normal no consultório, mas elevada na MAPA) e hipertensos verdadeiros (PA elevada no consultório e na MAPA). Além disso, possibilita classificar o comportamento da pressão arterial de acordo com os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica em diferentes períodos, como por exemplo: hipertensão arterial sistólica isolada, hipertensão arterial noturna isolada, dipper (descenso noturno igual ou superior a 10%), hipertensão matinal [16].

Após o pioneiro estudo de Perloff et al.[19], nos anos 1980, outros estudos vêm

apontando a vantagem da MAPA em relação às medidas de consultório como preditoras de risco total, cardíaco e cerebrovascular [20, 21]. Esses estudos vêm sendo realizados na população geral, em idosos, em hipertensos, em pacientes com hipertensão sistólica isolada, em hipertensos tratados e em pacientes hipertensos resistentes.

Apesar de ter um custo direto superior à medição da pressão no consultório, Stäessen e cols [22] demonstraram que ao final de um período de seguimento essa diferença não foi importante, graças à redução do número de consultas e de medicamentos no grupo de pacientes acompanhados com MAPA. Além disso, a morbidade e mortalidade parecem ser menores nos indivíduos que utilizam a MAPA para orientação da terapia anti-hipertensiva [23].

## *2.5. O PROHART*

Criado em 1999, o Programa de Hipertensão Arterial – PROHART, do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro tem como finalidade dar assistência ao paciente hipertenso resistente que necessite de investigação e orientação especializada, e desenvolver uma linha de pesquisa que contribua para o desenvolvimento de estratégias de redução da morbidade e da mortalidade dessa população. O atendimento é realizado no ambulatório de Clínica Médica e no Serviço de Métodos Especiais e utiliza protocolos (em anexo) para avaliação e tratamento dos pacientes.

## *2.6. Justificativa*

O papel da MAPA para subsidiar abordagens terapêuticas está definitivamente estabelecido. Entretanto, embora alguns estudos tenham explorado seu valor prognóstico em indivíduos hipertensos tratados, poucos investigaram essa questão em pacientes hipertensos resistentes, um grupo de alto risco que desafia a prática clínica.

O presente estudo se justifica tendo em vista a possibilidade de serem identificados diferentes padrões de comportamento da pressão arterial, associados a características clínicas ou

sociodemográficas, que visem obter melhores resultados no controle dessa doença, com consequente redução da morbidade e mortalidade cardiovascular.

É também justificativa desse trabalho a apropriação metodológica que permita a análise adequada e não simplista de dados longitudinais. Considerando que a quantidade e qualidade dos dados biológicos e de saúde coletados vêm aumentando, raramente todo o potencial de informação deste imenso esforço de coleta de dados é utilizado. Torna-se, então, necessária a incorporação de técnicas estatísticas modernas aos estudos epidemiológicos, disseminando seu uso, e diminuindo o tempo entre o desenvolvimento das técnicas na área de estatística e sua aplicação na pesquisa em saúde e biologia. Para além do desenvolvimento científico de cada área, a integração do conhecimento gerado em cada nicho específico é vital. E a capacidade de estabelecer pontes entre disciplinas e linguagens específicas, estabelecendo uma vertente transdisciplinar pode contribuir de forma diferencial na construção do conhecimento.

### **3. Objetivos**

#### *3.1. Objetivo geral:*

Analisar padrões evolutivos dos níveis tensionais, fatores associados e incidência de eventos cardiovasculares em coorte de pacientes hipertensos resistentes.

#### *3.2. Objetivos específicos:*

1) Analisar fatores de risco associados à incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais dessa coorte.

2) Estudar os padrões de evolução dos valores médios da pressão arterial (24h, vigília, noturna) obtidos em exames de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial sucessivos, segundo os grupos de classificação de hipertensão resistente e fatores associados.

3) Estudar as características clínicas associadas à evolução dos valores do descenso noturno em pacientes hipertensos resistentes.

## 4. Métodos

Trata-se de um estudo de coorte de pacientes hipertensos resistentes classificados segundo presença/ausência de fatores prognósticos clínicos e demográficos. O protocolo de atendimento no PROHART estabelece que na primeira consulta os esquemas terapêuticos em uso pelos pacientes sejam avaliados e os ajustes necessários sejam realizados para melhor controle da pressão arterial. Pacientes que permanecem com valores de pressão arterial sistólica  $\geq 140$  e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg após 15-30 dias, apesar do uso de três fármacos anti-hipertensivos, incluindo um diurético, são submetidos ao exame de MAPA e classificados como hipertensos resistentes verdadeiros - HRV (medida de consultório  $\geq 140/90$  mmHg e pela MAPA, PA de vigília  $\geq 135/85$  mmHg), ou hipertensos pseudoresistentes - HPR (medida de consultório  $\geq 140/90$  mmHg e pela MAPA, PA de vigília  $< 135/85$  mmHg). Nesse esquema terapêutico, também é recomendado e a grande maioria usa um fármaco que bloqueia o Sistema Renina-Angiotensina (Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina ou Bloqueador dos Receptores da Angiotensina).

A ficha de cadastro no programa contém informações sócio-demográficas e clínicas incluindo fatores de risco cardiovascular: diabetes, sedentarismo, obesidade, tabagismo, dislipidemia, história familiar de hipertensão arterial e de doença coronariana precoce; e presença de lesões de órgãos-alvo: hipertrofia ventricular esquerda (HVE), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), cardiopatia isquêmica, insuficiência renal, doença vascular cerebral e doença arterial periférica. A ficha é preenchida pelos médicos do ambulatório do PROHART com base em critérios diagnósticos pré-estabelecidos (ver Anexo).

Além dessas informações são armazenadas medidas da MAPA (pressões sistólica e diastólica diurnas, noturnas e de 24 horas). A partir das medidas da MAPA, calcula-se o descenso noturno fisiológico (diferença entre a pressão de vigília e a pressão noturna, relativamente à de

vigília) para classificar os pacientes como *dipper acentuado* (descenso noturno maior que 20%), *dipper* (descenso noturno entre 10 e 20%), *non dipper* (descenso noturno entre 0 e 10%) ou *dipper reverso* (elevação da PA noturna, isto é, descenso noturno menor que 0). O uso do termo em língua inglesa é decorrente do fato de não haver uma tradução que possa expressar por meio de uma única palavra essa circunstância específica [24].

O componente pulsátil da PA é definido pela pressão de pulso (PP), que é calculada como a diferença entre a PA sistólica e a PA diastólica. Quanto mais rígida, maior será o valor da PA sistólica e menor o valor da PA diastólica, levando a uma elevação da PP, como consequência. O aumento da PP pode ser um reflexo da rigidez da parede da artéria.

As medidas da MAPA foram realizadas inicialmente com aparelhos OSCAR (1999 a 2000) e a partir de 2001 passaram a ser realizadas com aparelhos DYNAMAPA. Ambos os monitores foram avaliados e aprovados pela Sociedade Britânica de Hipertensão - BHS [16].

A leitura da pressão arterial foi feita a cada 10 minutos durante a fase de vigília e a cada 20 minutos durante o sono. O período noturno foi ajustado após o exame de acordo com os registros feitos pelo paciente durante o exame. A qualidade do exame dependia da obtenção de pelo menos 70 medidas válidas nas 24 horas e pelo menos 2 registros por hora durante a noite.

Como ilustração, na figura 1, vê-se um paciente usando o aparelho da MAPA e as especificações do exame.

Figura 1: Exemplificação do uso de aparelho de MAPA e critérios de normalidade da pressão.

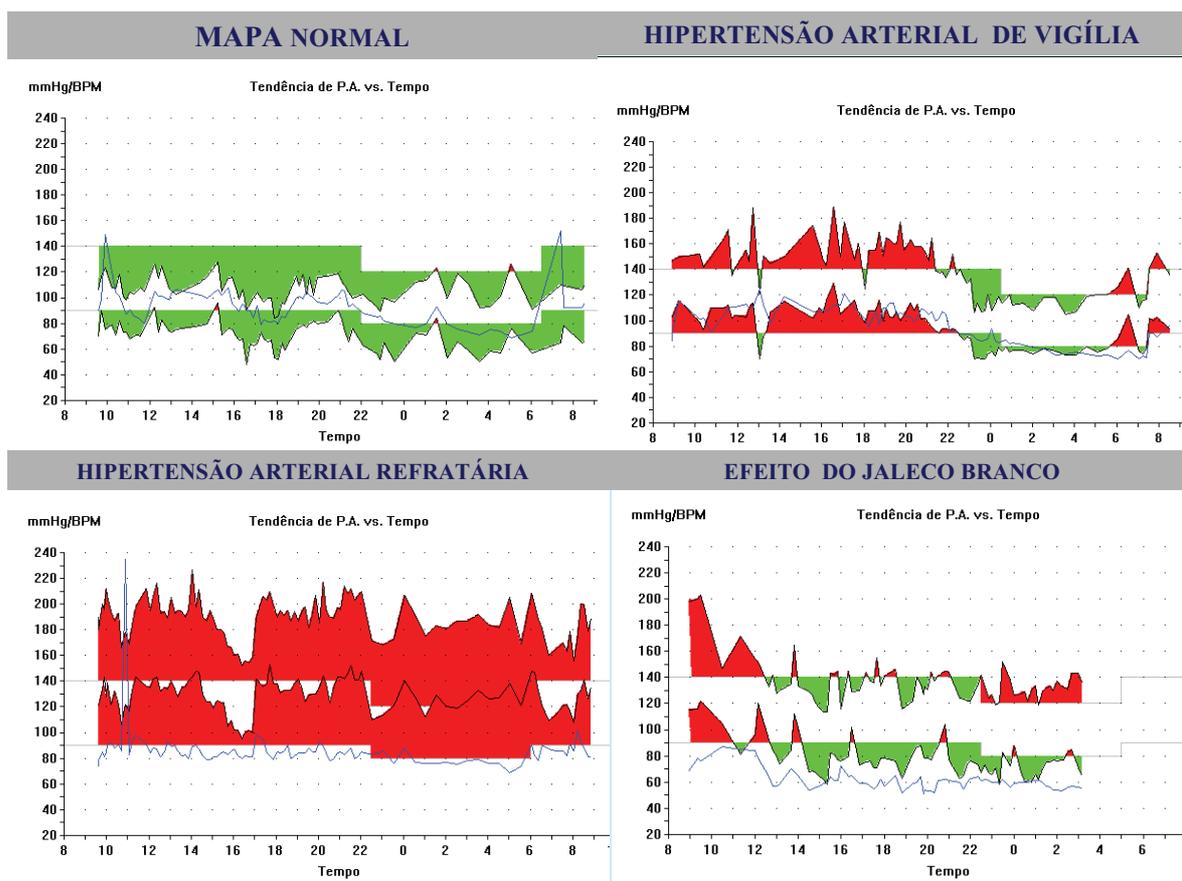


Exemplos de gráficos obtidos pela MAPA são ilustrados na figura 2, onde vê-se registrados os valores da pressão arterial sistólica e da pressão arterial diastólica ao longo do tempo. Valores considerados dentro do padrão de normalidade são representados em verde e os valores elevados em vermelho. Nessa figura, a hipertensão arterial resistente é chamada por hipertensão arterial refratária.

Nos exames de MAPA, pode haver perda de informação em alguns instantes do tempo, o que torna o delineamento não balanceado com respeito ao tempo. Um exame para ser considerado conclusivo, deveria ter tido pelo menos 70 medidas válidas.

De abril de 1999 até o início de dezembro de 2004 foram cadastrados 709 pacientes no PROHART, sendo que desses 562 foram classificados como hipertensos resistentes.

Figura 2: Exemplos gráficos obtidos pela MAPA.



O número de MAPAs realizadas pelos pacientes da coorte também foi variável (mínimo de um e máximo de sete), assim como o intervalo entre os exames. Essa variação deveu-se ao fato de se tratar de um estudo pragmático, realizado em contexto assistencial, no qual podem ter ocorrido mudanças do protocolo determinadas pela evolução de cada paciente.

A avaliação final foi realizada com dados do prontuário médico dos pacientes e medidas feitas durante a consulta de avaliação evolutiva durante os anos de 2006 e 2007. Foram registradas as pressões arteriais de consultório, peso, circunferência da cintura, eventos cardiovasculares fatais e não fatais ocorridos no período de acompanhamento e o aparecimento de novas lesões de órgãos-alvo, classificadas de acordo com diretrizes internacionais e nacionais [25].

Todos os pacientes foram esclarecidos sobre o estudo e assinaram um termo de

consentimento livre e esclarecido autorizando a divulgação dos dados, sendo garantido o sigilo das informações e o direito integral à assistência independente da participação no estudo. O protocolo de pesquisa, intitulado “Hipertensão arterial resistente – avaliação diagnóstica e indicadores de prognóstico” e seu respectivo termo de consentimento livre e esclarecido, foram submetidos e aprovados pelo comitê de ética sobre experimentação humana do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho sob o número 021/05-CEP em 21 /03/2005.

#### *4.1. Dados Longitudinais*

Em um estudo longitudinal a resposta de cada unidade experimental é observada em duas ou mais ocasiões. A característica que define um conjunto de dados longitudinais é ter observações coletadas numa mesma unidade amostral ao longo do tempo.

Geralmente estudos longitudinais são elaborados com o objetivo de avaliar variações globais ou individuais ao longo do tempo, de alguma característica que é medida repetidamente para cada participante do estudo. Em estudos na área de saúde, essa medida pode ser o nível de colesterol, a acuidade visual ou a pressão arterial, por exemplo. Múltiplas medidas são obtidas para cada paciente em diferentes momentos e, possivelmente, em diferentes condições experimentais. Normalmente não é possível controlar por completo as circunstâncias nas quais as medidas foram obtidas, e pode ser que haja variações nos números de medidas por paciente e momentos em que foram obtidas [26]. Dessa forma, o estudo longitudinal é o único desenho de estudo que permite incorporar o desenvolvimento individual da variável desfecho ao longo do tempo à análise, e também relacioná-lo ao desenvolvimento individual de outras variáveis [26, 27].

Um dos pressupostos mais comuns da modelagem estatística é o da independência entre as observações. Ou seja, o que é medido em uma unidade amostral é independente do que se mede em outra. Dados longitudinais exigem métodos especiais de análise devido à maior possibilidade de existir correlação entre as observações obtidas serialmente para uma mesma

unidade amostral. A análise de dados longitudinais deve levar em consideração a correlação existente intra unidade amostral (indivíduo).

Em desenhos de estudo balanceados, isto é, onde todos os indivíduos são medidos em momentos iguais e não há medidas faltantes, os dados podem ser analisados com o uso da técnica de análise de variância para medidas repetidas. Em estudos de coorte é muito raro obter um conjunto de dados balanceado, sendo necessário o uso de técnicas alternativas que possam lidar com dados não balanceados.

Tipicamente o interesse científico em estudos longitudinais é caracterizar o padrão de mudança da variável resposta (ex.: aumento da pressão arterial) ao longo do tempo e investigar os efeitos de importantes covariáveis (ex.: idade, tabagismo) nesses comportamentos. As covariáveis podem ser constantes no tempo, apenas variando entre as unidades amostrais (ex.: sexo) e outras podem ser tempo-dependentes, variando também dentro das unidades amostrais (ex.: hábito tabagista).

## *4.2. Descrição dos Métodos Estatísticos*

### *4.2.1. Modelos Lineares Generalizados*

O objetivo geral de modelos de regressão é investigar a associação entre um desfecho (variável resposta ou variável dependente) e variáveis explicativas (independentes, covariáveis) para identificar o impacto dessas covariáveis sobre a variável resposta.

O modelo clássico de regressão linear é uma ferramenta estatística importante, que associa a variável resposta a um componente sistemático ( $\mu$ ) e um componente aleatório ( $\epsilon$ ), na forma:

$$Y = \mu + \epsilon,$$

sendo

· Y o vetor da variável resposta;

·  $\mu = E(Y) = X\beta$  o componente sistemático, dado  $X$  a matriz de variáveis explicativas e  $\beta$  o vetor de parâmetros;

·  $\varepsilon$  o vetor de erros aleatórios,  $\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$ ,  $i=1, \dots, n$ .

São pressupostos do modelo de regressão linear:

a) Erros independentes;

b) Normalidade dos erros;

c) Homocedasticidade entre os erros,  $\text{var}(\varepsilon_i) = \sigma^2$ ,  $i=1, \dots, n$ . [28]

Os Modelos Lineares Generalizados (GLM), introduzidos por Nelder & Wedderburn [29], expandiram o conhecido modelo linear, ao ajustar variáveis resposta não normalmente distribuídas, usando uma forma unificada de abordagem, reunindo muitas das distribuições conhecidas na chamada família exponencial. Pertencem a essa família as distribuições normal, binomial, binomial negativa, gama, poisson e normal inversa, entre outras.

Nos GLM, a variável resposta, componente aleatório do modelo, tem uma distribuição pertencente à família exponencial; as variáveis explicativas, são combinadas aditivamente em um preditor linear (componente sistemático); a ligação entre os componentes aleatório e sistemático é feita através de uma função que relaciona a média da variável resposta ao preditor linear.

Temos então que:

- Sejam  $y_1, y_2, \dots, y_n$  as variáveis resposta com médias  $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n$ . A distribuição de probabilidade de  $y_i$  pertence à família exponencial.
- A componente sistemática do modelo é composta pelas variáveis explicativas  $x_1, x_2, \dots, x_k$ . O modelo é construído com um preditor linear  $\eta = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k$ .
- A função de ligação  $g(\mu_i)$  faz a ligação entre a média da variável resposta  $y_i$ ,  $\mu_i$ , e o preditor linear. A função de ligação define a forma com que os efeitos sistemáticos de  $x_1, x_2, \dots, x_k$  são transmitidos para a média:  $\eta_i = g(\mu_i) = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_k x_{ik}$ .

Portanto, uma decisão importante no modelo linear generalizado é a escolha da distribuição da variável resposta, das variáveis explicativas e da função de ligação.

Na área de epidemiologia, alguns modelos muito usados são: a regressão logística, que tem uma variável binária como desfecho e a função logística como função de ligação; e a regressão de poisson, que tem como variável desfecho contagens de casos ou óbitos de uma determinada patologia e função de ligação logarítmica.

Tradicionalmente o ajuste destes modelos é baseado no método de estimação da máxima verossimilhança, onde os estimadores são, quando possível, obtidos a partir da maximização da função de verossimilhança.

#### *4.2.2. Modelos Lineares Generalizados Mistos*

Ao modelar dados longitudinais ignorando-se a correlação existente entre as observações repetidas no mesmo indivíduo, as estimativas dos coeficientes podem até permanecer consistentes, porém as inferências não são confiáveis, uma vez que as estimativas dos erros-padrões dos coeficientes do modelo ficam viciadas [27].

Entre as diversas possibilidades de corrigir as estimativas estão os Modelos Lineares Generalizados Mistos (GLMM), também chamados de modelos hierárquicos, multinível ou de efeitos aleatórios. A ideia básica é modelar fontes adicionais de variabilidade na resposta, introduzindo termos adicionais na relação entre a resposta média e as variáveis explicativas, que sejam quantidades aleatórias (isto é, sujeitas à uma distribuição de probabilidade) ao invés de parâmetros fixos [30, 31]. Dessa forma, a inclusão de efeitos aleatórios de forma adequada, acomoda a correlação intra sujeito e também permite a heterogeneidade entre os indivíduos. Diferenças entre os indivíduos, não explicitamente medidas pelas variáveis explicativas, são assim incorporadas ao modelo.

A formulação do modelo é hierárquica, envolvendo em primeiro lugar, uma especificação para a média condicional da resposta dados os valores dos efeitos aleatórios, e, depois, uma

especificação da distribuição de probabilidade conjunta para os efeitos aleatórios. Mais especificamente, condicionando a um vetor de  $q$  efeitos aleatórios não mensuráveis  $b_i$ , a resposta média  $\mu_{it}$  é especificada como:

$$g(\mu_{it}) = X'_{it}\beta + Z'_{it}b_i$$

e a variância condicional da resposta,  $\sigma_{it}^2$  está relacionada à média por:

$$\sigma_{it}^2 = \phi v(\mu_{it})$$

Onde:

$i$  indica o indivíduo e  $t$  as medidas tomadas ao longo do tempo;

$X_{it}$  é o vetor de dimensão  $p$  de covariáveis associado aos efeitos fixos  $\beta$ ;

$\beta$  é o vetor de efeitos populacionais fixos;

$Z_{it}$  é o vetor de dimensão  $q$  de covariáveis associado aos efeitos aleatórios  $b_i$  e, em geral, é um subconjunto de  $X_{it}$ , de covariáveis dependentes do tempo;

$b_i$  é o efeito aleatório do indivíduo, descrevendo como a evolução do indivíduo  $i$  se distancia da evolução média da população;

$\phi$  é o parâmetro de dispersão desconhecido;

$g(\cdot)$  é a função de ligação conhecida;

$v(\cdot)$  é a função de variância conhecida.

A primeira parte dessa formulação é similar à do GLM, mas a distinção importante é que ela envolve a média e a variância condicionais da resposta dados os valores dos efeitos aleatórios. No modelo de efeitos aleatórios, os parâmetros fixos são interpretados como efeitos das variáveis explicativas em um *indivíduo médio* no estudo, ou seja, um indivíduo com efeito aleatório nulo.

A relação entre a variabilidade das observações de um mesmo indivíduo em relação à variabilidade total, mede o grau de dependência das medidas de um mesmo indivíduo. Essa classe de modelos é considerada uma ferramenta poderosa e flexível para a análise de dados com

qualquer tipo de dependência, pois permite estimar os efeitos da própria estrutura de dependência, espacial ou temporal, além de corrigir as estimativas dos efeitos das covariáveis conhecidas, que passam a ser denominados de efeitos fixos. Esse modelo se baseia em características individuais e populacionais, podendo ser usado em dados não balanceados.

#### 4.2.3. Modelos Aditivos Generalizados

Embora os GLM permitam uma interpretação e estimação simples, a suposição de um relacionamento linear entre a variável resposta e as covariáveis, na escala da função de ligação, pode ser muito restritiva. A identificação de termos polinomiais e transformações apropriadas para o ajuste de um modelo que assume um preditor linear pode ser difícil e imprecisa. Por consequência, várias extensões não paramétricas e semi-paramétricas vem sendo propostas.

Modelos Aditivos Generalizados (GAM), com metodologia descrita por Hastie e Tibshirani [32], são uma alternativa para a modelagem de relações não lineares que não apresentam uma forma definida. Esse tipo de modelo baseia-se em funções não paramétricas, denominadas curvas de alisamento, em que a forma da associação é definida pelos próprios dados, sem um prejulgamento do problema.

GAM são úteis quando:

- A relação entre as variáveis tem uma forma complexa, não facilmente ajustada por modelos lineares ou não lineares padrões;
- Não existe uma razão *à priori* para a utilização de um modelo particular;
- A intenção é que os dados indiquem a forma funcional apropriada.

O modelo aditivo generalizado é uma extensão do modelo linear generalizado, em que o termo  $X_i' \beta = \sum x_{it} \beta$  é substituído por  $\sum f_t(x_{it})$ , com  $f_t(x_{it})$  denotando uma função não paramétrica estimada através de curvas de alisamento [27, 31]. Com essa substituição, não é necessário assumir uma relação linear entre a função de ligação  $g(\mu_i)$  e as variáveis

explicativas, como no GLM. Não é necessário nem mesmo conhecer a forma dessa relação, mas é possível estimá-la a partir de um conjunto de dados. Uma estimativa bastante simples para essa função, também chamada de curva alisada, é a média dos valores de  $y$  correspondentes a valores próximos de  $x_i$ ; essa estimativa é usualmente chamada de média móvel. A curva alisada permite então descrever a forma, e mesmo revelar possíveis não linearidades nas relações estudadas, uma vez que não apresenta a estrutura rígida de uma função paramétrica.

Pode-se incluir no mesmo modelo formas paramétricas de estimação e os termos não lineares, sendo considerado um modelo semi-paramétrico. O preditor pode ser expresso, de forma simplificada:

$$g(\mu) = \eta = \beta_0 + X\beta + f(z)$$

Generalizando um pouco mais, é possível incluir efeitos aleatórios, específicos aos indivíduos, no preditor linear, obtendo-se Modelos Aditivos Generalizados Mistos (GAMM). Assim, GAMM incorporam em sua estrutura, além dos efeitos fixos e das funções de suavização, os efeitos aleatórios para ajustar a dependência entre as respostas do mesmo indivíduo [28].

#### *Suavizações separadas por níveis de um fator*

Em casos em que as categorias de um fator apresentem tendências distintas no tempo, com diferentes graus de linearidade, pode-se ajustar um modelo misto aditivo com funções específicas para cada categoria do fator [28].

#### *4.2.4. Análise de Sobrevida*

A análise de sobrevida é um conjunto de procedimentos estatísticos para a modelagem de dados relacionados ao tempo até a ocorrência de um evento de interesse. O evento pode ser doença, morte, cura etc. A principal característica desse tipo de dados é a presença de censura, que é a observação parcial da resposta. Apesar de ser incompleta, essa informação é útil e importante para a análise dos dados. De uma forma geral, há ocorrência de censura quando: o indivíduo não experimenta o evento durante o período do estudo, de modo que o tempo exato de

sobrevida não é conhecido; o indivíduo não pode ser acompanhado a partir de um momento do estudo (perda de seguimento); o indivíduo é retirado do estudo por alguma razão diferente do evento (ex.: morte por causa diferente do evento definido, reação adversa ao tratamento) [33, 34].

A variável tempo de sobrevida (T) mede, para cada indivíduo, o tempo a partir de sua entrada no estudo (ex.: início do tratamento, data do diagnóstico da doença) até a ocorrência do desfecho de interesse (ex.: óbito por determinada causa, remissão da doença). T é considerada uma variável aleatória contínua e positiva. Indivíduos podem entrar no estudo em qualquer instante depois do início do estudo e podem ser censurados em qualquer instante de tempo durante o estudo.

*Função de sobrevida:*

A função de sobrevida  $S(t)$  é definida como a probabilidade de uma pessoa sobreviver por mais do que um tempo específico  $t$ .

$$S(t) = P(T > t)$$

A função é decrescente ou constante, ou seja, os valores de  $S(t)$  decrescem ou se mantêm inalterados à medida que o tempo passa. Se  $t$  estiver expresso em dias, no instante  $t = 0$ ,  $S(t) = S(0) = 1$ , a probabilidade de um indivíduo sobreviver por mais de 0 dias é 1.

*Função de risco (hazard):*

A função de risco,  $h(t)$ , é definida como o risco instantâneo de um indivíduo experimentar o evento em um intervalo de tempo bem pequeno (entre o tempo  $t$  e  $t+\Delta t$ ), dado que ele tenha sobrevivido até o tempo  $t$ :

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P[t < T < (t + \Delta t) | T > t]}{\Delta t}$$

### *Modelo Semiparamétrico de Riscos Proporcionais – Regressão de Cox*

Frequentemente o interesse do estudo é determinar se uma variável (independente) está ou não associada com o tempo de sobrevida. Duas razões principais que não nos permite usar técnicas usuais de regressão múltipla são: primeiro, a variável resposta (tempo de sobrevida) não é normalmente distribuída, na maioria dos casos. Segundo, existe o problema dos dados com censura. Torna-se necessário o uso de métodos especiais de análise.

Os modelos semiparamétricos de riscos proporcionais [33] são amplamente usados pois não impõem uma forma particular para a curva de sobrevida. O modelo assume que a taxa de risco (hazard) é uma função das variáveis independentes e que há proporcionalidade da razão de taxas de riscos ao longo de todo o tempo de observação.

O modelo pode ser escrito ajustando  $h(t)$  como função de um risco basal  $h_0(t)$  e um vetor de covariáveis, de forma que:  $h(t|\mathbf{x}) = h_0(t) \exp(x_1\beta_1 + x_2\beta_2 + \dots + x_p\beta_p)$ . Ele é dito semiparamétrico, pois  $h_0(t)$  não assume qualquer distribuição estatística e apenas os efeitos das covariáveis são tratados parametricamente [34].

## **5. Resultados**

*Artigo 1 – Ambulatory blood pressure monitoring and cardiovascular risk in resistant hypertensive women.*

Magnanini MMF, Nogueira AR, Carvalho MS, Bloch KV. Ambulatory blood pressure monitoring and cardiovascular risk in resistant hypertensive women. *Arq Bras Cardiol* 2009; 92(6): 448-453

*Artigo 2 - Evolução dos níveis tensionais de hipertensos resistentes e pseudo resistentes em MAPAs repetidas.*

**Título:** Evolução dos níveis tensionais de hipertensos resistentes e pseudo resistentes em repetidas MAPAs.

**Autores:** Monica Maria Ferreira Magnanini, Katia Vergetti Bloch, Armando da Rocha Nogueira, Marília Sá Carvalho.

**Resumo**

**Fundamento:** O uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) vem sendo cada vez mais difundido para diagnóstico e acompanhamento de pacientes hipertensos. Analisar esses valores pressóricos somente no início e ao final do acompanhamento em estudos de coorte, pode estar desconsiderando informações importantes.

**Objetivo:** Estudar padrões de evolução dos valores médios da pressão arterial (vigília, noturna e 24 horas) obtidos em várias MAPAs de cada paciente, segundo a classificação de hipertensão resistente, e fatores associados.

**Métodos:** Foram acompanhados 352 pacientes, classificados como hipertensos pseudorresistentes (HPR) e hipertensos resistentes verdadeiros (HRV). Todos foram submetidos a pelo menos três MAPAs realizadas a um intervalo aproximado de um ano. Utilizou-se Modelos Aditivos Generalizados Mistos para modelar os valores médios das pressões sistólica, diastólica e de pulso obtidas nos períodos de vigília, noturno e em 24 horas. Foi usado o software livre R.

**Resultados:** Ao final do período mediano de acompanhamento de 4,7 anos, mais de 2/3 dos pacientes inicialmente classificados como HPR evoluíram para HRV. Os dois grupos apresentaram evolução distinta dos valores pressóricos estudados ao longo do tempo. O grupo

HPR apresentou trajetória ascendente, enquanto o grupo HRV apresentou ligeiro declínio. Todos os modelos apresentaram expressiva variabilidade atribuível ao indivíduo.

Conclusão: A trajetória ascendente da pressão arterial para pacientes HPR mostra a necessidade de acompanhamento desses pacientes com MAPAs a intervalos inferiores a um ano, para avaliar a necessidade de intensificação do tratamento. Alguns resultados secundários mostram a não redução dos valores do índice de massa corporal e da circunferência da cintura nesses pacientes.

**Palavras chave:** Pressão arterial, Hipertensão resistente, Hipertensão pseudorresistente, MAPA, Medidas repetidas, Modelos Aditivos Generalizados Mistos.

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é um importante fator de risco independente para doenças cardiovasculares e renais, assim como para a mortalidade. Apesar dos notáveis avanços na terapia medicamentosa para o tratamento da hipertensão nos últimos 50 anos [1], essa doença continua a ser um grave problema de saúde pública cuja prevalência vem aumentando no mundo todo [2]. Em uma revisão sistemática, Kearney e colaboradores estimaram que a prevalência da hipertensão no mundo venha a crescer de aproximadamente 1,0 bilhão de adultos em 2000 (26,4% da população), para 1,5 bilhão em 2025 (29,2%). Além disso, apontaram para um valor particularmente elevado na América Latina e Caribe, com valores entre os homens variando de 40,7% no ano de 2000 para 44,5% em 2025 e entre as mulheres de 34,8% para 40,2%.

Não menos importante é o fato de também estar aumentando o número de pacientes que, apesar de fazerem uso de três ou mais classes de anti-hipertensivos em doses otimizadas, sendo um deles preferencialmente um diurético, não conseguem manter o nível de pressão arterial (PA) dentro da faixa desejável. Esses pacientes são definidos como hipertensos resistentes e são suscetíveis a um maior risco cardiovascular quando comparados aos hipertensos passíveis de controle.[3,4].

Embora a prevalência da hipertensão resistente não seja conhecida, grandes ensaios clínicos tais como: ALLHAT (Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial), LIFE (Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study) e INVEST (The international verapamil-trandolapril study) sugerem que esse não é um evento raro, devendo afetar entre 20% a 35% dos pacientes em tratamento [5]. Se forem consideradas as metas mais baixas de pressão arterial estabelecidas pelo VII Joint National Committee [6], aliadas às tendências de uma maior expectativa de vida e a uma prevalência crescente de obesidade e doença renal, é de se esperar um aumento da prevalência de hipertensos resistentes [7].

Ainda que a medida da pressão no consultório continue sendo a mais utilizada na atenção primária, o uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) vem sendo cada vez mais difundido para diagnóstico e acompanhamento do tratamento da hipertensão. Este método permite medir, de forma não invasiva, a PA repetidamente ao longo do período de 24 horas, o que não é possível com a pressão de consultório. Com leituras frequentes tomadas durante as atividades diurnas e no período de sono, a MAPA permite uma medição mais acurada da pressão arterial do indivíduo. Por isso ela vem sendo utilizada para fazer a distinção entre hipertensão resistente verdadeira - PA elevada no consultório e na MAPA - e hipertensão resistente do jaleco branco ou pseudorresistente - PA elevada no consultório com PA na MAPA normal. É importante salientar que, apesar de os indivíduos hipertensos pseudorresistentes (HPR) apresentarem melhor prognóstico que os resistentes verdadeiros (HRV), eles têm um risco cardiovascular superior aos normotensos [8, 9, 10, 11]. Esses estudos, assim como outros encontrados na literatura, analisaram tão somente os valores no início e ao final do acompanhamento, sem verificar o ocorrido entre esses dois períodos.

No presente estudo, pacientes hipertensos resistentes, classificados inicialmente em verdadeiros e pseudorresistentes, fizeram exames de MAPAs a intervalos de aproximadamente 1 ano, durante o período de acompanhamento. O objetivo deste trabalho é estudar os padrões de evolução dos valores médios da pressão arterial (24h, vigília, noturna) obtidos nessas várias MAPAs, segundo os grupos de classificação de hipertensão resistente e seus fatores associados.

## **MÉTODOS**

Foram estudados 352 pacientes hipertensos resistentes em acompanhamento em um Programa de Hipertensão Arterial de um Hospital Universitário no RJ. Esses pacientes atenderam ao critério de inclusão, que era ter realizado ao menos três MAPAs no período de acompanhamento, de 1999 a 2007. Todos os pacientes concordaram em participar do estudo,

assinando o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). O protocolo de pesquisa foi aprovado no Comitê de Ética da instituição envolvida.

Hipertensão resistente foi definida, segundo Calhoun [3], como um valor de pressão medida no consultório persistentemente mais alta que 140/90 mmHg, a despeito de terapia anti-hipertensiva com doses adequadas de três ou mais fármacos com diferentes mecanismos de ação, sendo um deles um diurético. Hipertensão Resistente Verdadeira (HRV) foi definida como PA no consultório  $\geq 140/90$  mmHg e PA de vigília na MAPA  $\geq 135/85$  mmHg e Hipertensão Pseudorresistente (HPR) como PA no consultório  $\geq 140/90$  mmHg e PA de vigília na MAPA  $< 135/85$  mmHg. Pacientes em uso de quatro medicamentos ou mais foram classificados como hipertensos resistentes verdadeiros, independente do valor da pressão de vigília na MAPA.

Todos os pacientes desta coorte usavam três ou mais anti-hipertensivos sendo que obrigatoriamente um destes fármacos era um diurético. Neste esquema terapêutico também era recomendado e a grande maioria usava um fármaco que bloqueia o Sistema Renina-Angiotensina. (Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina ou Bloqueador dos Receptores da Angiotensina). Hipertensão secundária foi um critério de exclusão.

### **Coleta de Dados**

A avaliação clínica inicial e evolutiva dos pacientes no programa, foi realizada segundo protocolo pré-definido [12]. Foram coletadas informações sócio-demográficas e clínicas dos pacientes, incluindo fatores de risco cardiovascular: diabetes (duas medidas de glicemia de jejum  $\geq 6,9$  mmol/l ou em tratamento), sedentarismo (sem atividade física regular, pelo menos 30 minutos por dia, na maior parte dos dias da semana), obesidade (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), tabagismo atual, dislipidemia, história familiar de hipertensão arterial e de doença coronariana precoce. Além dessas informações, foram armazenadas no conjunto de dados de medidas repetidas, os valores de todos os parâmetros da MAPA (pressões sistólica e diastólica diurnas, noturnas e de 24 horas) nos momentos inicial e subsequentes a intervalos aproximadamente anuais. A pressão

de pulso (PP) foi calculada como a diferença entre a PA sistólica (PAS) e a PA diastólica (PAD).

As medidas da MAPA foram realizadas inicialmente com aparelhos OSCAR no período de 1999 a 2000 e com aparelhos DYNAMAPA a partir de 2001. Ambos os monitores foram avaliados e aprovados pela Sociedade Britânica de Hipertensão (BHS).

A leitura da pressão arterial foi feita a cada 10 minutos durante a fase de vigília e a cada 20 minutos durante o sono. O período noturno foi ajustado após o exame de acordo com os registros feitos pelo paciente. A qualidade do exame dependeu da obtenção de pelo menos 70 medidas válidas nas 24 horas e de pelo menos 2 registros por hora durante a noite. Houve perda de informação em alguns instantes do tempo, tornando assim o delineamento não balanceado com respeito ao tempo.

O número de MAPAs realizadas pelos pacientes foi variável (mínimo de três e máximo de sete), assim como o intervalo entre os exames. Essa variação deveu-se ao fato de se tratar de um estudo pragmático, realizado em contexto assistencial, no qual podem ocorrer mudanças do protocolo determinadas pela evolução de cada paciente. A variável indicadora do tempo transcorrido, em dias, até a realização dos exames de MAPA, foi construída tomando-se como base a data da primeira MAPA para cada um dos pacientes.

A avaliação final foi realizada com dados do prontuário médico dos pacientes e das medidas feitas durante a consulta de avaliação evolutiva nos anos de 2006 e 2007. Foram registradas as pressões arteriais de consultório, o peso, a circunferência da cintura (medida em seu menor diâmetro entre a borda costal e a crista ilíaca), os eventos cardiovasculares fatais e não fatais ocorridos no período de acompanhamento, e o aparecimento de novas lesões de órgãos-alvo, classificadas de acordo com diretrizes internacionais e nacionais de forma padronizada [6,13].

### **Análise estatística**

Foi ajustado um modelo de regressão linear simples para cada paciente, utilizando os

valores da PAS vigília em função do tempo (dias). Assim, foram gerados 352 valores de interceptos e de inclinações, que foram apresentados em forma gráfica. Também foram feitos os gráficos de perfis individuais, que são essencialmente gráficos de dispersão (tempo na abscissa e resposta na ordenada), em que os pontos associados a uma mesma unidade amostral são unidos por segmentos de reta.

Utilizou-se modelos aditivos generalizados mistos (GAMM) na análise multivariável. Essa classe de modelos permite a análise de variáveis dependentes cuja distribuição pertença à família exponencial; permite o uso de funções de suavização para tratar efeitos não lineares de covariáveis; e, simultaneamente, trata a estrutura de dependência introduzida pela repetição de medidas no mesmo indivíduo [14,15,16].

As variáveis resposta, com distribuição Normal, foram os valores médios de PAS, PAD e PP, obtidas em cada MAPA no período de vigília, no período noturno e nas 24 horas. Como variáveis explicativas foram testadas: idade, sexo, número de drogas em uso, diabetes, glicose, história familiar de HA, colesterol total, IMC, sedentarismo, HDL, triglicérides, raça (observação do entrevistador), condição de tabagismo, além das variações entre os momentos inicial e final em relação ao tempo de acompanhamento para: IMC, circunferência de cintura, creatinina, glicose, HDL, colesterol total. Por exemplo:

$Variac\tilde{a}o\ de\ IMC = (IMC\ final - IMC\ inicial) / \Delta(t)$  . Ao trabalhar com os valores de IMC de forma categorizada, optou-se por usar a categoria de sobrepeso (25,0 a 29,9 kg/m<sup>2</sup>) como referência, por ser a mais frequente, dando maior precisão para a estimativa dos efeitos das demais categorias.

Todas as variáveis contínuas, a princípio, foram tratadas como tendo uma relação não linear com a variável resposta e testadas usando a função de suavização *spline* [15]. Quando não se verificava efeito não linear, a variável entrava no modelo linearmente. Na construção dos modelos, as variáveis idade, sexo e número de drogas anti-hipertensivas foram incluídas,

independentemente de significância estatística. As demais variáveis foram incluídas no modelo por ordem de significância ( $p\text{-valor} < 0,20$ ) em análise para cada variável individualmente, uma por vez, e foram mantidas no modelo aquelas com  $p\text{-valor} < 0,05$ . As variáveis explicativas foram analisadas usando modelo de efeito misto com intercepto aleatório e o modelo aditivo foi testado para as variáveis contínuas.

A classificação inicial em HPR e HRV foi incluída como um fator para avaliar a evolução da pressão ao longo do tempo, na categoria de classificação. O coeficiente de variação no tempo para um determinado nível de hipertensão resistente é dado pela soma da suavização para esse nível mais a estimativa do coeficiente para o mesmo nível, da parte paramétrica do modelo. Sendo assim, os coeficientes para o fator (HPR ou HRV) podem ser diretamente interpretáveis como os valores “médios” dos coeficientes para cada nível do fator.

O ajuste dos modelos foi avaliado pela análise dos resíduos e os modelos foram comparados usando o Critério de Informação de Akaike (AIC) [17]. A proporção da variância devido ao efeito aleatório foi calculada e mede a variabilidade das medidas de um mesmo indivíduo em relação à variabilidade total [16].

As análises foram realizadas com o *software* livre R [18].

## **RESULTADOS**

Os 352 pacientes ingressaram no estudo com idade variando de 31 a 92 anos (mediana = 60 anos), permaneceram no estudo por tempos diferentes (1 a 7,3 anos, tempo mediano = 4,7 anos), tiveram visitas de seguimento diferentemente espaçadas e realizaram um número desigual de exames de MAPA (3 a 7), totalizando 1586 possíveis observações da MAPA.

As características dos pacientes no momento inicial do estudo estão descritas na tabela 1. Há uma predominância de mulheres, sendo a maioria dos pacientes inicialmente classificada como hipertenso resistente verdadeiro e com IMC acima do normal ( $\geq 25\text{kg/cm}^2$ ) em mais de

80% deles.

Os valores medianos das variações entre os momentos final e inicial do IMC e da circunferência da cintura, foram nulos; ou seja, não houve variação. Para a glicose, o HDL, a creatinina e o colesterol total, essas variações apresentaram valor mediano de -0,14mg/dl, -0,48 mg/dl, 0,02mg/dl e -2,43mg/dl respectivamente.

Quanto à classificação do tipo de hipertensão resistente, a tabela 2 mostra que, ao final do período de acompanhamento, um pouco mais de dois terços dos 59 pacientes inicialmente classificados como HPR, tornaram-se HRV. Em relação ao número de drogas anti-hipertensivas em uso, a média foi de 3,2 entre os HPR e 4,0 entre os HRV. A idade média foi semelhante nesses dois grupos: 59,1 anos em HPR e 59,6 anos em HRV.

Tabela 1: Características dos pacientes no momento inicial (cadastro).

Características	n	%	
Sexo			
Feminino	254	72,2	
Masculino	98	27,8	
Diabetes			
Sim	120	34,4	
Não	229	65,6	
Tipo de hipertensão resistente			
Verdadeira	293	83,2	
Pseudorresistente	59	16,8	
História familiar de hipertensão			
Sim	269	81,3	
Não	62	18,7	
Sedentarismo			
Sim	235	67,9	
Não	111	32,1	
Tabagismo			
Sim	33	9,6	
Não	312	90,4	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )			
peso normal	18,5 – 24,9	59	16,9
sobrepeso	25,0 – 29,9	133	38,0
obesidade grau I	30,0 – 34,9	99	28,3
obesidade grau II	35,0 – 39,9	47	13,4
obesidade grau III	40,0 ou +	12	3,4
Cor da pele			
Branca	193	54,8	
Negra	60	17,1	
Parda	99	28,1	

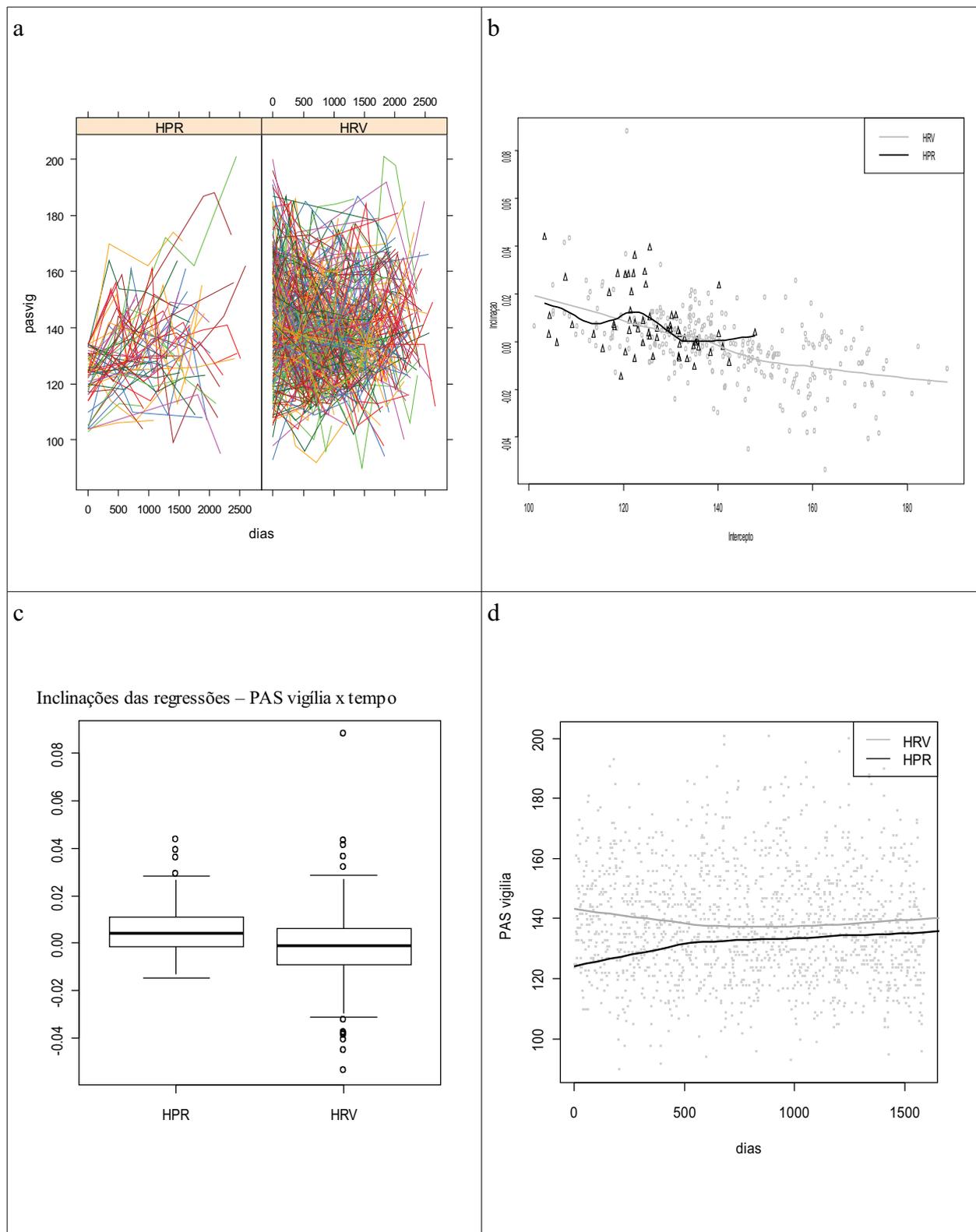
Tabela 2: Classificação quanto ao tipo de hipertensão resistente nos momentos inicial e final do estudo

Primeira MAPA	Última MAPA		Total
	HRV	HPR	
HRV	262 (89,4%)	31 (10,6%)	293
HPR	40 (67,8%)	19 (32,2%)	59
Total	302 (85,8%)	50 (14,2%)	352

Ao representar graficamente os valores da PAS de vigília obtidos em cada MAPA para todos os pacientes, observou-se um valor inicial muito variável. Valores iniciais elevados apresentaram um declínio da PAS, enquanto que valores iniciais baixos tiveram uma tendência de aumento nas MAPAS subsequentes. O Gráfico 1a, mostrando a evolução individual da MAPA dos pacientes ao longo do tempo, sugere que o aumento da PAS vigília no grupo HPR parece ser mais acentuado que no grupo HRV. As estimativas de intercepto e inclinação de regressão linear, considerando como variável dependente a pressão arterial média de vigília de cada paciente e como variável independente o tempo, indicaram uma relação inversa entre intercepto e inclinação: quanto maior a PA inicial, maior o seu declínio (Gráfico 1b). Os menores valores, (em preto) dos indivíduos HPR não apresentaram declínio de forma consistente como os demais. Representando as inclinações graficamente, através de box-plots, observou-se que o grupo HPR apresentou inclinação mediana positiva enquanto que o grupo HRV apresentou inclinação mediana negativa (Gráfico 1c). A inclinação média do grupo HPR foi de 0,0074 e do grupo HRV de -0,0016. A diferença entre essas médias mostrou-se estatisticamente significativa ( $p$ -valor $<0,0001$ ) através do teste t de Student. Os valores médios dos interceptos (valores iniciais de PAS de vigília) foram iguais a 125,39 mmHg no grupo HPR e 141,04 mmHg no grupo HRV. A tendência temporal da PAS de vigília, usando suavização lowess, encontra-se apresentada no gráfico 1d. Observou-se que os valores da PAS de vigília no grupo HPR aumentaram até o primeiro trimestre do segundo ano de acompanhamento, aproximadamente, enquanto que nesse mesmo período, o grupo HRV teve seus valores diminuídos. A partir daí, houve uma tendência de regressão à média, indicando comportamentos diferentes .

A análise exploratória foi realizada para os demais valores da PA, porém optou-se em apresentar apenas os resultados para a pressão arterial sistólica de vigília.

Gráfico 1: a) Gráfico de perfis da PAS de vigília por tipo de hipertensão resistente. b) Parâmetros da regressão da PAS em função do tempo em HPR e HRV. c) *Box-plot* das inclinações obtidas em b. d) Tendência temporal da PAS, usando suavização *lowess*, nos dois grupos.



Dentre as variáveis contínuas, as únicas que se mostraram estatisticamente significantes na análise bivariada e que apresentaram relação não linear com as diferentes medidas de pressão foram a idade e o tempo (em dias) segundo tipo de hipertensão.

As tabelas 3, 4 e 5 apresentam os valores estimados dos parâmetros, assim como os gráficos das curvas de alisamento dos modelos para as pressões médias sistólica, diastólica e de pulso, na vigília, no período noturno e no período de 24 horas. A variável número de drogas apresentou uma relação inversa com relação à PA.

A Tabela 3 mostra os valores estimados pelos modelos usando a pressão sistólica em seus valores diurno, noturno e em 24 horas. Obesos tipo II (34,9 a 39,9 kg/m<sup>2</sup>) tiveram um acréscimo superior a 7 mmHg em suas estimativas médias populacionais da PAS (nos três períodos) quando comparados aos pacientes com sobrepeso. Nesses modelos, também se mostrou importante o decréscimo da PAS de vigília ao longo do tempo para pacientes mais velhos, havendo uma estabilização a partir de 60 anos, além do expressivo aumento da PAS de vigília em relação ao tempo de realização das MAPAs no grupo HPR, chegando ao final do período de acompanhamento com um acréscimo superior a 10 mmHg em relação ao valor médio populacional desse grupo (125,8 mmHg, erro-padrão=4,3). Por outro lado, no grupo HRV houve um decréscimo nos primeiros dois anos de acompanhamento, mantendo-se estável após esse tempo. O valor médio populacional desse grupo foi de 134,8 mmHg com erro-padrão estimado (ep) de 4,3. Os valores médios populacionais da PAS noturna e PAS 24h mostraram-se muito semelhantes aos da PAS vigília, com valores para o grupo HPR de 123,2 mmHg (ep=3,1) e 125,5 (ep=4,3) e para o grupo HRV de 132,2 mmHg (ep=3,0) e 134,3 mmHg (ep=4,2), respectivamente.

Os modelos utilizando a pressão diastólica em seus valores diurno, noturno e 24h estão apresentados na tabela 4. A relação da idade com a PAD se mostrou linear, com valores tensionais mais baixos para pacientes mais velhos. Os valores médios populacionais da PAD

noturna mostraram-se inferiores aos dois outros períodos, nos dois grupos de hipertensos (74,8mmHg, ep=2,4 para HPR e 76,7mmHg, ep=2,3 para HRV). Os valores médios da PAD vigília e em 24h foram 81,2mmHg (ep=2,3) e 79,7mmHg (ep=2,3) para HPR e 84,7mmHg (ep=2,2) e 82,8mmHg (ep=2,2) para HRV.

Em relação às mulheres, os homens apresentaram um aumento de 5 mmHg ao valor médio populacional da PAD de vigília e de 24 horas. No período noturno, esse aumento foi de 6 mmHg (Tabela 4). Como consequência, ao modelar a pressão de pulso, os homens apresentaram um decréscimo de pouco mais de 3 mmHg em relação às mulheres (Tabela 5).

A idade apresentou uma relação direta com os valores de pressão de pulso. Os valores médios mostraram-se semelhantes nos três períodos medidos para os dois grupos de hipertensos. No grupo HPR, os valores de vigília, noturno e 24h foram: 47,5mmHg (ep=3,1), 46,4mmHg (ep=3,5) e 48,0mmHg (ep=3,1). No grupo HRV esses valores foram: 53,6mmHg (ep=3,0), 53,0mmHg (ep=3,4) e 54,1mmHg (ep=3,0); todos superiores a 53mmHg, preconizado como limite superior de normalidade pelas IV Diretrizes Brasileiras de MAPA [20].

Os pacientes portadores de diabetes apontaram para um aumento de cerca de 4 mmHg nos valores da pressão de pulso em relação àqueles sem a doença (Tabela 5).

A proporção de partição da variância indica que as características individuais, além das incluídas nos modelos, têm papel preponderante na evolução da pressão arterial, seja sistólica ou diastólica, e ainda maiores valores para a pressão de pulso. Todos os modelos – vigília, noturno e 24hs tem variância atribuível ao indivíduo muito similar, acima de 40%.

Tabela 3: Estimativas dos coeficientes e curvas de alisamento dos modelos para a PAS.

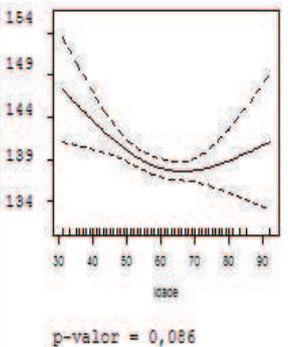
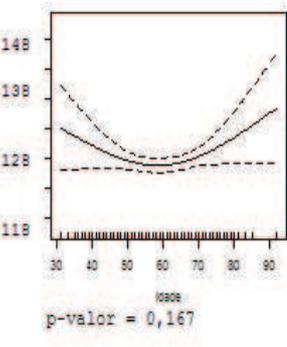
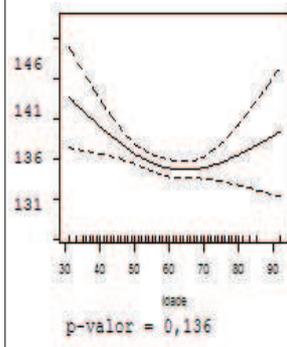
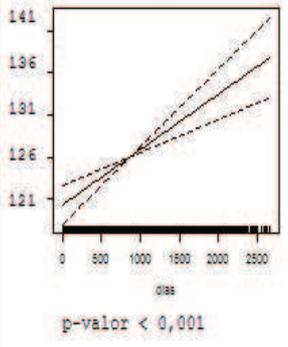
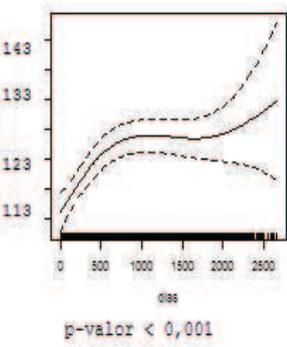
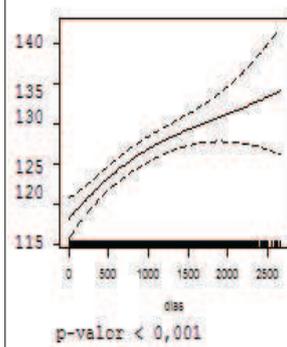
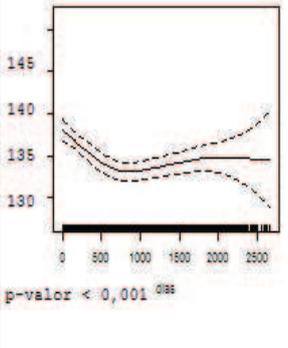
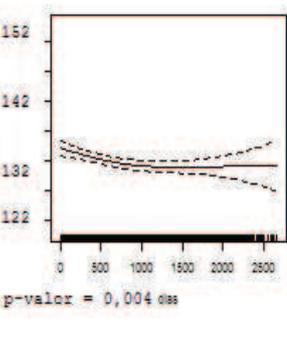
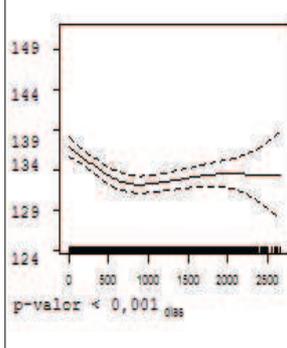
Parâmetros/ Alisamentos	PAS Vigília		PAS Noturna		PAS 24h		
	Estimativa (erro-padrão)	p-valor	Estimativa (erro-padrão)	p-valor	Estimativa (erro-padrão)	p-valor	
Sexo (Masculino)	1,55 (1,62)	0,340	1,92 (1,83)	0,292	1,38 (1,61)	0,393	
Número de drogas	-1,40 (0,58)	0,017	-1,39 (0,66)	0,036	-1,44 (0,57)	0,012	
IMC (18,5 - 24,9]	0,42 (2,12)	0,842	2,53 (2,43)	0,299	0,91 (2,11)	0,665	
(29,9 - 34,9]	2,17 (1,74)	0,212	1,88 (1,99)	0,346	2,20 (1,73)	0,204	
(34,9 - 39,9]	7,51 (2,24)	0,001	7,02 (2,57)	0,006	7,38 (2,23)	0,001	
(39,9 - 52,0]	-3,70 (3,98)	0,352	-3,46 (4,54)	0,445	-3,64 (3,96)	0,357	
Colesterol(mg/dl)	0,04 (0,01)	0,018	-	-	0,03 (0,01)	0,058	
Idade (anos)							
	Tempo (HPR)						
		Tempo (HRV)					
Partição da variância (efeito aleatório)			40,1%		41,3%		41,4%

Tabela 4: Estimativas dos coeficientes e curvas de alisamento dos modelos para a PAD.

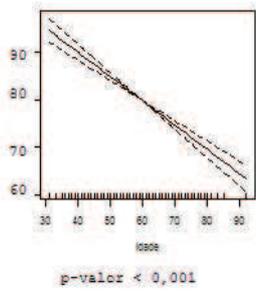
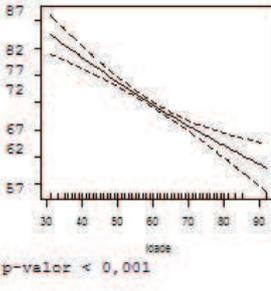
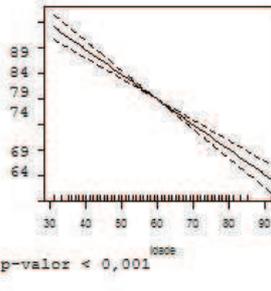
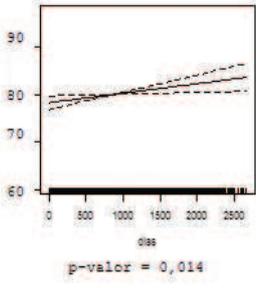
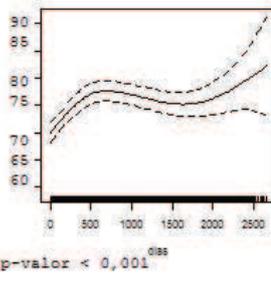
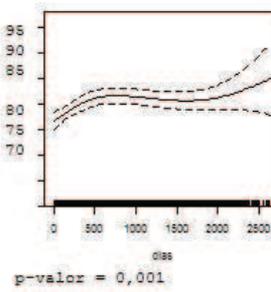
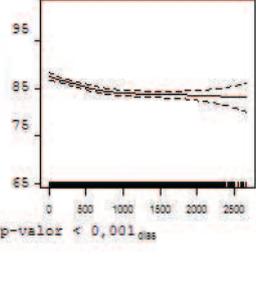
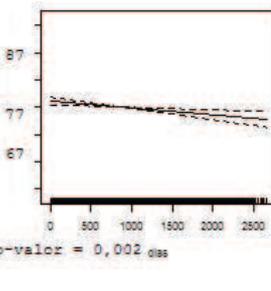
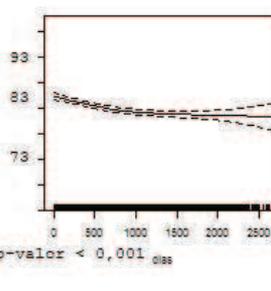
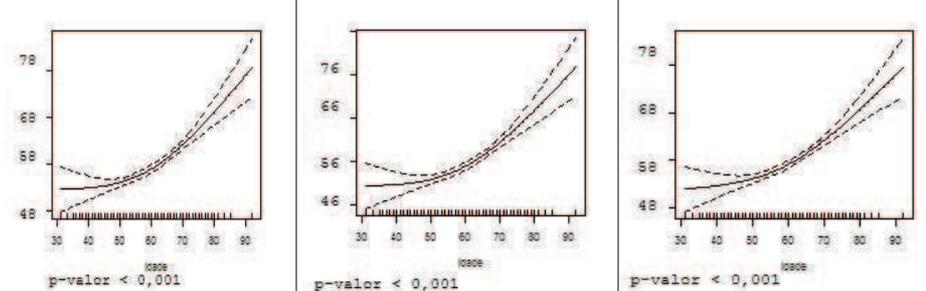
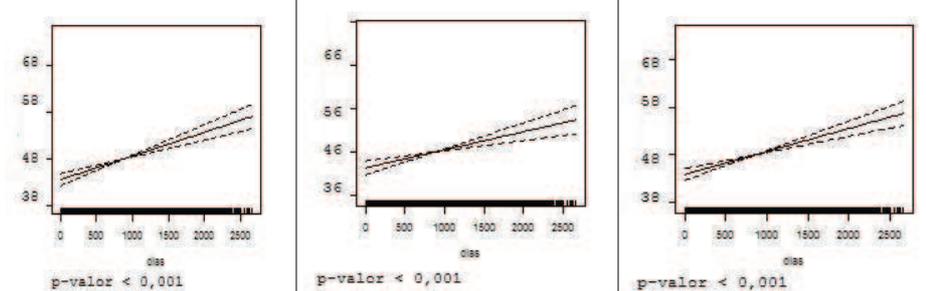
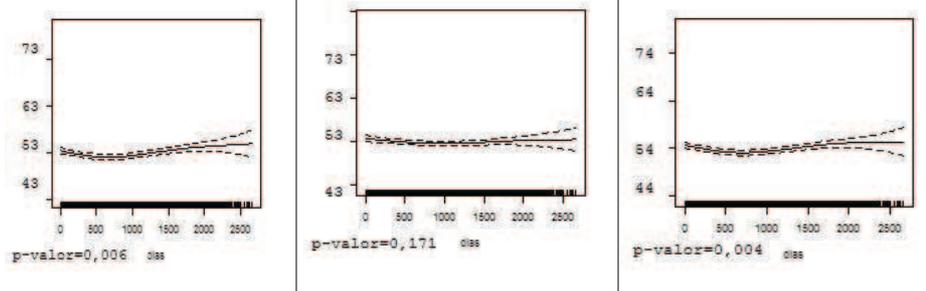
Parâmetros/ Alisamentos	PAD Vigília		PAD Noturna		PAD 24h	
	Estimativa (erro-padrão)	p-valor	Estimativa (erro-padrão)	p-valor	Estimativa (erro-padrão)	p-valor
Sexo (Masculino)	5,08 (1,07) <0,0001		6,03 (1,16)	<0,0001	5,04 (1,06)	<0,0001
Número de drogas	-0,77 (0,37)	0,035	-0,81 (0,40)	0,044	-0,76 (0,35)	0,032
IMC (18,5 - 24,9]	-0,62 (1,44)	0,664	-	-	-0,18 (1,42)	0,901
(29,9 - 34,9]	0,70 (1,14)	0,540	-	-	0,66 (1,12)	0,558
(34,9 - 39,9]	3,07 (1,47)	0,036	-	-	2,77 (1,45)	0,056
(39,9 - 52,0]	-5,48 (2,76)	0,047	-	-	-5,65 (2,73)	0,039
História familiar	-2,46 (1,22)	0,044	-2,60 (1,31)	0,047	-2,42 (1,21)	0,046
Idade (anos)						
Tempo (HPR)						
Tempo (HRV)						
Partição da variância (efeito aleatório)	44,8%		44,4%		46,3%	

Tabela 5: Estimativas dos coeficientes e curvas de alisamento dos modelos para a PP.

Parâmetros/ Alisamentos	PP Vigília		PP Noturna		PP 24h	
	Estimativa (erro-padrão)	p-valor	Estimativa (erro-padrão)	p-valor	Estimativa (erro-padrão)	p-valor
Sexo (Masculino)	-3,59 (1,18)	0,002	-3,13 (1,30)	0,016	-3,57 (1,18)	0,003
Número de drogas	-0,90 (0,33)	0,006	-0,96 (0,40)	0,017	-0,93 (0,32)	0,004
IMC (18,5 - 24,9]	0,79 (1,55)	0,609	1,45 (1,70)	0,394	0,85 (1,55)	0,585
(29,9 - 34,9]	1,28 (1,27)	0,313	1,71 (1,39)	0,220	1,36 (1,27)	0,283
(34,9 - 39,9]	4,33 (1,63)	0,008	4,33 (1,79)	0,016	4,58 (1,63)	0,005
(39,9 - 52,0]	0,13 (2,99)	0,964	2,51 (3,28)	0,444	0,34 (3,00)	0,909
Colesterol(mg/dl)	0,03 (0,01)	0,002	0,03 (0,01)	0,031	0,03 (0,01)	0,007
Diabetes	3,64 (1,10)	0,001	3,88 (1,20)	0,001	3,57 (1,10)	0,001
Idade (anos)						
Tempo (HPR)						
Tempo (HRV)						
Partição da variância (efeito aleatório)	59,8%		52,2%		60,5%	

## DISCUSSÃO

Os estudos longitudinais encontrados na literatura analisam a evolução de pacientes hipertensos e HR utilizando medidas de PA (consultório, MAPA e Monitorização Residencial da PA) realizadas no início do acompanhamento. O controle dos níveis tensionais, geralmente, é um dos desfechos analisados. Contudo, não são analisados os valores intermediários da PA, embora inúmeras avaliações sejam realizadas ao longo dos períodos de acompanhamento. Uma pergunta não respondida por esses estudos motivou a análise aqui apresentada: A trajetória dos níveis tensionais de hipertensos em tratamento é semelhante para todos os pacientes, incluindo os inicialmente classificados como pseudorresistentes?

A prática clínica mostra que, apesar da existência de fármacos eficazes na redução da PA, o percentual de pacientes que atinge níveis considerados satisfatórios é baixo. Esses níveis variam em diferentes estudos, mas, raramente ultrapassam 30%. Mesmo pacientes que, em algum momento são considerados controlados, costumam apresentar flutuações dos níveis tensionais que podem refletir o uso inadequado da medicação, a presença de fatores que elevam a PA, como medicamentos, ingestão de sal ou álcool, aumento de peso, ou sem nenhuma causa aparente [20]. Todas essas observações estão ainda mais presentes entre um grupo especial de hipertensos, os hipertensos resistentes. Os resultados aqui apresentados corroboram essas observações. Cerca de 2/3 dos HPR tornam-se HRV ao longo do acompanhamento, sendo que cerca de 65% dos HPR já podem ser considerados resistentes verdadeiros na 3ª MAPA (dados não apresentados). Por outro lado, apenas 10% dos HRV mudaram de classificação na última MAPA realizada, tornando-se HPR.

No presente estudo, foram analisadas as médias dos parâmetros de todas as MAPAs realizadas para cada paciente. Foi possível identificar dois padrões predominantes de trajetória dos níveis tensionais: um ascendente e um descendente. Pacientes hipertensos resistentes verdadeiros tiveram uma tendência predominantemente descendente e os pseudorresistentes

predominantemente ascendente, com atenuação dessas tendências ao longo do tempo.

Uma explicação para a relação inversa obtida entre a idade dos pacientes e os valores da PA, pode ser atribuída a um possível viés de sobrevivência, onde apenas pacientes com valores de PA não tão elevados mantiveram-se no estudo. Outra possível explicação pode estar relacionada àqueles pacientes que respondem a um tratamento mais intensivo. A intensidade de tratamento diferenciada para os dois grupos de hipertensos resistentes, aliada à evolução natural da hipertensão arterial, pode explicar a relação da PA com o tipo de HR ao longo do tempo.

Na análise da evolução dos níveis tensionais, é imprescindível considerar a dependência entre essas medidas da PA repetidas para o mesmo paciente. Os modelos mistos são úteis na modelagem desse tipo de desenho longitudinal com medidas repetidas, uma vez que não têm restrições caso os dados sejam desbalanceados (medidas obtidas em tempos diferentes nos pacientes, número diferente de medidas repetidas por indivíduo) ou tenham observações faltantes e, além disso, permitem que se modelem correlações entre as observações feitas em um mesmo paciente. Essa classe de modelos combina efeitos fixos, que são preditos em modelos de regressão tradicionais, com efeitos aleatórios que contemplam a correlação entre observações de um mesmo paciente.

Variáveis não incluídas na análise podem representar uma fonte de potenciais vieses nos resultados apresentados. Uma importante condição não investigada foi a apneia obstrutiva do sono, conhecida como um fator contribuidor para o desenvolvimento da hipertensão [6].

Como conclusão à trajetória de ascensão da pressão nos pacientes HPR, vemos que esses pacientes não devem ser negligenciados e tratados como um fenômeno de menor importância. Ao contrário, devem ser monitorados e provavelmente acompanhados a intervalos menores.

As VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão [21] recomendam, além do tratamento medicamentoso, a adoção de tratamento não-medicamentoso e abordagem multiprofissional ao lidar com a hipertensão. Apesar de os pacientes terem sido orientados quanto à mudança do

estilo de vida, hábitos já instalados na vida adulta, são difíceis de serem modificados. A não redução do IMC, assim como da circunferência de cintura, encontrados nesse estudo (valores medianos nulos de suas variações), confirmam tal afirmação. Entretanto, mudanças de hábitos de vida profundos tornam-se mais acessíveis com a adoção de campanhas de política pública, como a implementada na redução do consumo de tabaco [1].

## REFERÊNCIAS

- [1] Chobanian AV. The hypertension paradox – more uncontrolled disease despite improved therapy. *N Engl J Med* 2009;361:878-887.
- [2] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365:217-223.
- [3] Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from American Heart Association professional education committee of the council for high blood pressure research. *Hypertension*. 2008;51:1403-1419.
- [4] Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2063-2070.
- [5] Sarafidis PA, Bakris GL. Resistant hypertension: an overview of evaluation and treatment. *J.Am.Coll.Cardiol.*2008;52:1749-1757.
- [6] The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289(19):2560-2572.
- [7] Acelajado MC, Calhoun DA. Resistant hypertension: who and how to evaluate. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24:340-44.
- [8] Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, et al. Cardiovascular outcome in treated hypertensive patients with responder, masked, false resistant, and true resistant hypertension. *Am J Hypertens*.

2005;18:1422-1428.

[9] Redon J, Campos C, Narciso ML, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension*. 1998;31:712-718.

[10] Magnanini MMF, Nogueira AR, Carvalho MS, Bloch KV. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and cardiovascular risk in resistant hypertensive women. *Arq Bras Cardio* 2009;92(6):484-489.

[11] Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006;47:846-853.

[12] Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Pressure Monitoring* 2003; 8:181-185.

[13] 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. 2003. *Journal of Hypertension*; 21:1011–1053.

[14] Hastie TJ, Tibshirani RJ. *Generalized Additive Models*. Chapman and Hall, London. 1990.

[15] Wood SN. *Generalized Additive Models. An Introduction with R*. Chapman and Hall, London. 2006.

[16] Faraway JJ. *Extending the Linear Model with R: Generalized Linear, Mixed Effects and Nonparametric Regression Models*, volume 66. 2005.

[17] Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* 1974; 19 (6): 716–723.

[18] R Development Core Team (2009). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.

[19] Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. JAMA 2003; 290:199-206.

[20] Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz para uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial – II Diretriz para uso da monitorização residencial da pressão arterial – IV MAPA/ II MRPA. Arq. Bras. Cardiol. 2005; 85 (supl 2):1-18.

[21] VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Revista Hipertensão. 2010; 13(1).

### *Artigo 3 - Evolução dos valores de descenso noturno em pacientes hipertensos resistentes.*

**Título:** Evolução dos valores de descenso noturno em pacientes hipertensos resistentes

**Autores:** Monica Maria Ferreira Magnanini, Katia Vergetti Bloch, Armando da Rocha Nogueira, Marilia Sá Carvalho

#### **Resumo**

**Fundamento:** Muitos estudos categorizam o valor do descenso noturno, alguns apontando para um aumento do risco cardiovascular, enquanto outros não encontram evidências de que trata-se de um grupo de maior risco. Porém, a persistência nos estados *dipper* e *non dipper* tem sido questionada, devido à probabilidade dos indivíduos mudarem de categoria em exames subsequentes.

**Objetivo:** Estudar as características clínicas associadas à evolução dos valores do descenso noturno em pacientes hipertensos resistentes. Estimar as probabilidades de transição entre as categorias de descenso noturno, em MAPAs sucessivas.

**Métodos:** Foram acompanhados 352 pacientes hipertensos resistentes que realizaram pelo menos três exames de MAPA a intervalos aproximados de um ano. Utilizou-se modelos GAMM com uma curva suavizada para cada categoria do descenso noturno.

**Resultados:** Os pacientes *non dippers* eram mais velhos, com valores mais elevados da pressão de pulso, em comparação ao grupo *dipper*. A tendência temporal do descenso noturno no grupo *dipper* foi fortemente decrescente, estabilizando-se em torno de seu valor médio, ligeiramente superior a 10%. A probabilidade estimada de permanência no estado *dipper* foi de 52%, enquanto que no estado *non dipper* esse valor foi de 46%. Esses valores não apresentaram grandes diferenças quando analisados separadamente por tipo de hipertensão resistente; tampouco houve diferença em relação ao sexo dos pacientes.

**Conclusão:** Apesar de não ultrapassar o limite de normalidade de 10%, houve uma queda

acentuada nos valores percentuais do descenso noturno dos pacientes *dippers* ao longo do tempo. Essa informação seria perdida se a variável fosse tratada em sua forma categorizada. Além disso, a probabilidade de mudança de categoria em exames subsequentes foi da ordem de 30%.

**Palavras chave: Hipertensão resistente, Descenso noturno, MAPA, Medidas repetidas, Modelos GAMM**

## INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é definida como sendo resistente ao tratamento, quando os valores da pressão arterial (PA) permanecem acima do limite, apesar do uso de três classes de anti-hipertensivos em doses eficazes, incluindo um diurético. Pacientes hipertensos resistentes são suscetíveis a um maior risco cardiovascular quando comparados aos hipertensos controlados. [1,2].

A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) tornou-se um instrumento eficiente e altamente recomendável na tomada de decisões terapêuticas envolvendo pacientes hipertensos [3]. Além disso, a MAPA oferece informação prognóstica mais acurada de eventos cardiovasculares que a medida de consultório [4,5].

Com o uso da MAPA, é possível identificar a natural variação contínua da PA e seguir seu ritmo circadiano (dia-noite) com valores noturnos geralmente menores que os valores de vigília [6,7]. Em certos grupos de indivíduos, incluindo hipertensos, o ritmo circadiano pode ser alterado e não é raro que não ocorra o decréscimo noturno da pressão [8,9]. Alguns estudos relatam que indivíduos *non dippers* (que não tem uma diminuição significativa da PA à noite) apresentam um aumento do risco de eventos ou complicações cardiovasculares [10,11, 12] enquanto outros não conseguem encontrar evidências de que trata-se de um grupo de maior risco [13,14]. Porém, a persistência dos estados *dipper* e *non dipper* (com e sem descenso noturno adequado) tem sido questionada na literatura [15], devido à probabilidade dos indivíduos mudarem de categoria em exames subsequentes.

Este trabalho tem como objetivo estudar as características clínicas associadas à evolução dos valores do descenso noturno em pacientes hipertensos resistentes. Para tanto, foi usado um conjunto longitudinal de medidas repetidas de MAPA de cada paciente.

Além disso serão estimadas as probabilidades de transição, que são as probabilidades dos pacientes passarem de uma categoria de descenso noturno para a outra, em MAPAs sucessivas.

## MÉTODOS

A análise envolveu 352 pacientes hipertensos resistentes acompanhados e tratados em um Programa de Hipertensão Arterial de um Hospital Universitário, no período de 1999 a 2007. O protocolo de pesquisa foi aprovado no Comitê de Ética da instituição envolvida e todos os pacientes concordaram em participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

Hipertensão resistente foi definida, segundo Calhoun [1], como uma PA medida no consultório persistentemente mais alta que 140/90 mmHg, a despeito de terapia anti-hipertensiva com doses adequadas de três ou mais fármacos com diferentes mecanismos de ação, sendo um deles um diurético. Hipertensão Resistente Verdadeira (HRV) foi definida como PA no consultório  $\geq 140/90$  mmHg e PA de vigília na MAPA  $\geq 135/85$  mmHg e Hipertensão Pseudorresistente (HPR) como PA no consultório  $\geq 140/90$  mmHg e PA de vigília na MAPA  $< 135/85$  mmHg. Pacientes em uso de quatro medicamentos ou mais, foram classificados como hipertensos resistentes verdadeiros, independentemente do valor da PA de vigília na MAPA.

Os exames de MAPA foram realizados com os aparelhos Oscar (SunTech Medical) ou DYNAMAPA, ambos aprovados pela Sociedade Britânica de Hipertensão (BSH). A programação foi feita para que as leituras da PA fossem obtidas a intervalos de 10 minutos durante o dia e a cada 20 minutos durante a noite. Os pacientes foram instruídos a manterem suas atividades rotineiras, apenas parando nos instantes de mensuração. O período de sono foi ajustado individualmente, segundo anotações de cada paciente. O exame foi realizado em dias úteis e foi considerado válido quando um mínimo de 70 registros foram obtidos em 24 horas, com pelo menos dois registros por hora durante a noite. A variável indicadora do tempo transcorrido, em dias, até a realização dos exames de MAPA, foi construída tomando-se como base a data da primeira MAPA para cada um dos pacientes.

O descenso noturno (DN) foi definido de forma contínua, como a diferença relativa

percentual dos valores médios da PA noturna em relação à vigília, ou seja:  $DN = ((PA\ vigília - PA\ noturna) / PA\ vigília) * 100$ . Foram usadas as PA Sistólica (PAS) e Diastólica (PAD), em separado.

Os pacientes que apresentaram valores de DN sistólico e DN diastólico, entre 10 e 20% foram classificados como *dippers*. Pacientes que tiveram DN menor que 10% ou elevação da PA noturna, foram classificados como *non dippers* e *dippers reversos*, respectivamente. O descenso noturno > 20% caracterizava o *dipper acentuado*. Para usar o descenso noturno de forma categorizada, foi usada a combinação PAS e PAD, por apresentar maior reprodutibilidade [16].

Participaram desse estudo pacientes que realizaram pelo menos três exames de MAPA, a intervalos de aproximadamente um ano. Foram coletadas variáveis em exames clínicos e laboratoriais, incluindo idade, sexo, tipo de hipertensão resistente (HRV ou HPR), índice de massa corporal (IMC), história familiar de hipertensão, tabagismo, sedentarismo, glicose, colesterol total, HDL, diabetes e número de drogas anti-hipertensivas em uso. Os pacientes com hipertensão secundária foram excluídos.

### **Análise estatística**

Utilizou-se modelos aditivos generalizados mistos (GAMM). Essa classe de modelos permite a análise de variáveis dependentes cuja distribuição pertença à família exponencial, o uso de funções de suavização para tratar efeitos não lineares de covariáveis e trata a estrutura de dependência introduzida pela repetição de medidas no mesmo indivíduo, com a inclusão de efeitos aleatórios [17,18].

A variável resposta foi o percentual de redução da PA, ou seja, o DN em sua forma contínua. Todas as covariáveis contínuas, a princípio, foram tratadas como tendo uma relação não linear com a variável resposta e testadas usando a função de suavização *spline* [17]. Quando não se verificava efeito variando ao longo de sua escala, a variável entrava no modelo linearmente. Na construção dos modelos, as variáveis idade e sexo foram incluídas,

independentemente de significância estatística. As demais variáveis foram incluídas no modelo por ordem de significância ( $p\text{-valor} < 0.20$ ) em análise bivariada, uma por vez.

A classificação inicial em *dipper* e *non dipper* foi incluída como uma covariável na forma de um fator, gerando uma curva suavizada para cada categoria, para avaliar a persistência do DN na categoria de classificação. O coeficiente de variação no tempo para um determinado nível do fator DN é dado pela soma da suavização para esse nível mais a estimativa do seu coeficiente, da parte paramétrica do modelo. A formulação do modelo garantiu, assim, que os coeficientes para o fator (DN) fossem diretamente interpretáveis como os valores “médios” dos coeficientes para cada nível.

O ajuste dos modelos foi avaliado pela análise dos resíduos e os modelos foram comparados usando o Critério de Informação de Akaike (AIC) [19]. A proporção da variância devido ao efeito aleatório foi calculada e pode ser interpretada como uma mensuração do grau de dependência das medidas pertencentes a um mesmo indivíduo em relação à variabilidade total [18].

As análises foram realizadas usando o software livre R [20], disponível para download em <http://www.r-project.org>.

## RESULTADOS

Os 352 pacientes analisados geraram 1586 medidas médias de PA (na vigília, no período noturno e em 24 horas), nos repetidos exames de MAPA. A tabela 1 apresenta as estatísticas descritivas dos valores do descenso noturno calculados usando tanto a pressão sistólica (PAS) quanto a pressão diastólica (PAD).

Tabela 1: Estatísticas descritivas do descenso noturno (%) usando as PA sistólica e diastólica.

Descenso noturno (%)	Valor mínimo	Mediana	Média	Valor máximo
Sistólico	-31,7	7,4	7,4	46,2
Diastólico	-35,7	10,3	10,2	46,3

Valores negativos do descenso noturno apontam para pacientes ditos *dipper reverso*.

Valores máximos caracterizam pacientes *dipper acentuado*.

Na ocasião do primeiro exame de MAPA, os pacientes foram categorizados apenas em dois grupos: *dipper* (207) e *non dipper* (145), utilizando a combinação das pressões sistólica e diastólica. As características demográficas, clínicas e laboratoriais da população de estudo estão descritas na tabela 2, para os dois grupos em questão, no momento inicial. Os pacientes inicialmente classificados como *non dipper* eram mais velhos que os *dipper*. Em relação às demais variáveis, foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto à pressão noturna sistólica e diastólica, com níveis pressóricos dos pacientes *dipper* inferiores aos do outro grupo. A pressão sistólica de 24h e os valores da pressão de pulso (vigília, noturna e 24h) apresentaram valores elevados no grupo *non dipper*, em comparação ao grupo *dipper*.

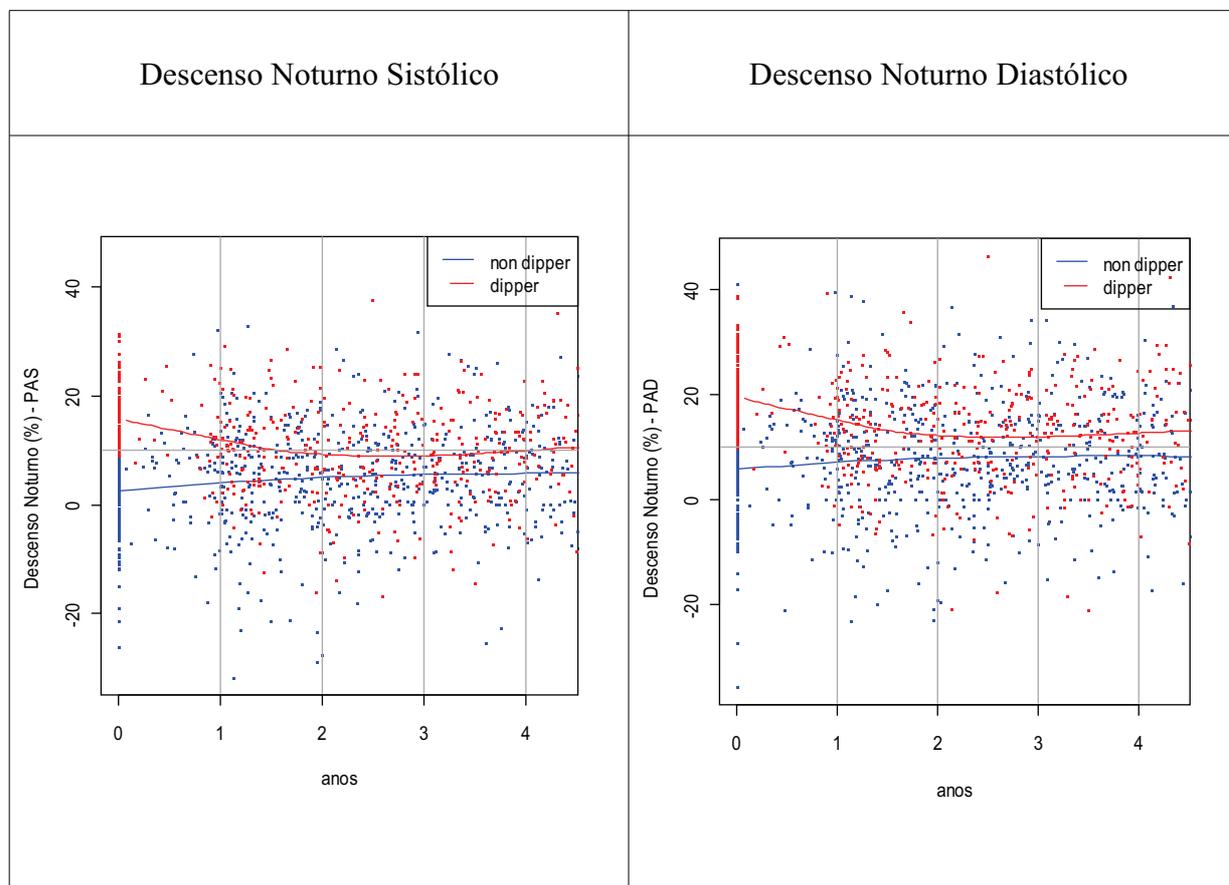
Tabela 2: Características demográficas, clínicas e laboratoriais da população de estudo no momento inicial.

Variáveis	<i>dipper/dipper acentuado</i>	<i>non dipper/dipper reverso</i>	p-valor
Idade (anos)	58	61,1	0,01
Sexo Feminino (%)	75,2	70,0	0,29
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,0	29,8	0,72
Colesterol total (mmol/l)	223,1	220,4	0,61
HDL (mmol/l)	46,7	48,2	0,28
Glicose (mmol/l)	117,9	119,7	0,72
Diabetes (%)	34,7	34,1	0,28
Tabagismo atual (%)	11,7	8,0	0,25
Sedentarismo (%)	67,4	68,3	0,85
História de HA familiar	81,8	80,9	0,85
Tipo de HA – HRV (%)	80,0	85,5	0,17
Número de drogas	3,6	3,7	0,18
PAS vigília (mmHg)	137,9	139,8	0,37
PAS noturna (mmHg)	115,8	136,9	<0,001
PAS 24h (mmHg)	133,5	139,1	0,01
PAD vigília (mmHg)	81,8	80,7	0,43
PAD noturna (mmHg)	65,5	76,3	<0,001
PAD 24h (mmHg)	78,5	79,7	0,37
PP vigília (mmHg)	56,0	59,0	0,05
PP noturna (mmHg)	50,1	60,5	<0,001
PP 24h (mmHg)	55,0	59,4	0,003

A tendência temporal do descenso noturno calculado a partir da PAS e também da PAD, usando suavização *lowess*, é apresentada no gráfico 1. Pode-se observar que os valores do DN nos pacientes *dipper* caíram, porém estabilizaram-se próximo aos 10% entre o primeiro e o segundo ano de seguimento. Os pacientes *non dipper* continuaram com a mesma classificação por todo o período de acompanhamento. Dada essa diferença de padrões temporais em cada um dos grupos, na construção do modelo multivariado foi introduzida uma suavização do tempo

para cada nível do fator DN, descrevendo assim, a maneira na qual cada coeficiente do DN varia no tempo.

Gráfico 1: Evolução do descenso noturno (%) com suavização *lowess*



Dentre as variáveis contínuas, a única que se mostrou estatisticamente significativa na análise bivariada e que apresentou relação não linear com o DN foi o tempo (em dias). A tabela 3 apresenta os valores estimados dos parâmetros, assim como os gráficos das curvas de alisamento dos modelos do descenso noturno sistólico e diastólico. Portanto, ao longo do tempo, o DN dos pacientes classificados como *dippers*, apresentou um forte declínio inicial (de aproximadamente 16 a 8% o sistólico e de 19 a 11% o diastólico), regredindo à média (11,4% o DN sistólico e 14% o diastólico). Entre os pacientes *non dippers*, houve um aumento do DN, porém apresentando valores muito inferiores a 10%. Idade avançada e glicose elevada mostraram-se associados a

uma menor redução da pressão noturna em relação à pressão de vigília. A partição da variância devido os efeitos aleatórios se mostrou muito similar nos dois modelos, indicando que a variabilidade existente entre as medidas repetidas de MAPAs de cada paciente, foi da ordem de 17%, em relação à variabilidade total.

Tabela 3: Estimativas dos coeficientes e curvas de alisamento dos modelos para o Descenso Noturno Sistólico e Diastólico.

Parâmetros	DN Sistólico (%)		DN Diastólico (%)	
	Estimativa (erro-padrão)	p-valor	Estimativa (erro-padrão)	p-valor
Idade (anos)	-0,09 (0,03)	0,001	-0,06 (0,03)	0,039
Sexo (M)	-0,23 (0,63)	0,708	-0,67 (0,70)	0,343
Colesterol (mg/dl)	0,02 (0,01)	0,002	0,03 (0,01)	<0,001
Glicose (mg/dl)	-0,01 (0,01)	0,059	-0,02 (0,01)	<0,001
IMC 30 (18.5 , 29.9]	-		1,91 (0,63)	0,003
HDL (mg/dl)	0,05 (0,02)	0,021	-	
Tempo ( <i>non dipper</i> )				
Partição da variância (efeito aleatório)	17,71%		17,49%	

Entre os pacientes hipertensos pseudorresistentes, 37% foram classificados como *non dipper* e 42% como *dipper*. Esses valores mostraram-se muito semelhantes entre os hipertensos resistentes verdadeiros (33 e 46%), não sendo observada associação estatisticamente significativa entre tipo de hipertensão resistente e as categorias de DN (p-valor = 0,20).

As 1586 observações de PA deram origem a 1233 transições de estados de DN entre as MAPAs distribuídas como mostra a tabela 4.

Tabela 4: Número de transições entre os estados de descenso noturno da MAPA<sub>t-1</sub> para a MAPA<sub>t</sub> e suas estimativas de probabilidades brutas.

MAPA <sub>t-1</sub>	MAPA <sub>t</sub>				Total
	<i>dipper reverso</i>	<i>non dipper</i>	<i>dipper</i>	<i>dipper acentuado</i>	
<i>dipper reverso</i>	<b>34 (0,28)</b>	47 (0,36)	40 (0,31)	6 (0,05)	127
<i>non dipper</i>	54 (0,12)	<b>204 (0,46)</b>	166 (0,37)	21 (0,05)	445
<i>dipper</i>	43 (0,08)	180 (0,32)	<b>289 (0,52)</b>	43 (0,08)	555
<i>dipper acentuado</i>	3 (0,03)	27 (0,25)	46 (0,43)	<b>30 (0,28)</b>	106

Em apenas três ocasiões houve observação de *dipper acentuado* seguido de *dipper reverso* na MAPA posterior. Em 166 ocasiões houve observação de *non dipper* seguido de *dipper*, e em 180 ocasiões, de *dipper* seguido de *non dipper*. O número de ocasiões de permanência em cada um dos estados, em MAPAs subsequentes, aparece na diagonal principal da tabela e está em negrito. A parte superior à diagonal refere-se ao número de ocasiões em que houve “melhora” e a parte inferior, em que houve “piora” do estado do descenso.

As estimativas das probabilidades de transição brutas estão entre parênteses na tabela 4. As probabilidades do paciente mudar da categoria *dipper reverso* para *dipper acentuado* e vice-versa, apresentaram-se muito menores que as probabilidades de mudança entre estados adjacentes. Em especial, a probabilidade do paciente ser classificado *dipper* condicionado ao fato dele ter sido classificado como *non dipper* no exame anterior, foi estimada em 37%, ao passo que

se ele foi classificado como *dipper* na MAPA prévia, essa probabilidade passa a ser 40% maior (52%). A permanência no estado *dipper* se deu a uma probabilidade de 52%, enquanto que no estado *non dipper*, a probabilidade estimada de permanência foi de 46%, usando um intervalo aproximado de um ano entre as várias MAPAs.

Analisando separadamente as probabilidades de transição para os grupos HPR e HRV, a probabilidade de um paciente *dipper* tornar-se *non dipper* na MAPA subsequente, foi ligeiramente maior no grupo HRV (29% para o grupo HPR e 33% para o grupo HRV). Ao se considerar o sexo dos pacientes, não foram observadas diferenças nas estimativas das probabilidades de transição.

## DISCUSSÃO

A estrutura de dependência entre as medidas repetidas existente nos dados longitudinais, podem levar a estimativas dos erros padrões enviesadas pelas técnicas que assumem independência dos dados, gerando, conseqüentemente, uma subestimação (ou superestimação) da incerteza dos resultados. O modelo usado nesse trabalho considera a existência de correlação entre as várias medidas de MAPA, levando a estimações não enviesadas da influência de covariáveis no comportamento do descenso noturno.

A evolução do descenso noturno nesses pacientes hipertensos resistentes ao longo do tempo, revelou um pequeno acréscimo na diferença entre a PA diurna e noturna para pacientes inicialmente classificados como *non dippers* e uma queda acentuada nos *dippers*, voltando a estabelecerem-se em torno de seu valor médio. Apesar de não ultrapassar o limite de normalidade de 10%, esse forte declínio no DN dos pacientes *dippers*, sugere uma atenção no controle da PAS de vigília desses pacientes.

Em nosso estudo, com pacientes de idade mediana de 60 anos, os níveis pressóricos da PP nos hipertensos resistentes classificados como *non dippers*, mostraram-se superiores aos *dippers*, em todos os períodos estudados. Os valores encontrados nos dois grupos de DN foram

maiores que o preconizado como normal pelas IV Diretrizes Brasileiras de MAPA (53 mmHg) [21]. A exceção foi o valor de 50,1 mmHg da PP noturna no grupo *dipper*. Com o envelhecimento, os maiores determinantes da elevação da PP são o aumento da rigidez arterial e a reflexão da onda de pulso [22].

Em estudo com hipertensos, Henskens et al [16] compararam várias formas de calcular o descenso noturno e encontraram a combinação PAS e PAD como sendo aquela de maior reprodutibilidade de *dippers* e *non dippers*. Usando apenas dois exames de MAPA, a um intervalo mediano de sete dias, pelo menos 70% dos participantes reproduziram sua classificação inicial *dipper*. A categoria *non dipper*, entretanto, obteve menor reprodutibilidade, variando de 36,8 a 59,4%, dependendo da metodologia usada no cálculo do descenso noturno. Assim sendo, o fenômeno da variação da pressão arterial entre a vigília e o sono deve ser considerado preferencialmente em seu valor percentual ou na sua diferença absoluta (em mmHg).

Associações encontradas do DN com níveis de colesterol, glicose e HDL são de difícil interpretação, pela influência medicamentosa nesses parâmetros bioquímicos.

No presente estudo, por tratar-se de pacientes hipertensos resistentes, os valores pressóricos médios obtidos nos três períodos, pela MAPA, encontraram-se elevados. Porém, é importante salientar o valor médio da PAS noturna no grupo *non dipper* igual a 136,9 mmHg. Nesse caso, a alteração do horário de administração dos medicamentos poderia contribuir para diminuir o valor pressórico desses pacientes e, conseqüentemente, mudar seu padrão de DN [23].

É razoável supor que ao classificar o padrão circadiano fazendo uso de quatro classes (*dipper reverso*, *non dipper*, *dipper* e *dipper acentuado*), a mudança de categoria em MAPAs consecutivos, ocorra com baixa probabilidade entre as categorias extremas. Em seu *editorial comment*, Verdecchia e col [24] levantaram a hipótese de que pacientes classificados como *dipper acentuado* ou, em sua oposição, *dipper reverso*, seriam menos prováveis de virem a tornar-se *non dipper* ou *dipper*, respectivamente. Nosso estudo mostrou que essas transições, em

um período de acompanhamento longo, não são tão improváveis assim, apresentando probabilidades estimadas de 0,25 e 0,31, respectivamente.

É importante salientar a não observância quanto à presença da síndrome da apnéia obstrutiva do sono, que poderia ter influenciado diretamente a ausência do descenso noturno. Também não pode-se deixar de supor que a qualidade do sono desses pacientes pode ter sido prejudicada, uma vez que o aparelho era inflado em seu braço e emitia som a cada vinte minutos.

## REFERÊNCIAS

- [1] Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from american heart association professional education committee of the council for high blood pressure research. *Hypertension*. 2008;51:1403-1419.
- [2] Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2063-2070.
- [3] O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement. The case for implementation in primary care. *Hypertension*.2008; 51:1435 - 1441.
- [4] Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, and Mancia G. Prognostic Value of Ambulatory and Home Blood Pressures Compared With Office Blood Pressure in the General Population: Follow-Up Results From the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) Study. *Circulation*. 2005;111:1777-1783.
- [5] Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, and O'Brien E. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement in Predicting Mortality: The Dublin Outcome Study. *Hypertension*. 2005;46:156-161.

- [6] Millar-Craig M W, Bishop C N and Raftery E B. Circadian variation of blood pressure. *Lancet*. 1978;1:795–7.
- [7] Pickering T G, Harshfield G A, Kleinert H D, Blank S and Laragh J H. Blood pressure during normal daily activities, sleep and exercise. Comparison of values in normal and hypertensive subjects. *JAMA*. 1982; 247: 992–6.
- [8] Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati G. Dippers versus nondippers. *J Hypertens* 1991; 9 (Suppl 2):S42-S44.
- [9] Staessen JA et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international data-base. *Hypertension* 1997; 29:30-39.
- [10] O'Brien E, Sheridan J and O'Malley K. Dippers and non-dippers (letter). *Lancet*. 1988;2:397.
- [11] Pickering T G. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. *Circulation*. 1990; 81:700–2.
- [12] Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F and Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990; 81: 528–36.
- [13] Cuspidi C, Michev I, Meani S, Valerio C, Bertazzoli G, Magrini F and Zanchetti. A Non-dipper treated hypertensive patients do not have increased cardiac structural alterations. *Cardiovascular Ultrasound*. 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC153424>.
- [14] Fagard R, Staessen J A, Thijs L. The relationships between left ventricular mass and daytime and night-time blood pressures: a meta-analysis of comparative studies. *Journal of Hypertension*. 1995. 13(8):823-829.
- [15] Mochizuki Y, Okutani M, Donfeng Y, Iwasaki H, Takusagawa M, Kohno I, Mochizuki S, Umetani K, Ishii H, Ijiri H, Komori S, Tamura K. Limited reproducibility of circadian variation

in blood pressure dippers and nondippers. *Am.J. Hypertens.*1998;11:403–9.

[16] Henskens LH, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, Haest RJ, Lodder J, de Leeuw PW. Different classifications of nocturnal blood pressure dipping affect the prevalence of dippers and nondippers and the relation with target-organ damage. *Journal of Hipertension* 2008; 26:691-698.

[17] Wood SN. *Generalized Additive Models: An Introduction with R*. Chapman & Hall/CRC Texts in Statistical Science Series, 2006.

[18] Faraway JJ. *Extending the Linear Model with R: Generalized Linear, Mixed Effects and Nonparametric Regression Models*, Chapman & Hall/CRC Texts in Statistical Science Series, 2006.

[19] Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* 1974; 19 (6): 716–723.

[20] R Development Core Team (2009). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.

[21] Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz para uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial – II Diretriz para uso da monitorização residencial da pressão arterial – IV MAPA/ II MRPA. *Arq. Bras. Cardiol.* 2005; 85 (supl 2):1-18.

[22] Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2588-605.

[23] Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Calvo C. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2008; 51: 69-76.

[24] Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. Optimizing the definition of dippers and nondippers: is a

70-86% full glass empty? Journal of Hypertension 2008; 26:630-632.

## 6. Considerações finais

Paradoxalmente ao avanço da terapia medicamentosa, a hipertensão arterial continua sendo um desafio para a saúde pública. Parte do problema deve-se à falta de aderência ao tratamento medicamentoso por parte dos pacientes, na falsa crença de que a hipertensão é uma doença curável e que eles podem diminuir, ou mesmo, suspender a medicação quando o nível pressórico diminui. Além disso, “tratar” é mais que aderir à medicação prescrita. Uma importante conclusão a que se chegou nesse estudo, foi a de que os pacientes acompanhados não mudaram hábitos de vida no sentido de contribuir para a redução dos valores tensionais. A falha em adotar hábitos de vida saudáveis tem sido um fator crítico no aumento da prevalência da hipertensão.

As vantagens do uso da MAPA são muitas. A técnica fornece mais medições que a medida convencional de consultório e a pressão arterial pode assim ter seu valor mais acurado pelo uso de suas medidas repetidas. A eficácia do tratamento anti-hipertensivo pode ser melhor avaliado, ao longo das 24 horas. Estudos longitudinais evidenciam que a MAPA é um melhor preditor da morbidade e mortalidade cardiovascular que a medida de consultório. Contudo, o uso prognóstico da MAPA, ainda hoje, tem sido pouco explorado em pacientes hipertensos resistentes. Nesse estudo, ao conduzir uma análise de sobrevida nas mulheres da coorte de hipertensos resistentes, o risco cardiovascular mostrou-se maior em mulheres com PA de vigília elevada. Sendo assim, concluímos que para atingir o objetivo de diminuir a morbidade e a mortalidade cardiovascular nessa população, as decisões devem ser baseadas obrigatoriamente no controle da PA ambulatorial e não no controle da PA de consultório.

O modelo escolhido para avaliar a evolução da pressão arterial em suas diversas classificações, foi flexível o suficiente para verificar a existência de efeitos não lineares. O modelo GAMM relacionou a variável resposta contínua a relações lineares e não lineares, além de incluir a estrutura de dependência entre as observações de um mesmo paciente.

Espera-se que os resultados aqui apresentados possam contribuir para uma melhor compreensão da evolução da hipertensão arterial resistente. Além disso, que as técnicas estatísticas utilizadas tenham maior disseminação entre epidemiologistas, permitindo que dados cuja coleta é tão onerosa, sejam plenamente analisados.

#### *Perspectivas para trabalhos futuros.*

Em estudos de progressão de uma doença crônica, há interesse na probabilidade dos indivíduos mudarem de estágios da doença. Um desdobramento do trabalho apresentado nessa tese é implementar Modelos Multi-estado de Markov na modelagem longitudinal da evolução da hipertensão à morte, em pacientes hipertensos resistentes.

Modelos Multi-estado de Markov são particularmente úteis quando o problema envolve um risco que muda ao longo do tempo [34]. Eventos não fatais durante o curso da doença podem ser vistos como transições de um estado para outro. No lugar de dados de sobrevivência ou dados do tempo até o evento de interesse, os dados passam a disponibilizar a história dos eventos. Assim, os modelos multi-estados de Markov podem ser vistos como uma extensão de modelos de riscos competitivos, já que eles estendem a análise para o que acontece após o primeiro evento. Essa classe de modelos estima as probabilidades de transição entre os diferentes estados de saúde (estados de Markov) ao longo do tempo, até o estado absorvente (morte).

Assim como nesse estudo, a quase totalidade dos trabalhos que utilizam a MAPA como medição da pressão arterial, desprezam as medidas pontuais e usam somente alguma medida resumo, como a média diurna ou noturna, o que gera perda de informação. Em trabalho futuro, pretende-se utilizar as medidas da pressão arterial ao longo de 24 horas para identificar padrões comuns de variabilidade intra e inter MAPAs. Como metodologia possível, será usada a análise fatorial dinâmica, que é uma técnica de redução de dimensão especialmente desenvolvida para dados de séries temporais multivariadas [36]. A técnica é semelhante à análise fatorial no sentido de que novas variáveis (fatores) são criadas, sendo idealmente, muito menores em número que as

variáveis originais, porém com maior poder de explicação da variável resposta. A análise fatorial dinâmica permite detectar padrões comuns em um conjunto de séries temporais. Esses padrões podem ser tendências comuns, efeitos sazonais comuns ou ciclos comuns.

## 7. Referências Bibliográficas

- 1) Lima-Costa MF, Veras R. Aging and public health. *Cad. Saúde Pública*. 2003; 19:700.
- 2) Romero DE, Leite IC, Szwarcwald CL . Healthy life expectancy in Brazil: applying the Sullivan method. *Cad Saúde Pública*. 2005;21:S7-S18.
- 3) VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Hipertensão. *Revista Hipertensão* 2010; 13(1).
- 4) Passos VMA, Assis TD, Barreto SM. Hipertensão Arterial no Brasil: estimativa de prevalência a partir de estudos de base populacional. *Epidemiol Serv Saúde* 2006; 15(1):35-45.
- 5) IBGE Esperança de vida ao nascer. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2008/default.shtm> , acessado em 25/05/2010.
- 6) Monteiro CA, Benicio MH, Conde WL, Popkin BM. Shifting obesity trends in Brazil. *European Journal of Clinical Nutrition* 2000; 54:342-346.
- 7) Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26- year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67:968-977.
- 8) Brown CD, Higgins M, Donato KA, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res* 2000; 8:605–19.
- 9) Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from American Heart Association professional education committee of the council for high blood pressure research. *Hypertension* 2008; 51:1403-1419.
- 10) Ministério da Saúde, SVS/DASIS. DATASUS. Informações de Saúde – Estatísticas vitais. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obtuf.def> , acessado em

30/07/2010.

- 11) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
- 12) Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group 2003 World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21(11): 1983-92.
- 13) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(9):1751-62.
- 14) Isaksson H, Ostergren J. Prognosis in therapy-resistant hypertension. *J Intern Med* 1994; 236:643-649.
- 15) Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*. 2001; 9:2063-70.
- 16) Muxfeldt ES, Nogueira AR, Salles GF, Bloch KV. Demographic and clinical characteristics of hypertensive patients in the internal medicine outpatient clinic of an University Hospital in Rio de Janeiro. *São Paulo Med J*, 122:87-93, 2004.
- 17) Bloch KV, Melo AN, Nogueira AR. Prevalência da adesão ao tratamento anti-hipertensivo em hipertensos resistentes e validação de três métodos indiretos de avaliação da adesão. *Cad. Saúde Pública* 2008; 24(12):2979-2984.
- 18) O'Rourke, JE. What to do when blood pressure is difficult to control. *BMJ* 2001; 222:1299-32.
- 19) Perloff D, Sokolow M, Cowan RM, Juster RP. Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: further analyses. *J.Hypertens* 1989; 7(3):S3-10.

- 20) Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35(3):844-851.
- 21) Clement DL. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Eng J Med* 2003; 384: 2407-14.
- 22) Staessen JA. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurements: a randomized controlled trial. *JAMA* 1997; 278: 1067-92.
- 23) Scharader J. Practice vs ambulatory blood pressure measurement under treatment with ramipril (PLUR study): a randomized, prospective long term study to evaluate the benefits of ABPM in patients on antihypertensive treatment. *J Human Hypertens* 2000; 14: 435-40.
- 24) Noll CA, Lee ENH, Schmidt A, Coelho EB, Nobre F. Ausência de queda da pressão arterial entre os períodos de vigília e sono. *Rev Bras Hipertens* 2001; 8(4): 468-472.
- 25) Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Pressure Monitoring* 2003; 8:181-185.
- 26) Twisk JWR. *Applied longitudinal data analysis for epidemiology: a practical guide.* Cambridge University Press 2003.
- 27) Diggle PJ, Heagerty P, Liang KY, Zeger SL. *Analysis of longitudinal data.* Oxford University Press. Oxford, England 2002.
- 28) Wood SN. *Generalized Additive Models: An Introduction with R.* Chapman & Hall/CRC Texts in Statistical Science Series, 2006.
- 29) Nelder J, Wedderburn R. Generalized linear models. *Journal of the Royal Statistical Society* 1972;135:370-384.
- 30) Molenberghs RG, Verbeke G. A review on linear mixed models for longitudinal data, possibly subject to dropout. *Statistical Modelling* 2001; 1:235-269.
- 31) Laird NM, Ware JH. Random-effects models for longitudinal data. *Biometrics* 1982; 38(4):

963-974.

32) Hastie TJ, Tibshirani RJ. Generalized Additive Models. Chapman and Hall 1990.

33) Cox DR. Regression Models and Life-Tables. Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological) 1972; 34 No2:187-220.

34) Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT et al. Análise de sobrevida: Teoria e Aplicações em Saúde. Editora FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 2005.

35) Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: Competing risks and multi-state models. Statist. Med. 2007; 26:2389–2430.

36) Zuur AF, Fryer RJ, Jolliffe T, Dekker R, Beukema JJ. Estimating common trends in multivariate time series using dynamic factor analysis. Environmetrics. 2003;14:665-685.

## **8.Anexo**

Formulários do PROHART

## Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Risk in Resistant Hypertensive Women

Monica Maria Ferreira Magnanini<sup>1</sup>, Armando da Rocha Nogueira<sup>2</sup>, Marília Sá Carvalho<sup>4</sup>, Katia Vergetti Bloch<sup>1,3</sup>

Instituto de Estudos em Saúde Coletiva<sup>1</sup>; Hospital Universitário Clementino Fraga Filho<sup>2</sup>; Departamento de Medicina Preventiva - Faculdade de Medicina - UFRJ<sup>3</sup>; Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca – Programa de Computação Científica FIOCRUZ<sup>4</sup>, Rio de Janeiro, RJ - Brazil

### Summary

**Background:** Few studies have explored the prognostic value of ambulatory blood pressure (ABP) in resistant hypertensive patients, a high-risk group.

**Objective:** To investigate the prognostic value of uncontrolled daytime ABP in resistant hypertensive women.

**Methods:** We followed 382 resistant hypertensive women, aged 24-92 years, from a hypertension unit of a university hospital, for up to 8.9 years (mean 3.9). Patients were classified as controlled (office BP  $\geq$  140/90 mmHg and daytime ABP  $<$  135/85 mmHg) or uncontrolled (office BP  $\geq$  140/90 mmHg and daytime ABP  $\geq$  135/85 mmHg). We analyzed a combined endpoint, consisting of cardiovascular mortality, ischemic heart disease, stroke and nephropathy. Cox proportional hazard models were used to estimate the risk for cardiovascular events, adjusting for potential confounders.

**Results:** The total event rate was 5.0 per 100 women-years. In the controlled and uncontrolled groups, the rates were 3.7 vs. 5.8 events respectively,  $p=0.06$ . The relative risks adjusted for age and current smoking status associated with a 10 mmHg increment in systolic ABP were greater than the ones associated with a 5 mmHg increment in diastolic ABP. Non-dipper patients had a higher risk for cardiovascular events than dipper patients (RR = 1.42 (0.87 – 2.32)), although this association had no statistical significance. Uncontrolled daytime blood pressure (yes/no) was a stronger independent risk factor, 1.67 (1.00-2.78).

**Conclusions:** There was a 67% increase in the risk of a cardiovascular event if daytime ambulatory blood pressure was uncontrolled in women with resistant hypertension. Therefore, it is mandatory to use ABP to evaluate control and to guide therapeutic strategies in resistant hypertensive patients. (Arq Bras Cardiol 2009; 92(6) : 448-453)

**Key words:** Blood pressure monitoring, ambulatory; hypertension; cardiovascular diseases; prognosis.

### Introduction

Cardiovascular diseases are the main cause of mortality all over the world and an important contributing factor is the difficulty in blood pressure (BP) control. Despite the fact that pharmacological therapy of hypertension is widely spread, the proportion of patients with BP lower than 140/90 mmHg after treatment ranges from 6% to 25%<sup>1</sup>.

In the USA, there were no significant changes in the rates of hypertension control for women between 1988 to 1994 and 1999 to 2004, with the rates remaining under 50%, while 50% of men aged 60 and older achieved hypertension control. Possible explanations for the poor blood pressure control seen in women may be the fact that physicians are less likely to suggest preventative measures for women than men, as they significantly minimize the cardiovascular risk status of women when compared with men, as they are not aware that more

women than men die annually of cardiovascular diseases<sup>2</sup>.

In Brazil, there was a 500% increase in the elderly population in 40 years. There will be 32 millions of elderly subjects by the year 2020. Life expectancy has been rising, and in an overwhelming majority of countries, women outnumber men in later life. However, although females have higher life expectancy than males, they live proportionally fewer years in good health<sup>3,4</sup>.

Evidence indicates that ambulatory BP (ABP) measurements are more closely related to target organ damage than office BP measurements<sup>5-9</sup>. Although some studies have explored the prognostic value of ABP in treated hypertensive subjects<sup>10-12</sup>, few investigated this issue in resistant hypertensive patients<sup>13</sup>, a high-risk group that challenges clinical practice.

The aim of this study was to evaluate the cardiovascular outcome in a cohort of resistant hypertensive women, comparing the ones with controlled daytime ABP with the non-controlled ones.

### Methods

The present study design is a cohort of 382 women referred to an outpatient hypertension clinic due to resistant

**Mailing address:** Monica Maria Ferreira Magnanini •

Rua Carolina Santos, 53 casa 13, Méier, 20.720-310, Rio de Janeiro, RJ - Brazil

E-mail: monica@iesc.ufrj.br

Manuscript received June 06, 2008; revised manuscript received August 13, 2008, accepted September 05, 2008.

hypertension. The exposure was uncontrolled daytime ABP at the entrance of the study and the endpoint was any cardiovascular event.

Resistant hypertension was defined as office BP persistently higher than 140/90 mmHg in spite of triple or more intensive antihypertensive therapy.

Patients gave their informed consent. The study was in accordance with the second Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Review Board.

### Clinical evaluation

All patients underwent clinical evaluation, electrocardiography, routine laboratory tests and echocardiographic examination. After optimization of the therapeutic regimen, patients were submitted to ABP monitoring. Secondary hypertension was an exclusion criterion.

The physician measured the patient's office blood pressure in the sitting position, using a calibrated mercury sphygmomanometer with an appropriately-sized cuff. Two BP measurements were taken during the visit (at least 5 min apart) and the second one was used. Weight, height, and waist circumference were determined for each subject; waist circumference was measured at the narrowest diameter between the costal margin and the iliac crest. Body mass index (BMI) was calculated by the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

Risk factors evaluated were: diabetes (two fasting glycemia  $\geq 6.9$  mmol/L or under treatment), dyslipidemia, current smoking status, overweight/obesity (overweight defined as BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> and obesity as BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), sedentary lifestyle (no regular physical activity at least 30 min per day, on most days of the week).

The American Society of Echocardiography criteria for left ventricular hypertrophy (LVH), which considers hypertrophy as a left ventricular mass index (LVMI)  $>104$  g/m<sup>2</sup> for women, was used<sup>14</sup>. LV mass was calculated according to Devereux<sup>15</sup> and normalized for body surface area to obtain the LVMI.

### Follow-up

Patients were followed at the outpatient clinics (Hypertension, Internal Medicine, Cardiology, and Geriatrics) of the same hospital. Patients' characteristics and the occurrence of cardiovascular events were recorded during follow-up visits. Patients that did not return after one year and that could not be contacted by telephone were searched at the Mortality Information System.

Cardiovascular events included fatal and nonfatal coronary disease (myocardial infarction, bypass surgery or angioplasty), cerebrovascular disease (stroke, corroborated by physical exam and/or CT scans), and hypertensive nephropathy (proteinuria  $>500$  mg/24 h and/or creatinine clearance  $<50$  ml/min and/or microalbuminuria of 30–299 mg/day).

### Ambulatory BP monitoring

Ambulatory BP was recorded using the Oscar (SunTech Medical) or DYNAMAPA equipments, both of which have been approved by the British Society of Hypertension<sup>8</sup>. A

reading was taken every 10 min throughout the day and every 20 min at night. The data were considered adequate when a minimum of 70 valid records were obtained in 24 h, with at least two records per hour during the nighttime. Patients registered their sleep patterns, so that an individual nighttime pattern could be entered into the software for each patient<sup>16</sup>. The following parameters were evaluated: average 24-h, daytime and nighttime systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP); pulse pressure (PP) was calculated as systolic minus diastolic BP. Patients were defined as nondippers if they had a reduction in BP less than 10% from daytime to nighttime, or as dippers, when otherwise. Women were classified either as having controlled daytime ABP (white coat resistant hypertension), office BP  $\geq 140/90$  mmHg and daytime ABP  $<135/85$  mmHg, or as having uncontrolled daytime ABP (true resistant hypertension), office BP  $\geq 140/90$  mmHg and daytime ABP  $\geq 135/85$  mmHg<sup>7</sup>.

### Statistical analysis

Data were expressed as mean  $\pm$  standard deviation or percentage. Baseline characteristics were compared with Mann-Whitney test for continuous variables and  $\chi^2$  tests for categorical variables. For the participants who experienced multiple events, the analysis included only the first event. Event rates are expressed as the number of events per 100 patient-years based on the ratio of the observed number of events to the total number of patient-years exposure up to the terminating event or censor. Survival curves were estimated using the Kaplan-Meier product-limit method and were compared by the log-rank test. Variables that had a p value less or equal to 0.20 were included in the multivariate analysis as potential confounders. The independent effect of uncontrolled daytime ABP was tested using multivariate Cox proportional-hazard models. The confounding effect was assessed by the change each variable produced in the point estimate and hazard ratio (relative risk) of the categorical variables controlled /uncontrolled daytime ABP. Effect modification was investigated using a heterogeneity test for an interaction term included in the model. Analyses were carried out using STATA 9.0 (StataCorp, Texas, USA).

### Results

Of the 382 patients analyzed, 162 (42.4%) were classified as presenting controlled daytime ABP, and 220 (58.6%) as presenting uncontrolled daytime ABP. The main clinical characteristics and BP values of the patients in each group are shown in Table 1. The controlled group was older and more dyslipidemic than the uncontrolled group, whereas body mass index and circumference waist were higher in the uncontrolled group. Afro-Brazilian patients were slightly more frequent in the uncontrolled group. All others characteristics were similar between the groups. The blood pressure parameters were higher in the uncontrolled group than in the controlled group, except for the pulse pressure that was higher in the controlled group.

Eighty-eight percent of the patients had been prescribed three or four antihypertensive drugs and twelve percent were prescribed more than four. All patients were taking diuretics.

## Original Article

The most frequently used drugs were ACE inhibitors (89.3%), B-blockers (79.1%) and calcium channel blockers (49.0%). The latter was more frequently used by the controlled patients than by the uncontrolled ones. The most frequently used therapeutic regimen in each group is shown in Table 1.

Forty-two subjects (11.0%) were lost to follow-up, 14.6% from the uncontrolled group and 6.2% from the controlled group,  $p=0.01$ .

A total of 73 new cardiovascular events were recorded during a mean follow-up period of 3.9 years, ranging from 1 month to 8.9 years, with 1,474.0 person-years at risk. There were 25 fatal and 48 non-fatal cardiovascular events. The total event rate per 100 women-years was 5.0. The incidence rate of events was lower for the controlled group than for the uncontrolled one (3.7 vs. 5.8 events per 100 women-years;  $p=0.06$ ). The probability of event-free survival is presented in Figure 1. The comparison of survival curves among the groups showed that the survival was lower for the uncontrolled than for the controlled group, although the difference was not statistically significant (log-rank  $p=0.10$ ). No race/ethnic-based difference in survival was observed.

Only age and current smoking status were considered confounders for the association between daytime ABP control and cardiovascular events in this population.

The relative risks adjusted for age and current smoking status associated with a 10 mmHg increment in systolic ABP and with a 5 mmHg increment in diastolic ABP are reported in Table 2. The relative risks associated with increments in systolic BP were greater than the ones associated with increments in diastolic BP.

Non-dipper patients had a higher risk for cardiovascular events than dipper patients (RR = 1.42 (0.87 – 2.32)), mainly for the uncontrolled patients (RR = 1.70 (0.93 – 3.10)) when compared to the controlled ones (RR = 0.92 (0.40 – 2.15)), although these associations had no statistical significance. There was no interaction between dipper pattern and BP control ( $p=0.34$ ).

Cox regression analysis showed that daytime ABP control was an independent risk factor for new cardiovascular events, RR = 1.67 (Table 3).

## Discussion

The results of our prospective study with resistant hypertensive women showed that, after adjustment for traditional risk factors, the daytime ABP control provided additional prognostic information concerning cardiovascular events.

The incidence rates as well as the survival curve showed a worst risk profile for the uncontrolled patients, although this unadjusted analysis did not show a striking difference. The relative risk after adjustment for age and current smoking status was almost 70% higher in the group with higher daytime BP.

Although the uncontrolled patients had higher BMI and larger waist circumference, these characteristics were not

**Table 1 - Characteristics of the population according to controlled/uncontrolled daytime ABP**

Parameter	Uncontrolled	Controlled	P value
<b>N (%)</b>	<b>220 (57.6)</b>	<b>162 (42.4)</b>	
<b>Demographic variables</b>			
Age (years)	59.1 (12.0)	61.9 (10.8)	0.029
Afro-Brazilian, n (%)	112 (50.9)	68 (42.0)	0.069
<b>Risk factors</b>			
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	31.5 (6.1)	30.5 (6.8)	0.026
Current smokers, n (%)	19 (8.7)	10 (6.3)	0.383
Physical inactivity, n (%)	168 (77.4)	119 (74.8)	0.561
Diabetes, n (%)	90 (40.9)	61 (38.4)	0.618
Dyslipidemia, n (%)	132 (61.4)	117 (74.1)	0.010
<b>Subclinical organ damage</b>			
LV Hypertrophy, n (%)	169 (83.3)	118 (78.7)	0.275
<b>Factors for MetS</b>			
Glucose (mmol/L)	6.8 (3.0)	6.5 (2.3)	0.855
Triglyceride (mmol/L)	1.8 (1.4)	1.7 (0.96)	0.887
HDL (mmol/L)	1.2 (0.31)	1.2 (0.32)	0.668
Circumference waist (cm)	101.9 (12.9)	99.1 (12.9)	0.042
Metabolic syndrome, n (%)	51 (31.5)	63 (28.6)	0.55
<b>Office blood pressure</b>			
Systolic (mmHg)	189.2 (30.8)	178.2 (23.8)	0.001
Diastolic (mmHg)	103.3 (19.8)	96.4 (15.7)	0.002
<b>Ambulatory blood pressure</b>			
Systolic daytime (mmHg)	153.5 (16.3)	122.3 (8.9)	<0.001
Diastolic daytime (mmHg)	87.2 (12.6)	70.7 (7.5)	<0.001
Systolic nighttime (mmHg)	143.1 (22.1)	112.8 (13.6)	<0.001
Diastolic nighttime (mmHg)	77.9 (14.3)	62.8 (9.3)	<0.001
Systolic 24-h (mmHg)	151.4 (16.5)	120.4 (8.9)	<0.001
Diastolic 24-h (mmHg)	85.2 (12.6)	69.1 (7.4)	<0.001
Pulse Pressure 24-h (mmHg)	50.2 (8.8)	64.0 (13.4)	<0.001
Dipper, n (%)	113 (51.4)	84 (52.2)	0.876
<b>Therapeutic regimen</b>			
Diur + ACEI + BB	58 (26.4)	39 (24.1)	0.022
Diur + ACEI + CCB	25 (11.4)	20 (12.3)	
Diur + ACEI + BB + CCB	23 (10.5)	36 (22.2)	
Diur + ACEI + BB + VD	32 (14.5)	15 (9.3)	
Others	82 (37.3)	52 (32.1)	

Data are presented as mean ± SD or number (%); LV - left ventricular hypertrophy; HDL - high density lipoprotein; Diur - diuretics; ACEI - angiotensin-converting enzyme inhibitors; BB - B-blockers; CCB - calcium channel blockers; VD - direct vasodilators

**Table 2 – Adjusted relative risks per 10 mm Hg increase in systolic blood pressures and per 5 mm Hg increase in diastolic blood pressures for the combined end point**

Blood Pressures	RR (95% CI)	P value
<b>Ambulatory</b>		
24h-SBP	1.16 (1.03-1.30)	0.02
24h-DBP	1.08 (0.97-1.20)	0.17
Daytime SBP	1.15 (1.02-1.29)	0.03
Daytime DBP	1.07 (0.97-1.18)	0.22
Nighttime SBP	1.12 (1.02-1.23)	0.03
Nighttime DBP	1.08 (0.99-1.19)	0.09
Pulse Pressure (1 mm Hg)	1.02 (1.01-1.04)	0.02
<b>Office</b>		
SBP	1.04 (0.96-1.13)	0.26
DBP	0.97 (0.90-1.04)	0.38

Relative Risks are adjusted for age and current smoking status; SBP – systolic blood pressure; DBP - diastolic blood pressure.

**Table 3 – Relative risks of cardiovascular events associated with daytime ABP uncontrolled: crude and adjusted for age and current smoking status**

	RR (95% CI)	p value
Crude	1.52 (0.92 – 2.51)	0.10
Adjusted	1.67 (1.00 – 2.78)	0.05

RR - relative risk ; CI - confidence interval

associated with cardiovascular risk in this population, probably because these measures were very high in both groups.

The lack of association between dyslipidemia and cardiovascular risk may be due to a survival bias at baseline. Patients with dyslipidemia would be underrepresented in the uncontrolled group, as they would have died earlier.

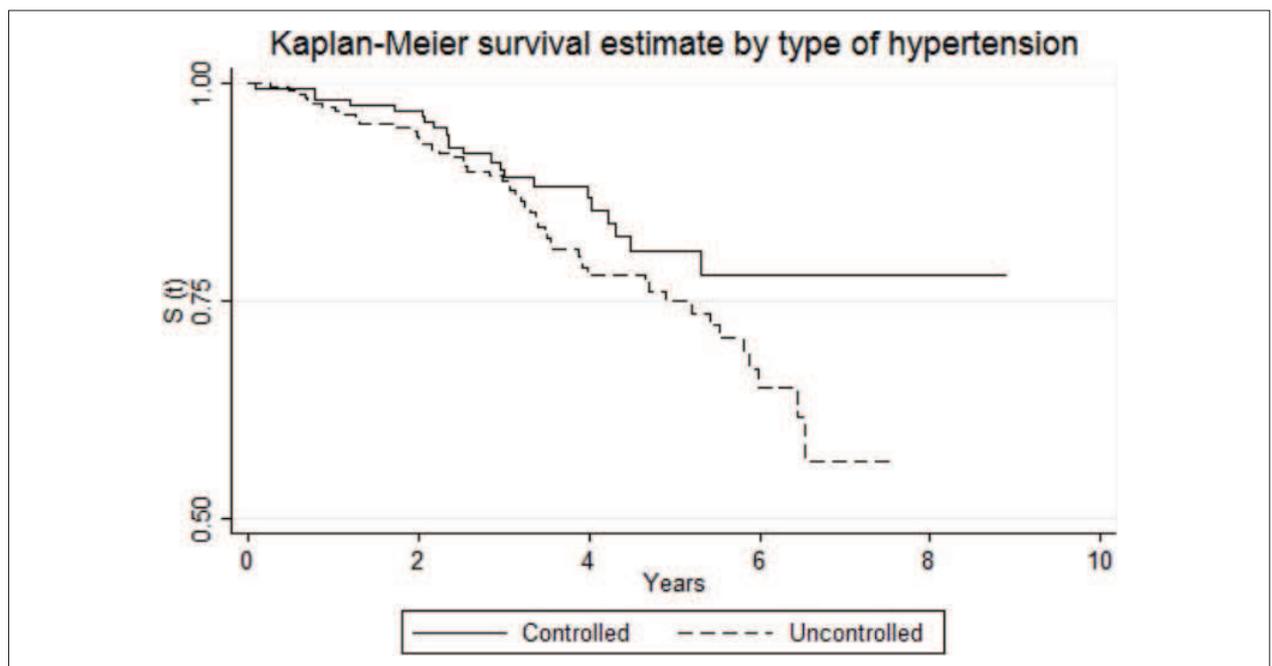
Calcium channel blocker agents were more frequently used by the controlled patients (older ones), but this agents were not an independent cardiovascular risk factor.

Our results suggest that a dipper pattern may be associated with lower cardiovascular risk, and this association seems to be stronger in patients already at a higher risk due to increased BP levels. Effect modification is plausible and we may not have had the power to detect it.

Our results are in line with other studies carried out in treated hypertensive populations to investigate the prognostic impact of ABP<sup>10-13</sup>.

Redon *et al*<sup>13</sup> studied 86 patients with DBP > 100 mmHg using three or more antihypertensive drugs, including a diuretic. After 49 months of follow-up, the risk of a cardiovascular event was significantly higher for patients who had a higher daytime diastolic BP at baseline (RR = 6.2; 95%CI = 1.38-28.1).

Verdecchia *et al*<sup>10</sup> showed that ABP control (daytime) is superior to office BP control when predicting cardiovascular outcome in treated hypertensive patients receiving single, double or multiple therapy. The event rate was lower (0.71 events/100 person-years) among patients with controlled ABP than among those with uncontrolled ABP (1.87 events/100 person-years), p=0.003. When both office and ABP controls were forced into the same model, only ABP control achieved significance, with an adjusted relative risk of 0.36 (95%CI 0.18-0.70).



**Figure 1 - Probability of event-free survival in women with resistant hypertension grouped as controlled/uncontrolled daytime ABP.**

Clement *et al*<sup>11</sup> used a cutoff of 135 mmHg for 24-h systolic BP, and not for daytime BP, as the normal limit for ABP and did not use the diastolic BP. They found a higher risk of cardiovascular events for the patients with mean 24-h systolic BP of 135 mmHg or higher, with an adjusted relative risk (including office BP) of 1.74 (95%CI 1.15-2.48).

Pierdomenico *et al*<sup>12</sup> reported that age, diabetes, previous events and true nonresponsive hypertension (office BP  $\geq$  140 or 90 mmHg and daytime BP  $\geq$  135 or 85 mmHg) resulted in independent predictors of outcome in Caucasian patients. The relative risk for true vs. false nonresponders (office BP  $\geq$  140 or 90 mmHg and daytime BP  $<$  135 or 85 mmHg) found was 2.33 (95%CI 1.14-4.77).

Verdecchia *et al*<sup>17</sup> studied subjects diagnosed with essential hypertension and found a strong significant independent association between blunted nocturnal reduction in BP and cardiovascular morbidity in women, but not in men. The association we found was weaker, especially after adjustment for 24-hour BP values, which can suggest that for this population, a higher average BP over the 24 hours explains part of the higher risk in the nondippers.

Hajar *et al*<sup>18</sup> showed that in stroke-free older adults, those with uncontrolled hypertension had an increased risk of incident disability, whereas those with controlled hypertension had a similar risk of incident disability as those without hypertension. They found that, compared with men, women are particularly at an increased risk of developing disability from hypertension. The authors credited the increased predisposition to disability in women to the fact that hypertension is more prevalent among them.

As far as we are concerned, this is the first study focused on resistant hypertensive women. Our results reinforce the need of a more aggressive therapeutic strategy towards blood pressure control in this particular group. Physicians should not downgrade

the cardiovascular risk status of women, especially in a high risk population as the one studied here. The role of ABP monitoring to guide therapeutic approaches has been definitely established and the method should be included in the assessment of BP control in resistant hypertensive patients routinely.

Some limitations of our study should be pointed out. There were more losses in the non-controlled group than in the controlled group. This may have produced an underestimated relative risk, so we believe that the differences found could be even bigger without the losses.

## Conclusions

This study suggests an association between elevated daytime ABP and cardiovascular risk in resistant hypertensive women. Therefore, to achieve the goal of decreasing cardiovascular morbidity and mortality in this population, the decisions should be based on the control of ABP and not on the control of office blood pressure.

## Potential Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## Sources of Funding

This study was partially funded by FINEP/Petrobrás/Cnpq.

## Study Association

This article is part of the thesis of doctoral submitted by Monica Maria Ferreira Magnanini, from Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca - FIOCRUZ.

## References

1. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*. 2001; 9: 2063-70.
2. Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, Carroll M, Yoon S. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55: 1056-65.
3. Lima-Costa MF, Veras R. Aging and public health. *Cad Saúde Pública*. 2003; 19: 700-1.
4. Romero DE, Leite IC, Szwarcwald CL. Healthy life expectancy in Brazil: applying the Sullivan method. *Cad Saúde Pública*. 2005; 21: S7-S18.
5. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension*. 2000; 35: 844-51.
6. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension*. 2000; 36: 894-900.
7. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens*. 2006; 19: 243-50.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão e Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV Diretriz para uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial – II Diretriz para uso da monitorização residencial da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 85 (sup. 2): 1-18.
9. Nobre F, Coelho EB. Três décadas de MAPA – Monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas: mudanças de paradigmas no diagnóstico e tratamento da hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 81 (4): 428-34.
10. Verdecchia P, Reboldi G, Porcellati C, Schillaci G, Pede S, Bentivoglio M, et al. Risk of cardiovascular disease in relation to achieved office and ambulatory blood pressure control in treated hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 878-85.
11. Clement DL, Buyzere ML, Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fayard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2407-15.
12. Pierdomenico SD, Lapenna D, Di Tommaso R, Di Carlo S, Esposito AL, Di Mascio R, et al. Cardiovascular risk in patients receiving double therapy with false and true nonresponder hypertension. *Blood Press Monit*. 2006; 11: 303-7.
13. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension*. 1998; 31: 712-8.

14. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, De Maria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989; 2: 358-67.
15. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986; 57: 450-8.
16. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Amery A. A consensus view on the technique of ambulatory blood pressure monitoring. The Fourth Consensus Conference on 24-hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension.* 1995; 26: 912-8.
17. Verdecchia P, Pocellati C, Schillaci G, Boergioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension.* 1994; 24: 793-801.
18. Hajjar J, Lackland DT, Cupples LA, Lipsitz LA. Association between concurrent and remote blood pressure and disability in older adults. *Hypertension.* 2007; 50: 1026-32.