

**ESTABILIDADE A LONGO PRAZO DO TESTE PRESSÓRICO DO  
FRIO EM ESTUDO POPULACIONAL**

**MARCELA LIMA SANT'ANNA**

**Dissertação de Mestrado em Ciências Fisiológicas**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO**

**Vitória, 31 de outubro de 2006**

# **Estabilidade a Longo Prazo do Teste Pressórico do Frio em Estudo Populacional**

**Marcela Lima Sant'Anna**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Aprovada em 31/10/2006 por:

---

Prof. Dr. José Geraldo Mill - Orientador – UFES

---

Prof. Dr. Fernando Luiz Herkenhoff Vieira – UFES

---

Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão – USP

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

Vitória, 31 de outubro de 2006.

---

Sant'Anna, Marcela Lima, 1980

Estabilidade a longo prazo do teste pressórico do frio em estudo populacional.  
[Vitória] 2006

xvi, 84 p., 29,7 cm (UFES, M. Sc., Ciências Fisiológicas, 2006)

Dissertação, Universidade Federal do Espírito Santo, PPGCF

---

I – Fisiologia Cardiovascular

II – PPGCF/CBM/UFES

III - Estabilidade a longo prazo do teste pressórico do frio em estudo populacional.  
[Vitória] 2006

..."Hoje me sinto mais forte, mais feliz quem sabe  
Só levo a certeza de que muito pouco eu sei, eu nada sei...  
...cada um de nós compõe a sua história  
cada ser em si carrega o dom de ser capaz  
de ser feliz".

(Almir Sater e Renato Teixeira)

Dedico este trabalho aos meus queridos pais,  
em especial ao meu marido e a nossa  
afilhada Luiza.

---

## AGRADECIMENTOS

---

A Deus por me proporcionar condições de alcançar tudo que desejo em minha vida;

Ao professor José Geraldo Mill, pesquisador apaixonado, portador de um conhecimento inesgotável que estimula a todos que o cercam, pela orientação e oportunidades;

Aos participantes do Projeto MONICA: Fernanda Parmagnani, Pedro Magalhães, Daniel Pires, Alex, Yara Nascimento, Bárbara Marinho e Sérgio Lamêgo pelo desempenho na coleta de dados;

Aos colegas de laboratório Enildo Pimentel, Christine Gonçalves, Dra. Cláudia Leite, Diana Lemos, Marcelo Baldo e Eduardo Dantas, pelos momentos de estudos compartilhados;

Ao professor Dr. Fernando Luiz Herkenhoff Vieira pelas orientações oportunas;

Ao professor Dr. Antônio Carlos Avanza Júnior pelo apoio e incentivo ao meu crescimento profissional;

Aos colegas professores de Educação Física do Centro Universitário Vila Velha pelo apoio e estímulo, em especial aos professores Marcello Pereira Nunes e Miguel Ângelo Alves dos Santos;

Ao professor Edney Leandro (UVV) pelo auxílio na estatística;

A todos os professores, funcionários e colegas de turma do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas por compartilharem seus conhecimentos fazendo com que meu interesse pela pesquisa científica crescesse ainda mais;

Finalmente, agradeço aos meus familiares e amigos pelo carinho e apoio nos momentos difíceis em que tive que abdicar de nosso lazer.

	Páginas
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	17
1.1 Reatividade pressórica e Hipertensão arterial.....	19
1.2 Diagnóstico precoce preditivo da Hipertensão arterial e o teste pressórico do frio (TPF).....	22
1.3 Estudos de associação da resposta hiperreativa ao teste de estresse e desenvolvimento da Hipertensão arterial.....	24
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	33
2.1 Geral.....	34
2.2 Específico.....	34
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	35
3.1 Planejamento da amostra.....	36
3.2 Medida de pressão arterial.....	37
3.3 Antropometria.....	38
3.4 Teste da reatividade pressórica do frio.....	39
3.5 Análise estatística.....	41
<b>4. RESULTADOS</b> .....	42
4.1 Características da amostra.....	43
4.2 Alterações da pressão arterial.....	47
4.3 Teste pressórico do frio.....	50
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	60
5.1. Características amostrais e associação à HA.....	61
5.2. Comportamento da PA a longo prazo.....	64
5.3. Respostas ao teste pressórico do frio.....	65

<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>71</b>
<b>7. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>73</b>



## LISTA DE TABELAS

---

	Página
Tabela 1 – Classificação dos indivíduos de acordo com a pressão arterial clínica.....	38
Tabela 2 – Estratificação da reatividade pressórica ao frio segundo a elevação da pressão sistólica e diastólica durante o teste pressórico do frio.....	40
Tabela 3 – Características demográficas e clínicas dos indivíduos estudados na fase II.....	44
Tabela 4 – Características antropométricas da amostra nas fases I e II.....	45
Tabela 5 – Parâmetros bioquímicos nas fases I e II do estudo.....	46
Tabela 6 – Prevalência de fatores de risco cardiovascular nas fases I e II....	47
Tabela 7 – Pressão arterial e frequência cardíaca nas duas fases do estudo.....	48
Tabela 8 – Prevalência de hipertensão nas fases I e II do estudo.....	49
Tabela 9 – Variação na classificação da PA da fase I para fase II.....	50
Tabela 10 – Valores médios de reatividade pressórica.....	50
Tabela 11 – Classificação dos indivíduos de acordo com a resposta ao teste pressórico do frio.....	54
Tabela 12 – Relação de indivíduos normotensos na fase I, com resposta pressórica ao TPF na fase I e desenvolvimento de hipertensão na fase II.....	55
Tabela 13 – Base para cálculo da razão de chances do indivíduo normotenso hiperreativo ao TPF desenvolver HA.....	55
Tabela 14 – Base para cálculo da razão de chances do indivíduo normotenso com reatividade moderada ao TPF desenvolver HA.....	56
Tabela 15 – Características dos normotensos normorreativos na fase I entre o desenvolvimento ou não de hipertensão.....	56

Tabela 16 – Características dos normotensos com reatividade moderada na fase I entre o desenvolvimento ou não de hipertensão na fase II.....	57
Tabela 17 – Características dos normotensos hiperreativos na fase I com o desenvolvimento ou não de hipertensão na fase II.....	57
Tabela 18 – Comparação das características na fase I dos indivíduos normotensos e hipertensos da Fase II.....	58
Tabela 19 – Relação de indivíduos limítrofes na fase I, com resposta pressórica ao TPF na fase I e desenvolvimento de hipertensão na fase II.....	59

## LISTA DE FIGURAS

---

	Página
Figura 1 – Correlação da pressão sistólica na fase I com a fase II.....	48
Figura 2 – Correlação da pressão diastólica na fase I com a fase II.....	48
Figura 3 – Correlação da reatividade pressórica sistólica nas fases I e II do estudo.....	51
Figura 4 – Correlação da reatividade pressórica diastólica nas fases I e II do estudo.....	51
Figura 5 – Correlação entre a variação de PAS entre as fases do estudo e a reatividade sistólica na fase I ( $\Delta$ PAS1).....	52
Figura 6 – Correlação entre a variação da PAD e reatividade diastólica ( $\Delta$ PAD1) ao TPF na primeira fase.....	53
Figura 7 – Correlação entre as variações pressóricas ao TPF entre as fases.....	53

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

**ACSM** – American College of Sports Medicine

**CC** – Circunferência da cintura

**CQ** – Circunferência do quadril

**DAC** – Doença arterial coronariana

**DC** – Débito cardíaco

**FC** – Frequência cardíaca

**HA** – Hipertensão Arterial

**HMA** – Hiperreativo com MAPA anormal

**HMN** – Hiperreativo com MAPA normal

**HDL-c** – Colesterol de alta densidade

**IMC** – Índice de massa corporal

**JOINT** – Joint National on Prevention, Detection and Treatment of high blood pressure

**LDL-c** – Colesterol de baixa densidade

**MAPA** – Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial

**mg/dL** – Miligramas por decilitro

**mmHg** – Milímetros de mercúrio

**MONICA** – Estudo epidemiológico de Monitoramento de Tendências e Determinantes de Doenças Cardiovasculares

**OMS** – Organização Mundial da Saúde

**PA** – Pressão arterial

**PAD** – Pressão arterial diastólica

**PAM** – Pressão arterial média

**PAS** – Pressão arterial sistólica

**RCQ** – Relação Cintura/ Quadril

**RPV** – Resistência vascular periférica

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**TG** - Triglicerídeos

**TPF** – Teste pressórico do frio

**UFES** – Universidade federal do Espírito Santo

**VLDL – c** – Colesterol de muito baixa densidade

**VOP** – Velocidade de onda de pulso

**WHO** – World Health Organization

**ΔPAD** – Variação da pressão arterial diastólica

**ΔPAS** – Variação da pressão arterial sistólica

**Introdução:** Estudos populacionais longitudinais visando validar métodos preditivos precoces de desenvolvimento de HA são ainda escassos na literatura e poucos procuraram demonstrar a estabilidade do teste pressórico do frio (TPF) ao longo do tempo na população geral ao mesmo tempo em que investigavam seu valor preditivo de HA. **Objetivos:** Estudar a estabilidade a longo prazo do TPF e verificar o sua utilidade em prever a evolução da pressão arterial ao longo de 5 anos de acompanhamento. **Metodologia:** O trabalho foi realizado como um dos subprojetos do Projeto MONICA-OMS/Vitória - Fase II. A amostra foi composta por 682 indivíduos que participaram da fase I do estudo desenvolvida em 1999-2000 sendo os mesmos indivíduos reavaliados após 5 anos. Todos os indivíduos foram submetidos a exames para avaliar o risco cardiovascular pelo algoritmo de Framingham e foram também submetidos ao TPF que consistiu em mergulhar a mão esquerda espalmada em água com gelo, por 2 minutos. A reatividade pressórica foi avaliada através do incremento da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) durante o teste. **Resultados:** A média de idade foi de  $51 \pm 10,4$  anos, 15,2% eram tabagistas, 49,3% hipertensos, 6% diabéticos e 20,1% obesos. Houve aumento significativo da pressão arterial em 5 anos e 10,8% dos normotensos da fase I desenvolveram hipertensão arterial (incidência de 21,6 casos novos/ano/ $10^3$  indivíduos). Os valores médios da reatividade pressórica se alteraram significativamente na fase II do estudo, apontando uma fraca correlação entre as respectivas medidas de cada fase. As variações da PA em 5 anos em função da reatividade pressórica medida no TPF na fase I do estudo apresentaram uma correlação muito fraca, porém a correlação entre a variação de PAD em função da variação de PAS encontrou um ótimo coeficiente. Considerando o risco de desenvolver HA dos normotensos como igual 1, verificou-se que os indivíduos hiperreativos apresentam um risco igual a 3,0 ( $IC_{95\%} = 1,07 - 19,3$ ) e reatores moderados igual a 2,7 ( $IC_{95\%} = 1,03 - 7,39$ ). Observou-se que as médias de PA eram sempre maiores no grupo de indivíduos que ficaram hipertensos, porém os valores da PA não eram diferentes entre os grupos em relação à reatividade. **Conclusão:** O TPF pela sua facilidade de emprego e pela sua boa reprodutibilidade constitui uma alternativa adicional para prever desenvolvimento de

HA. Os dados indicam que os indivíduos com respostas reativas moderadas e hiperreativas ao TPF apresentam maior probabilidade de desenvolvimento de HÁ. As faixas de pressão arterial de repouso são maiores nos que desenvolvem HA em 5 anos do que os que permanecem normotensos, porém são semelhantes entre os grupos de diferentes reatividades.

Palavras-chave: 1) Teste pressórico do frio; 2) Pressão arterial; 3) Hiperreatividade; 4) Hipertensão arterial.

## ABSTRACT

---

**Background:** Longitudinal population-based studies aiming to validate precocious predictors of arterial hypertension (AH) are still scarce in literature. The cold pressor test (CPT) has been used for this purpose. However, the long term stability of the CPT, as well as its value as AH predictor, has been poorly studied in the general population. **Objective:** To determine the stability and usefulness of the CPT in the general population with a 5 year follow up. **Methodology:** The study was carried out as part of the MONICA-OMS/Vitória Project - Phase II. The sample was 682 individuals that had attended to the phase I of the project, developed in 1999-2000, with re-evaluation 5 years later. Participants were submitted to clinical and laboratorial test to determine the cardiovascular risk according to the Framingham score. Moreover they were submitted to the CPT performed by immersion of the left hand inside cold water for 2 minutes. Arterial pressure reactivity was determined by the systolic and diastolic blood pressure (BP) increase in 2 minutes. **Results:** Mean age was  $51 \pm 10.4$  years, 15.2% were smokers, 49,3% hypertensives, 6% diabetics and 20,1% obeses. In comparison with the initial data, the averages of BP had increased presenting a good correlation between the respective measures at phases I and II. 10,8% of the normotensive phase I participants had developed high BP in 5 years corresponding to an incidence of 21,6 per  $10^3$  persons-years. The average values of the pressor reactivity changed significantly from phase I to phase II of the study, pointing to a poor stability of the actual reactivity values along the follow up period. The variations of the BP in 5 years in function of the pressor reactivity measured in the phase I had presented a very weak correlation, however the correlation between the diastolic BP variation as a function of the systolic BP variation was high. Considering the risk of developing AH as 1 in the normorreactive individuals, the normotensive hyperreactors showed an increased risk score (3,0; IC95% = 1,07 - 19,3) as well as normotensive and moderate BP reactors (2,7; IC95% = 1,03 - 7,39) . It was observed that the average BP was always higher in the group of individuals developing AH in 5 years. However, the values of the BP were not different between the groups in relation reactivity. **Conclusion:** Since the CPT is ease to use its good reproductibility constitutes an additional alternative to predict HA development. The

data indicate that the individuals with moderate reactive response and hyperreactors to the CPT present greater probability AH development. The ranges of blood pressure of rest are higher in those developing AH in the long run compared to those remaining normotensive. However BP is similar between groups of different reactivity.

Key-words: 1) Cold pressor test; 2) Blood pressure; 3) Hyperreactivity; 4) Hypertension.

## I. INTRODUÇÃO

---

## Introdução

---

A hipertensão arterial (HA) essencial apresenta uma etiologia multifacetada, sendo difícil a delimitação da exata participação de seus supostos determinantes (Castiel, 1994). Entretanto, admite-se que os componentes mais importantes relacionados ao desenvolvimento da HA sejam a predisposição genética de natureza poligênica, as alterações neurohumorais e as influências ambientais, dentre as quais estão o estresse psicossocial e a ingestão de sal (Folkow, 1990).

A HA é a principal causa de morte e de incapacidade entre adultos que vivem hoje em sociedades não primitivas. Apesar de avanços significativos no reconhecimento e no controle da HA, ela continua a ser o maior fator de risco para as doenças vasculares que acometem as circulações cerebral, renal e coronariana. Apesar dos avanços no conhecimento do papel etiopatogênico da HA para o desenvolvimento destes quadros, grandes desafios ainda persistem, tais como:

1- muitos indivíduos hipertensos permanecem sob risco, pois sua doença permanece não diagnosticada e não tratada;

2- a principal parcela de indivíduos portadores desta afecção permanece com o diagnóstico de HA idiopática, primária ou “essencial”; sem o reconhecimento das causas, a prevenção e o tratamento da doença torna-se mais difícil, quando não impossível;

3- na maioria dos casos é difícil para os pacientes aderirem à terapia anti-hipertensiva, pois esta deve ter caráter permanente (Braunwald, 1987), já que a hipertensão essencial, a rigor, não tem cura.

Considerada como um problema de saúde pública, por sua magnitude, risco e dificuldades de controle, o enfrentamento da HA requer grande mobilização de recursos, tanto materiais como humanos, para sua adequada detecção, avaliação, tratamento e prevenção.

Apesar da pressão arterial (PA) ser uma variável fisiológica facilmente medida, o diagnóstico de HA nem sempre é fácil, pois a PA é uma variável com distribuição contínua na população. De acordo com a evolução de conhecimentos deste campo, os pontos de corte para diagnóstico têm mudado ao longo do tempo e essa mudança tem sido feita sempre para baixo, o que tem trazido dificuldades para comparar estatísticas de prevalência e controle da doença em diferentes momentos e em

## Introdução

---

diferentes contextos. Atualmente, o diagnóstico de HA é estabelecido para os indivíduos com pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg ou a utilização permanente de medicação anti-hipertensiva (JOINT VI, 1997). Vale ressaltar que a medida da PA deve ser feita dentro de condições que dificultem o aparecimento de casos falsos positivos e falsos negativos.

### 1.1 REATIVIDADE PRESSÓRICA E HIPERTENSÃO ARTERIAL

A pressão arterial é o produto de uma série complexa de fatores que modulam o débito cardíaco e a resistência vascular periférica. Dentre os fatores estão aqueles responsáveis pelo controle do calibre dos vasos sanguíneos e do volume contido dentro e fora do leito vascular. Nenhum destes fatores é totalmente independente, pois os mesmos interagem entre si determinando ajustes de curto e médio prazo da PA (Braunwald, 1987). Na maior parte dos indivíduos, alterações (aumentos ou diminuições) substanciais da PA ocorrem apenas frente a ajustes hemodinâmicos necessários à manutenção da homeostase. Isso ocorre, por exemplo, na reação geral de adaptação ao estresse e durante o exercício físico. Em determinado número de indivíduos a PA tende a se elevar gradualmente com a idade e, a partir de determinado momento, os valores de pressão passam a se situar sistematicamente em patamares superiores àqueles considerados como normais, ou seja, o indivíduo migra de um estado de normotensão para o de hipertensão. A migração de um estado para outro depende da interação de vários fatores que predisõem à elevação da PA em indivíduos normotensos, podendo-se citar entre eles a predisposição genética, o sedentarismo, o estresse, o tabagismo, o envelhecimento, a raça, o gênero, o peso corporal e fatores nutricionais, como a ingestão de sal (Lindquist et al, 1997).

Quando se começou a estudar as causas da hipertensão, duvidou-se da participação do sistema nervoso na gênese da doença. Prinzmetal & Wilson (1935), Pickering (1936) e Stead & Kunkel (1939), propuseram que a resistência vascular manter - se - ia elevada nos hipertensos mesmo na ausência de estímulo nervoso,

## Introdução

---

gerando a elevação sustentada da pressão no território arterial. Contudo, essa hipótese começou a ser questionada nos estudos pioneiros de Widimsky et al. (1957) e Eich et al. (1962), no qual ambos descreveram que pacientes com diversos estágios da hipertensão apresentavam, ao invés de uma suposta elevação da resistência vascular periférica (RVP), elevação do débito cardíaco (DC). Estes achados foram confirmados por Sannerstedt & Lund-Johansen (1966) que demonstraram que no início da doença ocorre um estado hemodinâmico ativado denominado circulação hiperkinética, caracterizado pelo aumento de frequência cardíaca (FC) e débito cardíaco (DC), permanecendo a RVP relativamente normal. Julius & Conway (1968) atestaram posteriormente que os hipertensos, freqüentemente, apresentavam elevação do DC.

A fisiopatologia da HA ainda não está totalmente explicada. Existem autores que defendem a origem do distúrbio situando-se no sistema nervoso central e/ou periférico enquanto que outros acreditam ser esta de origem renal. Sabe-se que o aumento da atividade simpática pode elevar a PA por vários mecanismos, incluindo o aumento do débito cardíaco (DC) e/ou o aumento direto do tono arteriolar, o que aumenta a resistência periférica total. Indiretamente, a liberação da renina mediada pelo estímulo simpático também pode aumentar a resistência arteriolar (Braunwald, 1987).

Somado a isso, a atividade simpática elevada pode interagir com outros fatores que contribuem para o desenvolvimento da hipertensão. Assim, as catecolaminas, além de elevarem o tono vascular, são estimuladoras de mecanismos tróficos nos vasos, determinando a proliferação do músculo liso vascular. Esse efeito da descarga simpática de longa duração seria importante para a manutenção de níveis pressóricos elevados a longo prazo (Colombo & Kriegger, 2000). Desta forma, as transformações hemodinâmicas seriam ocasionadas por ação de um mecanismo vasoconstritor estimulado por um aumento da sensibilidade  $\alpha$ -adrenérgica, que determina elevação da resistência periférica e mascara alguns efeitos da estimulação dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos nos vasos de resistência, podendo, dessa forma, ocasionar uma redução ou pequenas alterações na FC (Sherwood, 1995; Kelsey, 2000).

## Introdução

---

Esses achados vieram reforçar a teoria de Folkow (1982), que postulava que o aumento da pressão arterial em repouso ou a resposta exagerada da PA em situação de estresse estariam vinculados ao desenvolvimento da hipertrofia do músculo liso em vasos sanguíneos de pequeno calibre. Esses apresentariam redução no lúmen, fato que pode ser demonstrado mesmo nos períodos de relaxamento. Esse processo seria responsável pelo quadro de hiperreatividade pressórica durante os testes de estresses nas fases iniciais da hipertensão. Desta forma indivíduos com hiperreatividade pressórica apresentariam maior variabilidade da PA que poderia também ser decorrente da atenuação da sensibilidade barorreflexa, reduzindo a tensão de parede (lei de Laplace), a qual estaria aumentada pela elevação da pressão intraluminal. Portanto, o aumento da espessura da parede vascular constituiria, na verdade, um mecanismo compensatório para reduzir a tensão de parede de modo similar ao que ocorre no ventrículo esquerdo submetido a sobrecarga pressórica. (O'Brien & O'Malley, 1983).

A resistência vascular aumentada, mediada por receptores, pode aparecer tanto por aumento da estimulação simpática dos vasos como pelo aumento da reatividade vascular aos agentes vasoconstritores e/ou diminuição dos agentes vasodilatadores. Em condições de intensa atividade simpática, a despolarização nervosa pré-juncional pode resultar em (a) aumento de liberação excitotóxica de noradrenalina, (b) inibição da recaptção neuronal ou (c) aumento da síntese de noradrenalina. Esta maior disponibilidade do mediador simpático para interagir com os receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos pós-juncionais poderia explicar a hiperreatividade aos agonistas  $\alpha_1$ -adrenérgicos observada na fase inicial da hipertensão arterial de origem neurogênica (Tavares, Lima e Vasquez, 1989).

Outros autores (Deveraux & Pickering, 1991; Mancia e cols, 1995) também mostraram que várias alterações estruturais e funcionais são encontradas em pacientes hipertensos, sugerindo que as adaptações cardíacas tendem a elevar os níveis pressóricos e assim estabeleceriam um círculo vicioso entre a elevação da pressão e alterações estruturais da vasculatura.

Muitos estudos atestam a hipótese de associação entre resposta reativa exagerada e aumento de risco de desenvolver HA, embora não se saiba se esta relação é causal ou não. Acredita-se que elevações intermitentes da PA poderiam

## Introdução

---

ocasionar mudanças na estrutura vascular (Esler et al, 1975; Folkow, et al, 1982; Flaa et al, 2006). Estes autores demonstraram que sujeitos hiperreativos apresentam níveis aumentados de catecolaminas em repouso, sendo esse achado uma possível explicação para a relação positiva entre a reatividade pressórica e o desenvolvimento de HA, pois a elevação do tônus simpático constitui fator trófico para hipertrofia vascular, a qual aumenta não só a resistência vascular e a PA como também a resposta contrátil vascular aos estímulos vasoconstritores. O aumento da reatividade pressórica poderia ser também uma medida de disfunção endotelial ou de incapacidade do endotélio em neutralizar adequadamente as forças vasoconstritoras induzidas pelo estímulo simpático (Matthews, 2004).

### 1.2 DIAGNÓSTICO PRECOCE PREDITIVO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL E O TESTE PRESSÓRICO DO FRIO (TPF)

Diferentes métodos têm sido utilizados para identificar a relação entre hipertensão e doenças cardiovasculares (Nazzaro et al, 2005). A HA é uma doença de instalação lenta e de caráter progressivo. Pelo fato de em suas fases iniciais, na grande maioria dos casos, não provocar sintomas, muitos indivíduos só reconhecem a presença da doença depois que alterações estruturais e funcionais cardiovasculares já tenham ocorrido na fase crônica da doença (Braunwald, 1987).

Portanto, a detecção precoce da susceptibilidade do indivíduo normotenso de desenvolver a hipertensão é de grande importância para prevenção e até mesmo para o tratamento da doença.

Sabe-se que alguns fatores aumentam a probabilidade do indivíduo desenvolver a HA, tais como o histórico familiar, a presença de obesidade central, a raça negra, idade, o alto consumo de sal e álcool, a presença de resistência à insulina, sedentarismo, o estresse, o baixo consumo de potássio e cálcio, entre outros fatores. O reconhecimento destes fatores auxilia no diagnóstico precoce e na aplicação de medidas não farmacológicas de prevenção ou do tratamento mais adequado quando a condição já está instalada (Sparrenberger et al, 2004; Pereira e Krieger, 2005).

## Introdução

---

Vários tipos de testes laboratoriais já foram desenvolvidos visando determinar a presença ou não de predisposição ao desenvolvimento de hipertensão. Na verdade, o diagnóstico precoce de HA transformou-se numa meta mais viável depois que ficou demonstrado que a manifestação da hiperreatividade pressórica detectada através de testes clínicos de estresse, mais especificamente em testes de esforço físico, estava relacionada ao curso evolutivo da pressão arterial no futuro (Herkenhoff et al., 1994). Desta forma, portadores de hiperreatividade pressórica em testes de esforço deveriam manter vigilância pressórica mais freqüente aumentando a probabilidade de diagnóstico precoce da doença.

Os testes laboratoriais de estresse se caracterizam por induzirem hiperreatividade cardiovascular através de uma situação controlada que geralmente ativa o sistema nervoso simpático. Dessa forma, eles possibilitam a realização de estudos que procuram avaliar o comportamento do sistema cardiovascular (normalmente da PA e FC) frente a estímulos externos que determinam aumento de atividade no sistema nervoso simpático (Pereira, 2002).

Os testes podem ser divididos em duas categorias principais: 1) os que envolvem o aspecto emocional do indivíduo; 2) os que promovem estímulos físicos. A resposta aos testes mentais (teste matemático, vídeo-game e outros) provoca elevação da pressão sanguínea, taquicardia e uma variedade de alterações cardiovasculares e humorais que refletem na ativação neurohumoral. Os agentes estressores físicos (como ocorre no teste pressórico ao frio e outros) promovem vasoconstrição, elevação da PA e taquicardia induzida por estimulação de noci e termorreceptores ou ativação de ergorreceptores que desencadeiam a ativação simpática reflexa (Parati & Mancia, 1987).

O teste pressórico do frio (TPF), segundo alguns estudos, apresenta a capacidade de predizer o desenvolvimento de HA em indivíduos ainda em fase de normotensão (Kelsey et al, 2000). Este teste promove vasoconstrição  $\alpha$ -adrenérgica e elevação da PA. Apesar de vasoconstrição arteriolar significativa e conseqüente aumento da PA, o teste resulta em pequeno aumento de catecolaminas plasmáticas e não altera a freqüência cardíaca (Lafleche et al., 1998).

O TPF que é facilmente aplicado em laboratório, consiste em submergir a mão de um indivíduo até o punho em água gelada por 1 a 2 minutos. Outros métodos de

## Introdução

---

exposição ao frio também têm sido empregados, como a exposição ao frio de parte do abdome, do pé, da face e até mesmo de todo o corpo (Velasco e cols., 1997).

O TPF foi realizado pela primeira vez em 1933 por Hines & Brown e publicado no American Heart Journal em 1936 (Herkenhoff, 1996).

O estímulo neural ao frio inicia-se na periferia e propaga-se em direção ao sistema nervoso central (SNC) mediante a sinalização das modificações de temperatura na pele pelo corpúsculo de Krause (Velasco e col., 1997). No SNC esse estímulo atinge a área rostro-lateral do tronco cerebral, denominada área pressórica, pois determina aumento de atividade simpática direcionada para os vasos de resistência, havendo então aumento da pressão arterial (Menkes et al., 1989).

A situação estressante é captada pelos órgãos do sentido e vai ser analisada no córtex cerebral. Em seguida, essa informação é passada ao sistema límbico, controlador das emoções, que mantém estreitas ligações com o sistema nervoso autônomo, através de conexões com o hipotálamo. Essa estrutura do diencéfalo possui áreas de controle do sistema simpático e parassimpático, além de poder controlar o sistema endócrino, através de suas ligações com a hipófise (Tavares, Lima e Vasquez, 1989).

Embora o TPF seja considerado predominantemente um teste laboratorial produzindo um estresse físico, Pekerman e colaboradores (1991) relataram que a reatividade pressórica mais elevada durante o TPF seria também dependente do grau de percepção de dor. Dada a importância dos componentes afetivos e emocionais nas respostas cardiovasculares de nocicepção, esse fato indica que o TPF não é puramente físico. Embora a resposta periférica seja determinada por mecanismos reflexos, a resposta cardiovascular apresentaria um importante componente afetivo (Menkes et al., 1989).

### 1.3 ESTUDOS DE ASSOCIAÇÃO DA RESPOSTA HIPERREATIVA AO TESTE DE ESTRESSE E DESENVOLVIMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

Estudos populacionais longitudinais que visam validar métodos preditivos precoces de desenvolvimento de HA são ainda escassos na literatura. Portanto, este

## Introdução

---

item tem por objetivo resumir os dados de alguns dos trabalhos que abordaram esta questão.

Edwards (1960) classificou a hiperreatividade pressórica como um aumento de mais de 20 mmHg na PA sistólica e/ou 15mmHg na PA diastólica durante o TPF, afirmando que 95% daqueles que apresentam hipertensão essencial eram hiperreativos.

Wood et al. (1984) publicaram um estudo de 45 anos de seguimento com pontos de cortes mais tolerantes para a hiperreatividade. Os participantes residiam em Minnessota - EUA, e no início do estudo eram crianças em idade escolar de 7 a 17 anos. Dos 300 participantes, 142 completaram todos os exames. Todos eram normotensos no início do estudo. Foram considerados no estágio I de hipertensão os indivíduos com PA sistólica entre 140 e 159 mmHg ou diastólica entre 90 e 99 mmHg, e no estágio II de hipertensão PA maior ou igual a 160/100mmHg. A realização do TPF seguiu o protocolo de Hines, com duração do teste de 1 minuto. A PA era aferida a cada intervalo de 15 segundos. Para a determinação da reatividade pressórica foi considerado o maior resultado e deste subtraído a PA basal. Os indivíduos que apresentaram aumento  $\geq 25$  mmHg na PAS e/ou  $\geq 20$  mmHg na PAD foram classificados como hiperreativos. Normorreativos foram os que apresentaram incremento menor. Das crianças incluídas nos exames iniciais, quando a média de idade era de 11,5 anos, 10% eram hiperreativas, e estas não apresentavam diferença significativa na média da pressão arterial em relação ao grupo normorreativo. Na reavaliação de 45 anos, 34% dos indivíduos apresentaram respostas hiperreativas ao TPF, estando 29% no estágio I e 42% no estágio II de HA, sendo que 68% dos hiperreativos identificados nos exames iniciais apresentaram elevação significativa da PA casual ao longo do tempo e destes 31% já estavam sob terapia antihipertensiva. Dos normorreativos, apenas 11% tiveram uma elevação da PA para o estágio I e 8% para o estágio II de hipertensão arterial. O risco relativo para desenvolvimento de HA entre os hiperreativos e normorreativos foi de aproximadamente, 4. O histórico familiar positivo para hipertensão era significativamente maior nos hiperreativos do que em normorreativos, e duas vezes mais comum em hipertensos previamente hiperreativos do que em hipertensos normorreativos.

## Introdução

---

Menkes et al. (1989) realizaram um estudo de 20 a 36 anos de seguimento em 910 homens brancos, estudantes de medicina da Johns Hopkins School. A média de idade dos indivíduos no início do estudo era de  $23 \pm 2,7$  anos, IMC médio de  $23 \pm 2,5$  Kg/m<sup>2</sup>, 59,8% eram tabagistas e 30,1% tinham histórico materno ou paterno de hipertensão. O TPF também seguiu o protocolo de Hines durante 1 minuto e a PA era medida com 30 e 60 segundos. As variações de reatividade foram divididas em quartis, sendo que os dois quartis intermediários não se diferiram no risco de desenvolvimento de hipertensão. Foi classificada com reatividade baixa a variação da PAS  $\leq 6$ mmHg, como moderada a resposta da PAS entre 7 e 17 mmHg e como alta, a reatividade  $\geq 18$  mmHg. Como hiperreativo foi considerado o indivíduo que obtivesse a variação da PAS  $\geq 20$ mmHg. Não foi observada associação entre a resposta a PAD e frequência cardíaca (FC) ao TPF e hipertensão. O risco relativo encontrado foi de 1,76 (IC<sub>95%</sub> = 1,12 – 2,76) e a incidência de hipertensão de 11,5. Esta diferiu entre as faixas etárias de até 45 anos e igual ou maior que 45 anos, e para os hiperreativos encontrou-se uma incidência de 6,7% e 15,4%, respectivamente.

Em 1995, através do Adult Hearth Study, que acompanhou por 28 anos a população de Hiroshima e Nagasaki (Japão), Kasagi et al. publicaram os resultados do TPF de 824 normotensos (PA menor que 140/90 mmHg), com média de idade de  $35 \pm 10,8$  anos. A PA foi medida com esfignomanômetro de mercúrio no repouso e com 30 e 60 segundos de teste (que tinha duração de 1 minuto) e após 1 minuto de recuperação. Foram classificados como hiperreativos os indivíduos que excedessem no teste 15 mmHg e como hipertensos os com PA estabelecida igual ou acima de 160/95 mmHg. As médias da PAS e PAD de repouso foram 115,7 mmHg e 68,3 mmHg, e as médias da resposta sistólica e diastólica foram  $12,6 \pm 10,1$  mmHg e  $12,4 \pm 8,9$  mmHg, não tendo sido encontrada diferença entre as duas respostas. Do total de participantes 41,6% desenvolveram hipertensão entre o período de 1960 e 1988, sendo a incidência de 24,6 casos novos/1000 pessoas por ano de seguimento. O estudo detectou risco relativo de 1,4 (IC<sub>95%</sub> = 1,10 – 1,71) para normotensos hiperreativos sistólicos em desenvolver HA em relação aos normorreativos. Quando o risco relativo foi ajustado para a idade, encontrou-se 1,6 para indivíduos com idade maior ou igual

## Introdução

---

a 40 anos, sendo que não foi encontrada significância para indivíduos abaixo desta faixa etária, indicando, portanto, que se o teste pressórico ao frio for realizado em indivíduos de meia idade, apresentaria maior valor preditivo de hipertensão arterial futura (Kasagi et al,1995).

O Whitehall Study estudou o comportamento da pressão arterial durante 10 anos em 796 servidores públicos do sexo masculino, utilizando como instrumento um teste de estresse mental de solução de problemas matemáticos. A média de idade dos participantes no início do estudo era de 44 anos. A PA foi medida utilizando o esfignomanômetro digital semi-automático (Copal) no repouso e durante o terceiro, décimo primeiro, décimo nono e no vigésimo sétimo problemas, quando o total de problemas a serem resolvidos no teste eram 34. No início do estudo as médias da PAS e PAD de repouso eram  $120,2 \pm 13,5$  mmHg e  $77,4 \pm 10,5$  mmHg, e as médias da resposta sistólica e diastólica foram respectivamente  $20,2 \pm 9,9$  mmHg e  $7,88 \pm 5,8$  mmHg. Após 10 anos, as médias da PAS foi  $123,4 \pm 15,2$  mmHg e da PAD  $78,3 \pm 10,2$  mmHg mas as médias de reatividade não foram diferentes e 109 pessoas passaram a fazer uso de medicação antihipertensiva. Encontrou-se uma razão de chances igual a 1,04 ( $IC_{95\%} = 1,02 - 1,06$ ) de indivíduos normotensos hiperreativos sistólicos desenvolverem HA (Carroll et al., 2001). Os indivíduos hiperreativos diastólicos não apresentaram significância no cálculo da razão de chances, a exemplo do que já havia ocorrido no estudo de Kasagi et al. (1995).

O Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study também analisou as respostas de homens de meia idade ( $51 \pm 6,7$ anos) ao teste de estresse. A amostra foi composta de 508 pessoas, selecionadas com base na população da Noruega tendo sido usado o teste de tolerância ao exercício no cicloergômetro como fator estressante. O acompanhamento durou 4 anos. No início do estudo todos os participantes eram normotensos, ou seja, não faziam uso de medicamento e a PA era menor que 165/95 mmHg. O esfignomanômetro com zero randômico (Hawksley) foi utilizado para aferir a PA, sendo que as médias da PAS e PAD foram de  $122,4 \pm 12$ mmHg e  $82,6 \pm 7,6$  mmHg. O IMC médio dos participantes era  $26$  Kg/m<sup>2</sup>, 32,9% eram tabagistas e 39,6% tinham histórico familiar positivo de hipertensão. A resposta reativa foi estratificada em quartis, sendo para o delta PAS: <10 mmHg (25,6%), 10 a 19mmHg (24,2%), 20 a 29 mmHg (26,2%) e maior ou igual a 30 mmHg (24%); e para

## Introdução

---

o delta PAD: <5 mmHg (25,9%), 5 a 9 mmHg (27,9%), 10 a 15 mmHg (22,2%) e > 15 mmHg (24%). Portanto, foram considerados como hiperreativos os indivíduos que apresentassem as respostas reativas dos últimos quartis. As médias de reatividade encontradas foram  $20,2 \pm 14,2$  mmHg para a PAS e  $9,8 \pm 7,7$  mmHg para a PAD.

Após os 4 anos de estudo, 15,3% dos normotensos ficaram hipertensos, pois 52% que se encontravam no nível de PA normal alta (PAS entre 140 e 164 mmHg e/ou PAD entre 90 e 94 mmHg) foram excluídos da amostra. Identificou-se um risco relativo aumentado de quase 4 vezes dos hiperreativos sistólicos (OR=3,8) e hiperreativos diastólicos (OR=3,65) para desenvolvimento de HA (Everson et al., 1995).

O Framingham Heart Study, estudo epidemiológico prospectivo iniciado em 1948 para avaliar os fatores de riscos para doenças cardiovasculares, utilizou o teste de esforço na esteira (protocolo de Bruce) para determinar a associação da resposta ao estresse com o risco de desenvolvimento de hipertensão durante 8 anos. A amostra foi composta de 2310 participantes (homens e mulheres) normotensos com média de idade de  $42 \pm 10$  anos, IMC médio de 25 Kg/m<sup>2</sup>, sendo 36% tabagistas e 1,4% diabéticos. As médias das PAS/PAD eram 116/75 mmHg. Foram classificados como hiperreativos os indivíduos que obtiveram respostas da PA e/ou tempo de duração para normalização da PA na recuperação superiores ou igual ao percentil 95, não tendo sido apresentados estes valores pelo autor. O desenvolvimento de hipertensão (PA  $\geq 140/90$  mmHg ou uso de antihipertensivo) foi observado em 18,8% dos participantes, tendo os hiperreativos 2 a 4 mais chances que os normorreativos de desenvolverem HA (Singh et al., 1999).

Herkenhoff (1996) estudou respostas reativas a testes de estresse físicos e mentais em homens de 35 a 50 anos, normotensos (PA < 140/90 mmHg e sem uso de antihipertensivos), hiperreativos ao teste ergométrico, funcionários de uma mesma empresa de Vitória-ES. Foram classificados como hiperreativos os indivíduos que apresentassem elevação da PAS a valores  $\geq 220$  mmHg e/ou incremento da PAD  $\geq 15$  mmHg no teste ergométrico máximo. Os indivíduos foram submetidos a testes de esforço dinâmico (ciclo ergômetro), de esforço isométrico (*Handgrip*), ao TPF, ao teste aritmético e ao teste de cores e palavras (Stroop color). Um grupo realizou treinamento aeróbico durante 4 meses e outro não. O treinamento consistia em

## Introdução

---

ciclismo ou caminhada com intensidade entre 65 a 90% da FC máxima, duração da sessão de 20 a 60 minutos e frequência semanal de 3 a 5 dias. Após a reavaliação de todos os participantes, compararam-se as respostas pressóricas aos testes de estresse nos indivíduos hiperreativos com os valores de PA na MAPA (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial) normal (HMN) e um outro com valores da PA na MAPA anormal (HMA), sendo que um subgrupo deste último foi submetido um programa de treinamento físico aeróbico (Lima e cols., 1998). As respostas pressóricas em todos os testes de estresse mentais foram mais elevadas nos indivíduos hiperreativos ao teste ergométrico. Além disso, as respostas pressóricas ao TPF foram bastante similares as do teste de esforço isométrico. O programa de treinamento aeróbico foi eficaz na redução da reatividade pressórica laboratorial e da variabilidade da PA medida na MAPA. Seus efeitos sobre a PA foram prolongados e ultrapassaram o que seria esperado apenas pelos seus efeitos orgânicos, sugerindo que o treinamento físico aeróbico apresenta efeitos sobre o comportamento e hábitos dos indivíduos.

Outro estudo realizado em homens jovens foi apresentado por Markovitz (1998) com os participantes do CARDIA, um estudo prospectivo multicêntrico, de história natural de desenvolvimento do risco cardiovascular em adultos jovens moradores de algumas cidades dos EUA. A amostra abrangeu apenas indivíduos normotensos, de raça branca e negra, com 18 a 30 anos de idade no início do estudo. Este trabalho mostrou que a magnitude das respostas da pressão arterial sistólica (PAS) durante um jogo de “vídeo game” era preditora do aumento dos níveis de pressão arterial de repouso em 5 anos. Um segundo estudo foi realizado por Matthews et al. (2004) com estes mesmos indivíduos após 13 anos, com a inclusão de mulheres na amostra, com o objetivo de analisar a associação entre resposta pressórica e o desenvolvimento de hipertensão em relação ao gênero sexual e à etnia racial. Para a medida da PA foi utilizado o esfignomanômetro com zero randômico (Hawksley). Foram utilizados, além do vídeo game (8 minutos), o teste de imagem no espelho (*star tracing task*) durante 3 minutos e o TPF com duração de 45 segundos. Nos dois primeiros testes a PA era medida a cada minuto. No TPF foi realizada apenas uma medida com esfignomanômetro de mercúrio pela curta duração do teste. Dos 4202 indivíduos re-convocados para este estudo, tinham idade

## Introdução

---

média de 27 anos, 352 (8,4%) ficaram hipertensos (PA  $\geq$  140/90 mmHg ou uso de antihipertensivos) e apenas 652 completaram todos os testes de estresse. A PA de repouso era maior em negros e homens do que em brancos e mulheres, sendo a proporção de negros hipertensos também maiores que a de brancos. Comparados com os brancos, os negros obtiveram respostas reativas de PAD maiores no vídeo game e no TPF e menores para PAS no teste de imagem no espelho. Comparados com as mulheres, os homens tiveram grandes incrementos na PAD no TPF e teste de imagem no espelho, assim como para a PAS no vídeo game e teste de imagem no espelho, especialmente nos brancos. Concluiu-se que no teste do vídeo game, a mudança na PAD foi o mais importante preditor de HA para homens. No TPF as mudanças na PAS foram mais importantes para as mulheres e brancos.

No presente ano (2006) foi publicado o estudo de Flaa et al., que objetivava comprovar que a PA de repouso estava relacionada com altos níveis de catecolaminas plasmáticas, reatividade cardiovascular nos teste de estresse laboratorial, fatores de risco cardiovascular e adaptação e recuperação do estresse mental. Foi também investigada a associação destas variáveis com a resistência à insulina e as taxas de lipídios sanguíneos. Uma amostra de 130 indivíduos foi selecionada a partir de um total de 4137 homens de 19 anos de idade no alistamento militar de Oslo – Noruega. Destes, apenas 43 participaram do estudo, tendo estes sido separados em 3 grupos de acordo com a pressão arterial média (PAM). No primeiro percentil (baixo), 15 indivíduos apresentavam a PAM  $\leq$  82 mmHg, no percentil 50 (intermediário) a PAM encontrava-se entre 83 e 109mmHg em 15 indivíduos e no último percentil (alto), PAM  $\geq$  110 mmHg, com 13 participantes. Um pequeno catéter foi introduzido na artéria braquial direita para coletas de amostras de sangue e monitorização da PA intraarterial. Após 30 minutos de repouso os participantes realizaram o TPF durante 1 minuto, o teste aritmético durante 5 minutos e por último o estresse ortostático de 2 minutos de duração. Entre os testes havia um intervalo de 30 minutos. Foram realizadas medidas de PA e catecolaminas anteriormente aos testes, 2 vezes no TPF, 3 vezes no aritmético, 1 vez no estresse ortostático e no período de recuperação de cada teste, totalizando 12 amostras para cada sujeito. Todos os testes de estresse mostraram aumento significativo da PA, FC e catecolaminas nos três grupos, porém apenas o teste aritmético mostrou diferenças

## Introdução

---

significativas entre os grupos. Observou-se que a menor faixa da PA estava associada a um melhor perfil lipoprotéico do que as faixas de PA normal e alta. Os níveis de epinefrina foram negativamente relacionados aos de HDL. Tanto a epinefrina quanto a norepinefrina estavam positivamente correlacionadas aos níveis de frutamina. Durante o TPF, as taxas de epinefrina correlacionaram-se positivamente com os níveis de triglicédeos plasmáticos. Concluiu-se que a hipertensão e a PA normal alta estão associadas ao aumento da reatividade cardiovascular e esta à resposta simpato-adrenal ao teste de estresse mental. A insulina e a glicose foram similares nos 3 grupos, indicando que o hiperinsulinismo, mais provavelmente, não seja a causa do aumento da atividade simpática aumentada em homens jovens.

O Projeto MONICA em 2000/2001 estudou a população de Vitória – ES e detectou uma prevalência de 38,2% de hipertensão nesta população (Molina, 2002). Neste projeto foram determinados os fatores de risco cardiovascular em amostra populacional de 1.661 indivíduos situados na faixa etária de 25 a 64 anos. Em todos os participantes também foi aplicado o teste pressórico do frio (TPF), com imersão da mão esquerda, durante dois minutos, em água gelada a 4°C. A PA foi medida no primeiro e segundo minutos com aparelho oscilométrico automático, sendo utilizados os valores mais elevados para definir o grau de reatividade pressórica dos indivíduos. Foram classificados como hiperreativos os indivíduos que apresentavam aumento da pressão sistólica  $\geq 40$  mmHg e/ou aumento da pressão diastólica  $\geq 25$  mmHg (Pereira, 2002). Observou-se que 33,6% da amostra eram hiperreativos. Os indivíduos estudados nos anos de 2000/2001 foram re-convocados a serem estudados cinco anos após, sendo um dos objetivos do trabalho repetir nestes mesmos indivíduos o TPF, realizado em condições idênticas àquelas usadas anteriormente.

Apesar de o TPF ter sido utilizado por vários autores como preditor precoce do desenvolvimento de hipertensão arterial (Edwards, 1960; Wood et al., 1984; Menkes et al., 1989; Kasagi et al., 1995; Mathews, 2004), poucos estudos procuraram demonstrar a estabilidade deste teste ao longo do tempo na população geral ao mesmo tempo em que investigavam seu valor preditivo de hipertensão. Nosso estudo concentrou-se em analisar 2 (dois) aspectos do TFP nos indivíduos estudados no

## **Introdução**

---

Projeto MONICA em Vitória. Em primeiro lugar determinar o grau de estabilidade deste teste ao longo de 5 anos de seguimento, ou seja, qual a porcentagem de indivíduos que mantêm o mesmo nível de classificação em dois testes consecutivos realizados com a mesma metodologia. Em segundo lugar procurou-se determinar a capacidade preditiva do TPF em relação ao desenvolvimento de hipertensão arterial ao longo do estudo.

## II. OBJETIVOS

---

## Objetivos

---

### 2.1. Geral

Estudar a estabilidade a longo prazo do teste pressórico do frio e a evolução dos níveis de pressão arterial nos indivíduos anteriormente submetidos ao teste.

### 2.2. Específicos

- a) Mensurar a variação da classificação da pressão arterial;
- b) Comparar as respostas reativas dos pacientes ao teste pressórico do frio nas fases I e II do Projeto MONICA – Vitória/ ES;
- c) Analisar o comportamento da pressão em pacientes que na fase I eram normotensos e apresentaram hiperreatividade ao TPF, assim como os normorreativos;
- d) Avaliar a variação de prevalência dos fatores de risco cardiovascular ao longo de 5 anos de seguimento de uma coorte da população geral.

### III. METODOLOGIA

---

## Metodologia

---

Este trabalho foi realizado como um dos subprojetos do estudo denominado “Monitoramento das Tendências de Morbidade de Mortalidade Cardiovascular no Município de Vitória – Fase II” (Projeto MONICA-OMS/Vitória, Fase II) realizado na Clínica de Investigação Cardiovascular do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFES.

O Projeto MONICA-WHO foi implantado na Europa, no começo da década de 80, para avaliar as causas da rápida proliferação das doenças crônico-degenerativas de origem cardiovascular nos países desenvolvidos, visando fornecer subsídios às autoridades sanitárias de diversos países no desenvolvimento de estratégias que possibilitassem reduzir a morbi-mortalidade cardiovascular (Richard, 1988). O projeto foi implantado com a finalidade de levantar, simultaneamente, um mapa pormenorizado de prevalência de fatores de risco cardiovascular na população alvo e realizar um acompanhamento contínuo dos principais eventos fatais e não fatais que acometem o aparelho cardiovascular (infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral) na mesma população alvo. O conhecimento do mapa de risco populacional seria instrumento valioso na formulação de políticas públicas nessa área de saúde.

### 3.1. Planejamento da amostra

A amostra foi composta por indivíduos que participaram da fase 1 do Projeto MONICA-OMS/Vitória, desenvolvido nos anos de 1999 e 2000. O estudo teve como população alvo todos os habitantes do município de Vitória com idade compreendida entre 25 e 64 anos a qual, segundo a contagem populacional realizada pelo IBGE no ano 2000, era de 145 mil indivíduos, sendo 46,0% pertencentes ao sexo masculino e 54,0% ao sexo feminino.

Para a fase I do Projeto MONICA-OMS/Vitória foi selecionada uma amostra aleatória de 2.268 indivíduos dos quais 1.663 compareceram à Clínica de Investigação Cardiovascular (CIC) do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da UFES, para realizar todos os exames necessários à determinação do risco cardiovascular (Mill e cols., 2005).

## Metodologia

---

No ano de 2004, os mesmos indivíduos que participaram na etapa anterior do projeto foram convidados através de telefone ou carta para reavaliação do risco cardiovascular na CIC, tendo comparecido para a realização dos exames um total de 682 indivíduos (41,0% da amostra inicial). Estes indivíduos constituem a amostra do presente estudo. Tentamos levantar por telefone, carta, contato com vizinhos, etc., o destino dos 981 indivíduos que participaram da etapa I do projeto e não compareceram para exames na etapa II, tendo sido possível os seguintes achados:

Falecimentos:	11
Moram em outros estados ou países:	32
Recusaram participar da etapa II:	34
Contato telefônico foi feito apenas com parente ou vizinho:	269
Sem contato por telefone, carta ou informações de terceiros:	635

Na CIC os participantes eram submetidos à coleta de sangue, à medida da PA, à avaliação antropométrica, ao registro do eletrocardiograma de repouso, à medida da velocidade de onda de pulso (VOP) carotídeo-femoral, ao teste pressórico do frio e ao teste de 4 segundos. Após a realização destes exames, era agendado o dia de retorno do indivíduo para realização do ecocardiograma. A coleta de urina de 12 horas era feita na noite anterior (19:00 h – 07:00 h) à realização do ecocardiograma.

As amostras de sangue, soro, plasma e urina eram previamente processadas na CIC e encaminhadas para o Laboratório Central do SESI, em Vitória, para realização do hemograma e dosagens séricas de glicose, uréia, creatinina, ácido úrico, colesterol total, triglicerídios e as frações HDL-colesterol e VLDL-colesterol. O LDL-colesterol foi calculado pela fórmula de Friedwald, a qual não foi aplicada quando o nível de triglicerídios era maior do que 400 mg/dL (Friedwald e cols., 1972). Todos os exames foram feitos de acordo com as técnicas padronizadas para análises clínicas e os mesmos kits de dosagem foram usados durante todo o estudo.

## Metodologia

---

### 3.2. Medida de pressão arterial

A medida clínica da pressão arterial foi feita de acordo com a padronização estabelecida pela Sociedade Brasileira de Hipertensão (2002), isto é, com o indivíduo sentado há pelo menos cinco minutos e após esvaziamento da bexiga. Os indivíduos eram instruídos a abster-se do consumo de café ou usar cigarro ou realizar esforço nos 30 minutos que precediam às medidas. A PA foi medida por duas pessoas treinadas usando-se esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e tendo como base as fases I e V dos sons de Korotkoff para determinação da PA sistólica e diastólica, respectivamente. O período entre as duas medidas foi de cerca de 30 minutos. A PA clínica de cada indivíduo foi dada pela média aritmética das duas medidas.

Os indivíduos foram classificados segundo o nível pressórico de acordo com os valores estabelecidos no Consenso Brasileiro de Hipertensão (2002), para indivíduos com idade superior a dezoito anos (Tabela 1).

Tabela 1 – Classificação dos indivíduos de acordo com a pressão arterial clínica.

Classificação	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Ótima	<120	< 80
Normal	< 130	<85
Normal alta (limítrofe)	130-139	85-89
Hipertensão		
Estágio 1 (leve)	140-159	90-99
Estágio 2 (moderada)	160-179	100-109
Estágio 3 (grave)	> 180	>110
Sistólica isolada	≥ 140	<90

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica

### 3.3. Antropometria

Após a primeira medida da PA os indivíduos realizaram as medidas antropométricas portando apenas roupas íntimas. Foram obtidos os valores de peso

## Metodologia

---

corporal (precisão de 0,1 Kg), estatura (precisão de 0,5 cm), circunferência da cintura e quadril e a espessura das dobras cutâneas tricipital, sub-escapular, abdominal e suprailíaca, usando compasso científico (Cescorf) com precisão de 0,1 mm. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso pelo quadrado da estatura ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ).

### 3.4. Teste da Reatividade Pressórica do Frio

Antes da realização do teste, com o indivíduo já sentado e no ambiente onde o teste pressórico ao frio seria realizado, era preenchido o questionário sobre prática de atividade física. Desse modo aproveitava-se o tempo e produzia-se o relaxamento do indivíduo a ser avaliado. A temperatura da sala onde foi realizado o TPF era mantida em cerca de 24°C.

Os indivíduos foram instruídos a se sentarem e manterem ambos os pés no chão e evitarem movimentos durante o teste. Em seguida, o manguito do aparelho de pressão (aparelho oscilométrico, Omron Mod HEM 705 CP) era colocado no braço direito e o participante era orientado sobre a realização do teste. Os indivíduos eram orientados a submergirem a mão esquerda espalmada, até o nível do punho, em um recipiente térmico contendo água equilibrada com gelo (4° C), e somente retirá-la quando fossem autorizados. Os indivíduos não eram informados da duração do teste. A primeira medida da PA e frequência cardíaca (FC) era feita logo após as instruções. Em seguida o indivíduo mergulhava a mão na água e nova medida da PA e FC era feita aos 2 minutos do teste. O indivíduo era então instruído a retirar a mão da água e nova medida obtida 1 minutos após.

O estímulo estressante nesse tipo de teste é decorrente tanto da estimulação de termorreceptores como de nociceptores, desencadeada localmente pela água gelada sobre a pele (Hines & Brown, 1936). O teste pressórico do frio (TPF) constitui um procedimento tipicamente passivo, no qual o paciente apenas cumpre as determinações do experimentador sem possibilidades de solucionar o estímulo aversivo.

Caso houvesse falha no registro da PA ou se o indivíduo removesse o braço da água antes do tempo previsto para o término do teste, o teste era integralmente

## Metodologia

---

repetido se houvesse concordância do indivíduo. Caso contrário, o resultado do teste não era registrado.

Para análise de reatividade foram consideradas as três medidas da PA e FC. Assim, a PA e FC antecipatórias foram medidas após o participante receber as instruções necessárias para a realização do teste. A medida realizada aos 2 minutos de imersão na água+gelo foi considerada a medida do TPF. A PA e FC de recuperação foram obtidas 1 minuto após remoção da mão da água gelada. A reatividade pressórica ao frio ( $\Delta PA$ ) foi calculada pela diferença entre a medida de 2 minutos e a medida antecipatória.

Os indivíduos foram classificados em relação à reatividade pressórica seguindo os mesmos critérios da fase I do Projeto MONICA (Pereira, 2002). Como tanto  $\Delta PAS$  e  $\Delta PAD$  seguem uma distribuição normal na população, os indivíduos situados no primeiro quartil de  $\Delta PAS$  e  $\Delta PAD$  foram classificados como portadores de “reatividade baixa” ou “normorreativos”. Os indivíduos que se situaram no quarto quartil de  $\Delta PAS$  ou  $\Delta PAD$  foram classificados como portadores de “reatividade alta” ou “hiperreativos”. Os indivíduos do segundo e terceiro quartis (percentil 25 ao percentil 75) de  $\Delta PAS$  e/ ou  $\Delta PAD$  foram classificados como portadores de “reatividade moderada”. Os valores de pressão correspondentes a estes pontos de corte estão relacionados na Tabela 2.

Tabela 2 – Estratificação da reatividade pressórica ao frio segundo a elevação da pressão sistólica e diastólica durante o teste pressórico do frio.

Resposta reativa	$\Delta PAS$ (mmHg)	$\Delta PAD$ (mmHg)
Baixa	<16	<7
Moderada	16 – 39	7 – 24
Alta	$\geq 40$	$\geq 25$

Dados de Pereira (2002).

## Metodologia

---

Não realizaram o teste os indivíduos que recusaram sua execução (n=4). Foram excluídos das análises os testes com erro de leitura do aparelho (n=21), quando os indivíduos retiraram a mão da água gelada antes do tempo (n = 59), além de obesos por ausência de braçadeira adequada no dia o teste (n=2) e uma paciente deficiente física com hemiparesia.

### 3.5. Análise Estatística

As variáveis com distribuição contínua são apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão, e as variáveis classificatórias como proporções. As características demográficas, antropométricas e clínicas dos participantes foram comparadas entre as fases I (2000) e II (2005) do estudo pelo teste t de Student para amostras pareadas (variáveis contínuas) e pelo teste do  $X^2$  (variáveis classificatórias). O papel preditor do TPF calculado na fase I do projeto na modificação da pressão arterial de normotenso na fase I para hipertenso na fase II foi feito pela razão de chances (*Odds ratio*) com o respectivo intervalo de confiança de 95% (IC<sub>95</sub>). O grau de correlação foi calculado pelo coeficiente de Spearman (r) e a reta de regressão, quando apropriado, foi calculada pelo método dos mínimos quadrados. Os testes estatísticos foram feitos em Excel ou em SPSS (versão 13.0). Foram consideradas significantes as médias ou diferenças com  $P < 0.05$ .

---

## IV. RESULTADOS

---

## Resultados

---

### 4.1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

Dos 1663 indivíduos (46% de homens e 54% de mulheres) participantes do Projeto Mônica em 2000 (fase I), 682 realizaram a reavaliação em 2004-2005 (fase II), sendo 297(43,5%) homens e 385 (56,5%) mulheres. Dos que participaram da fase II, o TPF foi realizado em 595 indivíduos, correspondendo a 87,2% dos elegíveis para o teste. Não conseguimos realizar o teste em 87 indivíduos, sendo 21 por recusa e os demais por problemas técnicos durante a realização (principalmente erro de leitura do equipamento automático de medida da pressão arterial). Porém, 570 indivíduos compõem a amostra do TFP, pois mais 12 indivíduos deixaram de realizar o teste na fase I.

A tabela 3 apresenta as características demográficas e clínicas dos indivíduos na fase II do estudo. A média de idade dos participantes foi de  $51 \pm 10$  anos. A maioria dos participantes apresentava segundo grau completo ou superior incompleto (31,5%), 22,8% apresentavam o primário completo ou primeiro grau incompleto, 18,1% primeiro grau completo ou segundo incompleto, 17,8% o nível superior completo, 6,2% o primário incompleto e 3,7% eram analfabetos. A amostra foi composta por 10% (68) de indivíduos pertencentes à classe socioeconômica A, 32,7% (223) à classe B, 38,6% (263) à classe C, 18,2% à classe D e 0,6% (4) à classe E. Em relação à raça, obtivemos 37,2% (252) de brancos, 50,8% (344) de mulatos ou pardos, 5,8% (39) negros, 0,3% (2) índios, 0,4% (3) asiáticos e 5,5% (37) de outros mestiços. Na amostra havia 15,2% (104) tabagistas, 49,3% (321) hipertensos, 5,5% (40) diabéticos e 20,1% (135) obesos.

A classificação racial e socioeconômica dos indivíduos foi a mesma levantada na fase I do projeto. Foi considerado hipertenso o indivíduo que apresentasse PAS  $\geq 140$  mmHg e/ou PAD  $\geq 90$  mmHg ou fazia uso de medicação antihipertensiva, independentemente do nível pressórico como diabético, aquele com a glicemia de jejum igual ou maior a 126 mg/dL e obeso o indivíduo que apresentasse IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> (WHO, 1995).

## Resultados

Tabela 3 – Características demográficas e clínicas dos indivíduos estudados na fase II.

	<b>HOMENS</b>	<b>MULHERES</b>	<b>TODOS</b>
<b>N</b>	297 (43,5%)	385 (56,5%)	682
<b>IDADE (anos)</b>	51± 10	51 ± 10	51 ± 10
<b>ESCOLARIDADE</b>			
Nível superior	58 (19,5%)	63 (16,4%)	121 (17,8%)
2º grau completo	97 (32,7%)	117 (30,5%)	214 (31,5%)
1º grau completo	55 (18,5%)	68 (17,8%)	123 (18,1%)
Primário completo	65 (22%)	90 (23,5%)	155 (22,8%)
Primário incompleto	16 (5,4%)	26 (6,8%)	42 (6,2%)
Analfabeto	6 (2%)	19 (5%)	25 (3,7%)
<b>CLASSE SÓCIOECONÔMICA</b>			
A	36 (12,1%)	32 (8,3%)	68 (10%)
B	101 (34%)	122 (31,7%)	223 (32,7%)
C	110 (37%)	153 (39,7%)	263 (38,6%)
D	49 (16,5%)	75 (19,5%)	124 (18,2%)
E	1 (0,3%)	3 (0,8%)	4 (0,6%)
<b>RAÇA</b>			
Branços	116 (39,3%)	136 (35,6%)	252 (37,2%)
Mulatos ou pardos	148 (50,2%)	196 (51,3%)	344 (50,8%)
Negros	20 (6,8%)	19 (5%)	39 (5,8%)
Índios	0 (0%)	2 (0,5%)	2 (0,3%)
Asiáticos	1 (0,3%)	2 (0,5%)	3 (0,4%)
Outros mestiços	10 (3,4%)	27 (7,1%)	37 (5,5%)
<b>TABAGISTAS</b>	56 (18,9%)	48 (12,5%)	104 (15,2%)
<b>HIPERTENSOS</b>	166 (55,9%)	170 (44,2%)	336 (49,3%)
<b>DIABÉTICOS</b>	12 (4%)	28 (7,3%)	40 (5,5%)
<b>OBESOS</b>	45 (15,6%)	90 (23,7%)	135 (20,2%)

## Resultados

Para descrever a evolução dos indivíduos nestes cinco anos, comparamos os dados obtidos na fase I com os da fase II. A tabela 4 mostra algumas características antropométricas da amostra nas duas fases do estudo. A média de idade dos indivíduos na fase I era  $46 \pm 10$  e na fase II  $51 \pm 10$  anos, pois esta última ocorreu 5 anos após. Ocorreram pequenos, porém significativos ( $p < 0,05$ ) aumentos do peso corporal ( $69,1 \pm 13,6$ ;  $69,4 \pm 13,5$  Kg) e do IMC ( $26,3 \pm 4,6$ ;  $26,5 \pm 4,6$  Kg/m<sup>2</sup>) ao longo de 5 anos. A estatura média dos indivíduos diminuiu  $0,5 \pm 0,98$  cm ( $p < 0,01$ ). As circunferências de cintura ( $87 \pm 11,7$ ;  $88 \pm 12,3$  cm) e quadril ( $98 \pm 8,6$ ;  $100 \pm 8,7$  cm) aumentaram, e a relação cintura/ quadril permaneceu estável ao longo dos 5 anos.

Tabela 4 – Características antropométricas da amostra nas fases I e II.

	FASE I	FASE II
<b>Idade (anos)</b>	$46 \pm 10$	$51 \pm 10$ **
<b>Peso (Kg)</b>	$69,1 \pm 13,6$	$69,4 \pm 13,5$ *
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	$26,26 \pm 4,6$	$26,5 \pm 4,6$ **
<b>CC (cm)</b>	$87 \pm 11,7$	$88 \pm 12,3$ **
<b>CQ (cm)</b>	$98 \pm 8,6$	$100 \pm 8,7$ **
<b>RCQ</b>	$0,87 \pm 0,09$	$0,88 \pm 0,30$

Os dados são apresentados como média  $\pm$  desvio padrão. IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; CQ: circunferência do quadril; RCQ: razão cintura quadril.

\*  $P < 0,05$  e \*\*  $P < 0,01$  no teste t pareado.

Na tabela 5 são apresentados os dados bioquímicos dos mesmos indivíduos que participaram das duas fases do estudo. O nível médio da glicemia de jejum diminuiu ( $103 \pm 26$ ;  $96 \pm 27$  mg/dL;  $p < 0,01$ ), assim como os níveis de colesterol total ( $219 \pm 48,7$ ;  $203 \pm 46,1$  mg/dL;  $p < 0,01$ ) e LDL-colesterol ( $147 \pm 39,3$ ;  $125 \pm 34,2$  mg/dL;  $p < 0,01$ ). Já os níveis de HDL-colesterol ( $45 \pm 11,5$ ;  $47 \pm 11,7$  mg/dL;  $p < 0,01$ ),

## Resultados

VLDL-colesterol ( $25,0 \pm 15,0$ ;  $29,4 \pm 14,2$  mg/dL;  $p < 0,01$ ), triglicerídeos ( $143,0 \pm 171,6$ ;  $163 \pm 153,7$  mg/dL;  $p < 0,01$ ) e ácido úrico ( $4,52 \pm 1,28$ ;  $5,20 \pm 1,29$  mg/dL;  $p < 0,01$ ) aumentaram significativamente. O nível de creatinina no plasma ( $1,00 \pm 0,02$ ;  $1,03 \pm 0,25$  mg/dL) permaneceu constante.

Tabela 5 – Parâmetros bioquímicos nas fases I e II do estudo.

	FASE I	FASE II
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	103 ± 26	96 ± 27 **
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	219 ± 48,7	203 ± 46,1 **
<b>HDL-colesterol (mg/dL)</b>	45 ± 11,5	47 ± 11,7 **
<b>LDL-colesterol (mg/dL)</b>	147 ± 39,3	125 ± 34,2 **
<b>VLDL-colesterol (mg/dL)</b>	25 ± 15	29,4 ± 14,2 **
<b>TGL-colesterol (mg/dL)</b>	143 ± 171,6	163 ± 153,7 **
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	1,00 ± 0,02	1,03 ± 0,25
<b>Acido Úrico (mg/dL)</b>	4,5 ± 1,28	5,2 ± 1,29 **

\*  $P < 0,05$  e \*\*  $P < 0,01$  (Teste *t* de Student para dados pareados)

A tabela 6 mostra a freqüência de fatores de risco cardiovascular dos indivíduos que participaram das fases I do II do projeto. Foram considerados tabagistas tanto os fumantes regulares, como também os ocasionais (consumo usual de menos de 1 cigarro por dia) e os indivíduos que pararam de fumar há menos de 6 meses. Foram classificados com sobrepeso os indivíduos que apresentaram IMC entre 25 e 29,9 Kg/m<sup>2</sup> e como obeso quando o IMC foi igual ou maior que 30 Kg/m<sup>2</sup> (WHO, 1995) e como diabético, os indivíduos com a glicemia de jejum igual ou maior a 126 mg/dL. Adotou-se como ponto de corte para relacionar ao risco aumentado de desenvolver doença cardiovascular o nível de colesterol total superior a 200 mg/dL, HDL-Colesterol menor que 40mg/dL e triglicerídeo maior que 150mg/dL (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001).

## Resultados

Observou-se que o número de fumantes diminuiu de 161 (23,6%) para 104 (15,2%), assim como o número de indivíduos com valores de colesterol superiores a 200 mg/dL de 416 (61,4%) para 352 (52%). A proporção de indivíduos acometidos por diabetes [41 (6,1%); 40 (5,5%)], sobrepeso [245 (36,6%); 255 (38,1%)], obesidade [128 (19,1%); 135 (20,1%)], e HDL-c abaixo de 40 mg/dL [216 (32,8%); 202 (30,7%)] permaneceram constantes. Por outro lado, nota-se nítido aumento da proporção de indivíduos com triglicérides com valores superiores a 150 mg/dL.

Tabela 6 – Prevalência de fatores de risco cardiovascular nas fases I e II do estudo.

	<b>FASE I</b>	<b>FASE II</b>
<b>N</b>	682	682
<b>Tabagismo</b>	23,6% (20,5-26,7%)	15,2% (14,9-15,5%)
<b>Sobrepeso</b>	36,6% (33,0-40,2%)	38,1% (34,5-41,7%)
<b>Obesidade</b>	19,1% (16,2-22,0%)	20,1% (17,1-23,1%)
<b>Diabetes</b>	6,1% (4,3-7,9%)	5,5% (4,2-7,8%)
<b>Colesterol total &gt; 200</b>	61,4% (57,8-65,0%)	52% (48,3-55,7%)
<b>HDL-colesterol &lt; 40</b>	32,8% (29,3-36,3%)	30,7% (27,2-42,0%)
<b>Triglicérideo &gt; 150</b>	30% (26,6-33,4%)	41% (37,3-44,7%)

As prevalências são fornecidas com os respectivos intervalos de confiança de 95%.

## 4.2 ALTERAÇÕES DA PRESSÃO ARTERIAL

A média da pressão arterial sistólica (PAS) clínica dos 682 indivíduos na fase I do projeto era de  $127 \pm 20$  mmHg e na fase II encontramos  $130 \pm 19$  mmHg, havendo diferença significativa entre estes valores. Havia 113 indivíduos sob uso de medicação antihipertensiva em 2000, e este número aumentou para 215 em 2005. A

## Resultados

---

pressão arterial diastólica (PAD) também sofreu pequeno aumento no período de seguimento ( $84 \pm 13$  mmHg vs  $85 \pm 12$  mmHg;  $P < 0.05$ ), como observado na tabela 7.

Tabela 7 – Pressão arterial e frequência cardíaca nas duas fases do estudo.

	<b>FASE I</b>	<b>FASE II</b>
<b>PAS (mmHg)</b>	$127 \pm 20$	$130 \pm 19^{**}$
<b>PAD (mmHg)</b>	$84 \pm 13$	$85 \pm 12^*$
<b>FC (bpm)</b>	$71 \pm 12$	$73 \pm 12^{**}$

PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica e

FC = frequência cardíaca.

\*  $P < 0,05$  e \*\*  $P < 0,01$  no teste t para dados pareados.

As figuras 1 e 2 apresentam as correlações entre as pressões sistólica e diastólica nas fases I e a fase II, tendo sido observado bom grau de correlação em ambas as medidas (0,67 e 0,62, respectivamente).

Figura 1 - Correlação da pressão sistólica na fase I com a fase II.

Figura 2 - Correlação da pressão diastólica na fase I com a fase II.

## Resultados

---

A tabela 8 apresenta a classificação dos mesmos indivíduos em normotensos e hipertensos em cada fase do estudo. Importante ressaltar que foram classificados como hipertensos os indivíduos com PAS  $\geq$  140 mmHg e/ou PAD  $\geq$  90 mmHg ou ainda aqueles indivíduos que estavam sob uso de medicação antihipertensiva, independentemente do nível pressórico. Dos 682 indivíduos, 388 (56,9%) foram classificados como normotensos na fase I do estudo e 294 (43,1%) como hipertensos. Na fase II encontramos 346 (50,7%) indivíduos normotensos e 336 (49,3%) hipertensos. Portanto, entre os 388 normotensos da fase I, nada menos do que 42 (isto é, 10,8%) passaram a ser classificados como hipertensos, correspondendo a uma incidência de 21,6 casos novos de hipertensão por ano em cada grupo de 1000 indivíduos.

Tabela 8 – Prevalência de hipertensão nas fases I e II do estudo.

	FASE I	FASE II
<b>NORMOTENSOS</b>	56,9% (388)	50,7% (346)
<b>HIPERTENSOS</b>	43,1% (294) (IC <sub>95%</sub> = 39,4-46,8)	49,3% (336) (IC <sub>95%</sub> = 45,5-53,1)

Em relação à variação na classificação da pressão arterial em “normotensos” e “hipertensos”, 540 (79,2%) indivíduos permaneceram com a mesma classificação da fase I (manutenção), 92 (13,5%) variaram suas classificações para cima, ou seja, passaram da classificação de normotenso para a de hipertenso, e 50 (7,3%) sujeitos regrediram na estratificação (Tabela 9).

## Resultados

---

Tabela 9 - Variação na classificação da PA da fase I para fase II.

<b>Variação da PA</b>	<b>Nº de indivíduos</b>
<b>Normotenso - Hipertenso</b>	92 (13,5%)
<b>Manutenção</b>	540 (79,2%)
<b>Hipertenso - Normotenso</b>	50 (7,3%)

### 4.3 TESTE PRESSÓRICO AO FRIO

Na fase I, 12 pessoas não realizaram o TPF, portanto quando utilizados somente os dados de reatividade da fase I, totalizamos uma amostra de 670 indivíduos. Na fase II, 583 indivíduos realizaram o teste, sendo este número o considerado na análise dos resultados de reatividade entre as duas fases.

De acordo com Pereira (2002), na fase I, os valores médios da reatividade de PAS e PAD foram, respectivamente, de  $28,3 \pm 18$  mmHg e  $16,63 \pm 14$  mmHg. Esses valores não se alteraram significativamente na fase II do estudo (tabela 10).

Tabela 10 – Valores médios de reatividade pressórica.

	<b>FASE I</b>	<b>FASE II</b>
<b><math>\Delta</math>PAS (mmHg)</b>	$28,3 \pm 18$	$28,4 \pm 21$
<b><math>\Delta</math>PAD (mmHg)</b>	$16,6 \pm 14$	$16,8 \pm 13$
<b><math>\Delta</math>FC (bpm)</b>	$2 \pm 17$	$3 \pm 11$

Os dados são apresentados em média  $\pm$  desvio padrão.

A figura 3 apresenta o gráfico da correlação entre as reatividades da PAS nas fases I e II. Apesar de regular ( $r = 0,431$ ), a correlação foi significativa ( $p < 0,01$ ).

## Resultados

---

Figura 3 – Correlação da reatividade pressórica sistólica nas fases I e II do estudo.

Na figura 4 é demonstrada a correlação entre as reatividades de PAD nas fases I e II do estudo, tendo sido encontrado um coeficiente de 0,273 ( $p < 0,001$ ), denotando correlação fraca entre os dois testes feitos no mesmo indivíduo.

Figura 4 – Correlação da reatividade pressórica diastólica nas fases I e II do estudo.

## Resultados

---

A figura 5 mostra a variação da pressão sistólica em 5 anos em função da reatividade pressórica medida a partir do  $\Delta$ PAS durante o teste pressórico do frio na fase I do estudo. O coeficiente encontrado foi 0,253 ( $p < 0,001$ ), sendo, portanto, uma correlação fraca.

Figura 5 - Correlação entre a variação de PAS entre as fases do estudo e a reatividade sistólica na fase I ( $\Delta$ PAS1).

Da mesma forma aconteceu com a correlação entre a variação da pressão arterial diastólica em função da reatividade diastólica da fase I ( $\Delta$ PAD1) no TPF, sendo encontrado um coeficiente de correlação de Pearson igual a 0,296 e o  $p < 0,001$  (Figura 6).

## Resultados

---

Figura 6 - Correlação entre a variação da PAD e reatividade diastólica ao TPF na primeira fase.

A figura 7 apresenta a correlação entre a PAD medida na fase II menos a PAD medida na fase I em função da PAS medida na fase II menos a PAS da fase I, tendo sido encontrando um ótimo coeficiente de correlação ( $r = 0,702$ ;  $p < 0,001$ ).

Figura 7 - Correlação entre as variações pressóricas ao TPF entre as fases.

## Resultados

---

Correspondente à classificação da reatividade pressórica ao teste pressórico do frio, na fase I, 16,1% (94) dos pacientes eram normorreativos, 50,2% (293) apresentavam reatividade moderada e 33,6% (196) eram hiperreativos. Na fase II, observamos que 10,3% (60) dos indivíduos classificavam-se como normorreativos, 53,7% (313) como moderados e 36% (210) eram hiperreativos (tabela 11), indicando uma migração de indivíduos em maior parcela da situação de normorreatividade para a condição de reatividade moderada e desta, em menor quantidade para a de hiperreatividade.

Tabela 11 – Classificação dos indivíduos de acordo com a resposta ao teste pressórico do frio.

	<b>FASE I</b>	<b>FASE II</b>	<b><i>p</i></b>
<b>NORMORREATIVO</b>	16,1% (94)	10,3% (60)	<b><i>p</i> &lt;0,00</b>
<b>REATIVIDADE MODERADA</b>	50,3% (293)	53,7% (313)	
<b>HIPERREATIVO</b>	33,6% (196)	36% (210)	

(Teste do Chi-quadrado).

Para determinar se a probabilidade de desenvolvimento da HA foi similar entre os normotensos na fase I em diferentes níveis de reatividade pressórica, foram separados os indivíduos normotensos da fase I de acordo com suas respostas pressóricas ao TPF e verificado o aparecimento de hipertensão na fase II. Observamos que 10,6% dos que eram normorreativos ficaram hipertensos, assim como 24,5% dos que apresentaram reatividade moderada e 25,8% dos hiperreativos. Portanto, 23,2% dos normotensos ficaram hipertensos (tabela 12).

## Resultados

Tabela 12 – Relação de indivíduos normotensos na fase I, com resposta pressórica ao TPF na fase I e desenvolvimento de hipertensão na fase II.

Classificação da pressão na fase I	Reatividade na fase I	Hipertensão na fase II (n)
Normotensos (n=383)	Normorreativo (n=47)	5 (10,6%)
	Moderado (n=204)	50 (24,5%)
	Hiperreativo (n=132)	34 (25,8%)

Para se comparar a probabilidade de indivíduos normotensos ficarem hipertensos em função da classificação da reatividade pressórica, calculou-se a razão de chances (*Odds ratio*) a partir da tabela 13.

Tabela 13 – Base para cálculo da razão de chances do indivíduo normotenso hiperreativo desenvolver HA.

Fase I		PA Fase II		Total
	Reatividade	Hipertensos	Normotensos	
Normotensos	Hiperreativos	34	98	132
	Normorreativo	5	42	47
	Total	39	140	179

## Resultados

Considerando o risco dos normorreativos desenvolverem hipertensão em 5 anos como sendo igual a 1, verificou-se que o risco dos indivíduos normotensos hiperreativos se tornarem hipertensos foi igual a 3,0 (IC<sub>95%</sub> = 1,07 – 19,3).

Para identificarmos o risco dos indivíduos normotensos com resposta reativa moderada ao TPF, utilizamos o mesmo procedimento citado anteriormente. Com base na tabela 14 o risco relativo foi calculado, encontrando-se o valor de 2,7 (IC<sub>95%</sub> = 1,03 – 7,39).

Tabela 14 - Base para cálculo da razão de chances do indivíduo normotenso com reatividade moderada ao TPF desenvolver HA.

Fase I		PA Fase II		Total
Normotensos	Reatividade	Hipertensos	Normotensos	
	Moderado	50	154	204
	Normorreativo	5	42	47
	Total	55	196	251

A tabela 15 apresenta as características dos normotensos normorreativos na fase I com ou sem desenvolvimento de hipertensão em 5 anos.

Tabela 15 - Características dos normotensos normorreativos na fase I entre o desenvolvimento ou não de hipertensão.

Características na Fase I	NORMORREATIVOS NA FASE I	
	HIPERTENSOS FASE II	NORMOTENSOS FASE II
<b>N</b>	5	42
<b>Idade (anos)</b>	43 ± 15	41 ± 10
<b>Sexo (masc./ fem.)</b>	2 / 3	12/ 30
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,7 ± 5,1	24,6 ± 4
<b>PAS (mmHg)</b>	124 ± 13	114,7 ± 10,7 *
<b>PAD (mmHg)</b>	81,4 ± 6,8	77,2 ± 6,5*

\* P < 0,05 no teste t para dados não pareados.

## Resultados

A tabela 16 mostra as características dos normotensos com reatividade moderada ao TPF na fase I entre o desenvolvimento ou não de hipertensão na fase II.

Tabela 16 - Características dos normotensos com reatividade moderada na fase I entre o desenvolvimento ou não de hipertensão na fase II.

Características na Fase I	REATIVIDADE MODERADA NA FASE I	
	HIPERTENSOS FASE II	NORMOTENSOS FASE II
<b>N</b>	50	154
<b>Idade (anos)</b>	44 ± 8	43 ± 10
<b>Sexo (masc./ fem.)</b>	20 / 30	55 / 99
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,7 ± 4,6	24,5 ± 3,6
<b>PAS (mmHg)</b>	121 ± 9,3	113,9 ± 11 *
<b>PAD (mmHg)</b>	81,5 ± 6,7	75,6 ± 7,5 *

\* P < 0,05 no teste t para dados não pareados.

A tabela 17 apresenta às características dos normotensos hiperreativos ao TPF na fase I entre o desenvolvimento ou não de hipertensão na fase II.

Tabela 17 - Características dos normotensos hiperreativos na fase I entre o desenvolvimento ou não de hipertensão na fase II.

Características na Fase I	HIPERREATIVOS NA FASE I	
	HIPERTENSOS FASE II	NORMOTENSOS FASE II
<b>N</b>	34	98
<b>Idade (anos)</b>	49 ± 11	43 ± 10
<b>Sexo (masc./ fem.)</b>	19 / 15	38 / 60
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	27 ± 4,6	24,3 ± 3,7
<b>PAS (mmHg)</b>	123,5 ± 8,2	111,3 ± 10 *
<b>PAD (mmHg)</b>	81,6 ± 6	73,2 ± 8,5 *

\* P < 0,05 no teste t para dados não pareados.

## Resultados

Na tabela 18 são comparadas as características antropométricas e bioquímicas dos indivíduos na fase II, divididos em dois grupos de acordo com a classificação da PA. Os resultados são apresentados com médias  $\pm$  desvio padrão, exceto para o N, sexo e tabagismo, quando foram dispostos em número de indivíduos expostos e proporções. O número de pacientes normotensos (346 (50,7%)) na amostra é maior que o de hipertensos (336 (49,3%)), apesar de o número deste último ser bastante expressivo, porém de todas as características comparadas, apenas a proporção de tabagistas não se diferenciou significativamente entre os dois grupos.

Tabela 18 - Comparação das características dos indivíduos normotensos e hipertensos na fase II.

	<b>NORMOTENSOS</b>	<b>HIPERTENSOS</b>
<b>N (682)</b>	346 (50,7%)	336(49,3%) **
<b>Sexo (masc/fem.)</b>	131 (37,9%)/ 215 (62,1%)	166 (49,4%)/ 170 (50,6%) **
<b>Idade (anos)</b>	48 $\pm$ 10	54 $\pm$ 10 **
<b>Peso (Kg)</b>	65,8 $\pm$ 12,3	73,2 $\pm$ 13,8 **
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,1 $\pm$ 3,9	28 $\pm$ 4,8 **
<b>RCQ</b>	0,86 $\pm$ 0,4	0,90 $\pm$ 0,09*
<b>Tabagismo</b>	55 (15,9%)	49 (14,6%)
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	90,8 $\pm$ 19	101,5 $\pm$ 32,5 **
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	198 $\pm$ 50,3	208,7 $\pm$ 40,7 **
<b>Triglicerídeo (mg/dL)</b>	139,2 $\pm$ 166,7	186,4 $\pm$ 134,9 **
<b>HDL (mg/dL)</b>	47,5 $\pm$ 11	45,3 $\pm$ 12,1*
<b>LDL (mg/dL)</b>	122,5 $\pm$ 32,8	127,8 $\pm$ 35,5 *
<b>VLDL (mg/dL)</b>	26,2 $\pm$ 13,2	33,3 $\pm$ 14,8 **
<b>Ac. Úrico (mg/dL)</b>	4,9 $\pm$ 1,25	5,4 $\pm$ 1,28 **

\* P<0,05 e \*\* P<0,01 no teste t para dados não pareados.

Para analisar o percentual de pessoas que desenvolveram hipertensão na fase II em relação aos seus resultados de reatividade da fase I, buscamos os indivíduos que já apresentavam a PA em seu estágio limítrofe no início do estudo (tabela 19). Podemos observar que dos 89 participantes que apresentaram PA normal alta, 46 (51,7%) ficaram hipertensos e a chance de desenvolver esta doença aumenta de acordo com o aumento da resposta pressórica ao TPF. A associação dos fatores PA limítrofe e hiperreatividade, indica uma razão de chances de 6,8 (IC<sub>95%</sub>= 1,4 – 32,5), e o indivíduo limítrofe com a reatividade moderada apresenta 2,9 (IC<sub>95%</sub>= 0,70 – 11,8).

Tabela 19 - Relação de indivíduos limítrofes na fase I, com resposta pressórica ao TPF na fase I e desenvolvimento de hipertensão na fase II.

Classificação da pressão na fase I	Reatividade na fase I	Hipertensão na fase II (n)
Normal alta (n=89)	Normorreativo (n=12)	3 (25%)
	Moderado (n=51)	25 (49%)
	Hiperreativo (n=26)	18 (69,2%)

## V. DISCUSSÃO

---

## Discussão

---

Este estudo analisou o comportamento da pressão arterial a longo prazo em relação à reatividade pressórica ao teste do frio, testando a hipótese de que o desenvolvimento de hipertensão arterial seria maior em indivíduos que apresentam valores aumentados de reatividade pressórica neste teste de estresse, utilizando-se os dados coletados na fase I do Projeto MONICA, ocorrido no ano de 2000, e na fase II, em 2005.

Os achados mais importante do nosso trabalho são a razoável estabilidade da reatividade pressórica ao TPF em 5 anos e a evidência de que indivíduos hiperreativos apresentam probabilidade maior de desenvolver hipertensão arterial, notadamente quando se enquadram na classificação de pressão arterial normal alta, segundo as diretrizes do VI Joint (1997).

### 5.1. CARACTERÍSTICAS AMOSTRAIS E ASSOCIAÇÃO À HA.

Na análise da evolução dos indivíduos nos cinco anos, foi observado um pequeno acréscimo no peso e também uma diminuição em 0,50 cm na estatura, sendo esta uma alteração normal em indivíduos em processo de envelhecimento, ao contrário do que se espera com a medida de massa corporal. Estes fatores contribuíram para a manutenção do valor médio do índice de massa corporal (IMC) acima de 25 Kg/m<sup>2</sup>, classificando estes indivíduos em um padrão de sobrepeso (WHO, 1995), associando-se a um risco aumentado de mortalidade geral em adultos, além ser um fator de risco independente para o desenvolvimento da hipertensão arterial essencial, demonstrada desde o estudo Framingham (Hubert et al, 1983).

Issa & Francisco (1996) alegam que depósitos de gordura localizados no organismo potencializam riscos à saúde, parecendo ser a distribuição da gordura mais importante que o aumento de peso. A predominância de depósito gorduroso na região intra-abdominal (visceral), habitualmente encontrado no sexo masculino (distribuição androgênica), está associada à síndrome de resistência à insulina que,

## Discussão

---

por sua vez, induz alterações metabólicas (dislipidemia, diabetes melito) que favorecem o aparecimento de hipertensão arterial.

A relação cintura/ quadril (RCQ) é um indicador para avaliar adiposidade abdominal. Essa medida é muito utilizada pela facilidade de obtenção, baixo custo, e sua associação com doenças cardiovasculares. Porém, deve-se ressaltar que as circunferências incluem também outros tecidos, além da massa gorda. No nosso estudo, apesar de não ter apresentado diferença significativa em relação à fase I, esta medida permanece desfavorável, mantendo assim o risco aumentado para doenças cardiovasculares. As células de gordura abdominal são caracterizadas pela sua alta taxa de lipólise, fazendo com que os ácidos graxos livre dos adipócitos intra-abdominais sejam drenados para a circulação portal, expondo o fígado a concentrações elevadas de lipídios com conseqüente aumento na secreção de VLDL-c e estimulação da gliconeogênese hepática, podendo ocasionar hiperinsulinemia, e posteriormente, diabetes e hipertensão arterial (Pitanga, 2004).

Em relação aos parâmetros bioquímicos associados a aumento de risco cardiovascular, observamos que a glicemia e os níveis séricos de colesterol total e o LDL-c diminuíram e o HDL-c aumentou, melhorando o quadro de estimativa deste pacientes, pois sabe-se que o aumento do colesterol plasmático, notadamente do colesterol de baixa e muito baixa densidade (LDL-c e VLDL-c), respectivamente, são fatores que aceleram significativamente a progressão da lesão endotelial e da aterosclerose (Wong e cols., 1991). Ao contrário, a fração HDL-c apresenta um efetivo papel protetor contra o desenvolvimento da aterosclerose, executando o transporte reverso do LDL-c na parede vascular (Abbott e cols., 1988; ACSM, 2003).

Os níveis de triglicérides aumentaram, porém avaliar o elo entre estes e doença arterial coronariana (DAC) é complexo. Os TG séricos elevados se correlacionam positivamente com DAC na análise de única variável, mas na análise de múltiplas variáveis destinadas a controlar outros fatores de risco (tais como PA, inatividade física e obesidade), o efeito dos triglicérides é reduzido. Seus níveis elevados estiveram associados também positivamente com níveis mais baixos de HDL-c, assim como com um pequeno tamanho da partícula de LDL densa, estando estas duas condições associadas a uma maior risco de aterosclerose. Os triglicérides séricos elevados podem indicar a necessidade de avaliar a presença

## Discussão

---

de abuso de álcool, diabetes, uso de esteróides, padrões dietéticos e obesidade (ACSM, 2003).

Associada à hipertensão, a presença de disfunção renal foi investigada através da coleta de creatinina sérica, um marcador utilizado na prática clínica com valores estabelecidos de até 1,5 mg/dL para homens e 1,4 mg/dL para mulheres (Passos et al, 2003). Na população estudada, seus valores não se modificaram significativamente entre as fases, permanecendo abaixo dos níveis conhecidos para a disfunção renal. Já os níveis plasmáticos de ácido úrico aumentaram, porém ainda apresentam-se abaixo dos níveis indicados para alto risco relativo de desenvolvimento de hipertensão.

Em relação à frequência de fatores de risco cardiovascular, o hábito de tabagismo diminuiu, o que nos leva a entender que a população está mais preocupada com sua saúde e modificando seus hábitos de vida, uma vez que o conhecimento sobre os malefícios do cigarro não foi identificado recentemente. O tabaco contém dentre diversos produtos tóxicos para nosso organismo, a nicotina, o monóxido de carbono e o alcatrão, sendo os dois primeiros os que têm maior influência para o sistema cardiovascular em virtude dos riscos de doenças isquêmicas e da hipertensão arterial decorrentes da absorção destes produtos. A nicotina atua nos receptores pré-sinápticos, aumentando a liberação de vários neurotransmissores (noradrenalina, dopamina, serotonina), produzindo uma excitação comportamental e um aumento da atividade simpática, com reflexos para o sistema cardiovascular (Magalhães, 1998).

Foi observado neste estudo que as proporções de diabéticos e de indivíduos com sobrepeso, obesidade e HDL abaixo de 40 mg/dL permaneceram estáveis. O número de indivíduos com valores de colesterol superiores a 200 mg/dL diminuiu e o número de indivíduos com triglicéridios com valores superiores a 150 mg/dL aumentou. Estes parâmetros são conhecidos com fatores hipertensiógênicos contribuindo, portanto para o desenvolvimento da HA e outras doenças cardiovasculares.

A diabetes mellitus, síndrome de etiologia múltipla decorrente da falta da insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer seus efeitos de modo adequado, por si só já é um fator de risco para a doença cardiovascular, tanto para homens como em mulheres (Edelman & Henry, 2003). Suas complicações são a

## Discussão

---

maior causa de insuficiência renal, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, dentre outras, aumentando a frequência dessas enfermidades em 2 a 7 vezes (Negrão & Barreto, 2005). Dois em cada três indivíduos com diabetes morrem por doença cardiovascular. Estudos populacionais de estimativa de risco sugerem que a maioria dos casos de hipertensão pode ser atribuída diretamente à obesidade, além de bem documentado o aumento da pressão arterial com o aumento do peso, bem como a diminuição da PA com a redução da massa gorda (Krauss & Winston, 1998; ACSM, 2003). Sabe-se que o aumento do IMC associado com a frequência de HA, diabetes tipo II, dislipidemia, tabagismo e sedentarismo tornam a questão ainda mais séria (Beilin, 1999). Segundo Lotufo (2000), o aumento da obesidade no Brasil pode ser preditivo de um pico futuro de mortalidade cardiovascular.

Apesar do nosso grande viés de retorno, onde acreditamos que os pacientes que retornaram para a segunda fase de avaliação terem sido aqueles que melhor se adequaram as orientações realizadas na fase I, como por exemplo, o uso de medicamento antihipertensivo, a cessação do hábito de fumar, a redução no consumo de sal para os hipertensos e a prática regular de atividade física; este não influenciou a análise das modificações dos parâmetros bioquímicos associados ao risco cardiovascular e da incidência dos fatores de risco, pois as comparações foram realizadas de forma pareada.

### 5.2. COMPORTAMENTO DA PA A LONGO PRAZO

Observamos que as médias da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) dos indivíduos aumentaram, passando para a classificação de pressão normal alta, assim como o número de pacientes sob uso de medicação antihipertensiva também se elevou. Porém, a PAS se elevou consideravelmente, enquanto a PAD apresentou um pequeno incremento, o que ocorre normalmente em função da idade acompanhada pelo aumento da rigidez das grandes artérias (Liao et al., 1999).

Ocorre uma forte correlação entre as pressões arteriais sistólicas e diastólicas medidas entre as fases I e II do estudo, ou seja, os indivíduos que apresentavam

## Discussão

---

maiores níveis de pressão, tanto sistólica quanto diastólica, na fase I continuaram apresentando os maiores níveis na fase II.

Detectou-se um aumento de 10,8% na proporção de indivíduos hipertensos, aumento corresponde a uma incidência de 21,6 casos novos de hipertensão por ano em cada grupo de 1000 indivíduos normotensos.

O estudo realizado por Wood et al. (1984) em moradores normotensos de Minnessota – EUA observou uma incidência de 36,6% de hipertensão após o follow-up de 45 anos. O Adult Health Study, que acompanhou a evolução de doenças cardiovasculares por 28 anos (1960-1988) na população de Hiroshima e Nagasaki – Japão detectou o desenvolvimento de hipertensão em 41,6% dos indivíduos, com uma frequência de incidência média de 24,6 por 10<sup>3</sup> pessoas/ano (Kasagi, et al., 1995), um número semelhante ao encontrado em nosso estudo. Vale ressaltar que a média de idade dos participantes era de 35,8 ± 10,8 anos, portanto 16 anos mais jovens que os participantes do nosso estudo, e que o tempo de intervalo entre as avaliações foi consideravelmente maior, apesar de ter sido considerado como hipertenso o indivíduo com PAS maior ou igual a 160 mmHg e/ou PAD maior ou igual a 95 mmHg, ou utilização de medicação antihipertensiva. O acompanhamento de 13 anos de norte-americanos normotensos participantes do estudo CARDIA apontou que 8,4% dos indivíduos, com idade média de 27 anos ficaram hipertensos (Matthews, 2004).

### 5.3. RESPOSTAS AO TESTE PRESSÓRICO AO FRIO

Os testes de estresse experimentais, resguardadas suas especificidades e aplicações diferenciadas, foram propostos inicialmente com o objetivo principal de diagnosticar precocemente a doença hipertensiva. Seus autores acreditavam que um período de hiperatividade cardiovascular antecedia o desenvolvimento da HA estabelecida. Desta forma, a estimulação nervosa através de estímulos estressores seria capaz de ampliar a hiperreatividade latente e revelar antecipadamente a tendência ao desenvolvimento da HA (Freire, 2002). Portanto, a utilização clínica destes testes fundamenta-se na hipótese de que os indivíduos que apresentam

## Discussão

---

resposta cardiovascular exagerada ao estresse, também apresentam resposta hemodinâmica elevada diante dos estímulos estressantes do dia-a-dia, e a exposição continuada a tais estímulos pode contribuir significativamente no desencadeamento das doenças cardiovasculares (Pickering & Gerin, 1988).

Em 1960, Edwards já afirmava que o grau de aumento da pressão arterial no TPF seria um método para o reconhecimento precoce daqueles que teriam maior probabilidade de desenvolver hipertensão.

A evidência de que o aumento exagerado da PA ao estímulo de imersão de uma mão na água com gelo prediz o futuro “status” da PA, independente da PA de repouso medida no início do estudo, é proposta por autores (Edwards, 1960; Braunwald, 1987; Kasagi et al., 1995; Herkenhoff, 1996; Flaa et al., 2006) que apontam que o hipertenso apresenta reatividade pressórica aumentada à estímulos estressores, promovidas por respostas vasoconstritoras reflexas e ocasionadas por uma maior elevação da resistência vascular periférica nestes indivíduos. Porém, estudo realizado por Freire (2002) com os mesmos pacientes do presente trabalho, revelou respostas pressóricas semelhantes em indivíduos normotensos e hipertensos, sendo o diferencial entre os grupos, a recuperação dos valores basais de pressão arterial, em que os hipertensos necessitavam de um tempo maior para se recuperarem.

Os valores médios de reatividade da PAS, PAD e FC ao teste pressórico do frio (TPF) permaneceram constantes na fase II do nosso estudo, não acompanhando o avanço da idade dos pacientes. Este resultado também foi encontrado por Carroll et al. (2001) no Whitehall Study, em “follow-up” de 10 anos de 796 homens de meia-idade, servidores públicos de Londres – Inglaterra. Este fato pode ter sido ocasionado talvez pelos indivíduos já conhecerem o teste, pois aqueles indivíduos que acharam num primeiro momento o teste “desconfortável” poderiam estar estressados por terem que sentir todo o “desconforto” novamente, além do stress psicológico causado pelos comentários dos pacientes que saíam da sala do teste na sala de espera (Freire, 2002) ou pela síndrome do jaleco branco, podendo, portanto, estes dois intervenientes terem alterado os valores basais para cima, contribuindo para menores aumentos de pressão.

## Discussão

---

Contudo, nas análises de correlação entre as reatividades de PAS nas fases I e II observou-se uma correlação regular, enquanto para as reatividades de PAD foi apenas marginal, demonstrando a maior associação da PAS com a hipertensão do que a PAD, fator que motivou autores como Menkes et al., (1989) a abandonarem os parâmetros de PAS e reatividade diastólica para calcular o risco de desenvolvimento de HA. As correlações das variações da PA, tanto sistólica ( $\Delta$ PAS) quanto diastólica ( $\Delta$ PAD) entre as fases I e II do estudo e suas respectivas reatividades ao TPF verificadas na fase I também obtiveram correlação muito fraca, resultado que pode estar mascarado pelo controle da PA através de medicamentos antihipertensivos utilizados por alguns pacientes. Porém, encontrou-se uma ótima correlação entre as variações das reatividades pressóricas sistólica e diastólica entre fases I e II do estudo. Esse dado indica boa reprodutibilidade do teste e, aparentemente, uma não dependência da reatividade à pressão arterial passada.

Baseados no conhecimento de que o SNC ao receber um estímulo estressor produz elevação de cerca de 15 a 25 mmHg na PAS e 10 a 20 mmHg na PAD (Hines & Brown, 1936; Harlan et al., 1964), Edwards (1960) classificou os indivíduos que realizavam o TPF em normorreativos e hiperreativos, sendo estes últimos os que apresentavam uma ascensão de mais de 20/15 de mmHg na PAS e/ou PAD, respectivamente. Wood et al. (1984) elevando o ponto de corte para 25/20 mmHg. Menkes et al. (1989) utilizou somente a variação de 20 mmHg da PAS para a classificação de hiperreatividade, pois não observou associação entre a resposta ao TPF e HA para PAD e Kasagi et al. (1995) adotou a elevação de 15 mmHg, tanto para PAS quanto para PAD, alegando não existir diferenças na distribuição das duas respostas. O nosso estudo classificou como hiperreativo o indivíduo que obtivesse no TPF um delta de PAS  $\geq$  40 mmHg e/ou de PAD  $\geq$  25 mmHg, baseado na estratificação em quartis na primeira fase do estudo, e ainda analisou a classificação intermediária, a de indivíduos com reatividade moderada, quando o delta de PAS estava entre 16 e 29 mmHg e/ou PAD entre 7 e 25 mmHg. Foram observadas pequenas modificações nas proporções de indivíduos em relação as suas respostas ao teste, sendo a de indivíduos com resposta reativa moderada e hiperreatividade as que aumentaram. Acredita-se que se tivessem sido utilizadas como referências os

## Discussão

---

critérios de classificação dos demais autores, o número de indivíduos hiperreativos seria consideravelmente maior em nosso estudo.

Ao calcular a razão de chances do indivíduo normotenso hiperreativo ao TPF se tornar hipertenso, identificou-se um valor de 3,0 ( $IC_{95\%} = 1,07 - 19,3$ ), ou seja, este apresenta quase três vezes mais chances de desenvolver hipertensão que o grupo de normotensos normoreativos. Considerando que o risco relativo do indivíduo normotenso com resposta pressórica reativa moderada ao TPF seja 2,7 ( $IC_{95\%} = 1,03 - 7,39$ ), este tem chances semelhantes que a dos hiperreativos para o mesmo fato. Portanto, tanto faz se a resposta ao teste pressórico ao frio é de reatividade moderada ou hiperreativa, a chance de desenvolvimento de hipertensão arterial é a mesma, sendo bem mais elevada do que em indivíduos com reatividade baixa.

O Adult Health Study detectou a chance de 1,37 ( $IC_{95\%} = 1,10 - 1,71$ ) para hiperreativos sistólicos, e quando ajustado para a idade, encontrou-se 1,62 para indivíduos com idade maior ou igual a 40 anos, sendo que não foi encontrada significância para menores desta faixa etária, indicando, portanto, que se o TPF for realizado em sujeitos de meia idade, terá mais eficiência como preditor de hipertensão em alguns anos (Kasagi et al., 1995). Para o mesmo grupo, o Whitehall Study, encontrou uma razão de chances igual a 1,04 ( $IC_{95\%} = 1,02 - 1,06$ ) (Carroll et al., 2001) e em ambos os estudos, os indivíduos hiperreativos diastólicos não apresentaram significância no cálculo da razão de chances. Porém, as respostas que mais se aproximaram das encontradas neste estudo, são as do trabalho desenvolvido por Everson et al (1995) em 508 homens adultos acompanhados por 4 anos, onde identificou-se um risco aumentado de 30% ( $OR=3,8$ ) para hiperreativos sistólicos e 365% ( $OR=3,65$ ) para hiperreativos diastólicos. Nosso estudo não categorizou a hiperreatividade. O Framingham Heart Study detectou de 2 a 4 mais chances de desenvolvimento de hipertensão.

Detectamos também que indivíduos que já apresentam a pressão arterial limítrofe e são hiperreativos ao TPF obtêm uma chance consideravelmente maior de desenvolver HA do que os normotensos ( $6,8$ ;  $IC_{95\%} = 1,4 - 32,5$ ), porém os limítrofes com reatividade moderada ao TPF mantêm as chances desencadeada por este grau de reatividade.

## Discussão

---

Apesar de alguns autores (Matthews, 2004; Flaa, 2006) defenderem testes de stress psicológicos, tipo vídeo game, aritméticos, stroop color, pelo fato de o TPF ser um teste de dor térmica e não elicitar a resposta miocárdica mediada  $\beta$ -adrenergicamente, identificado como importante para a hipertensão neurogênica, nosso estudo demonstrou que o TPF detectou que 25% dos indivíduos de reatividade moderada à alta ao teste ficaram hipertensos.

Em relação aos 50 (7,3%) participantes hipertensos que retornaram à classificação de normotensão, acredita-se que estes tenham recebido falsos diagnósticos na primeira fase do Projeto.

Observou-se que as médias de PAS e PAD, a idade e o IMC eram sempre maiores no grupo de indivíduos que ficaram hipertensos, apesar de ainda não se encontrarem na classificação de normal alta, porém os valores da PA não eram diferentes entre os grupos em relação reatividade, ou seja, os valores de PAS e PAD eram semelhantes entre normorreativos, indivíduos de reatividade moderada e hiperreativos ao TPF.

As características antropométricas e bioquímicas dos indivíduos normotensos e hipertensos na fase II, só não se diferenciaram na proporção de tabagistas.

Ao detectarmos que o indivíduo com reatividade moderada ou hiperreativo ao teste pressórico ao frio apresenta chances aumentadas de desenvolver HA em relação ao indivíduo normorreativo, indiferente ao valor da PA de repouso, questiona-se sobre qual seria o procedimento a ser adotado para prevenir e/ou melhorar/atenuar a resposta reativa aos testes de stress mental, reduzindo então suas chances de desenvolvimento da HA.

De acordo com Herkenhoff (1996), o treinamento aeróbico de indivíduos hiperreativos por 4 meses atenuou as respostas pressóricas no teste ergométrico e a variabilidade ambulatorial da PA. Seus efeitos sobre a PA foram prolongados e ultrapassaram o que seria esperado apenas pelos seus efeitos orgânicos, sugerindo que o treinamento físico aeróbico apresenta efeitos sobre o comportamento emocional e hábitos dos indivíduos. Porém, este treinamento não foi eficaz para reduzir a reatividade pressórica ao esforço isométrico, sendo este teste o que mais se assemelha ao TPF em suas respostas.

## Discussão

---

Nosso estudo se difere dos citados previamente em importantes fatores. Primeiro, a amostra era de base populacional, portanto heterogênea, contendo indivíduos saudáveis, portadores de patologias, pertencentes a todas as classes socioeconômicas e etnias diferentes; segundo, a observação, com apenas cinco anos de acompanhamento, de incidência de hipertensão semelhantes ou maior do que os estudos de grandes follow-ups.

Outros questionamentos permanecem, como se com um programa de atividade física aeróbica a longo prazo diminui a reatividade pressórica aos testes de estresse, já que os trabalhos encontrados aplicaram um treinamento a curto prazo, e se esta redução também aconteceria após outro tipo de treinamento físico, como os exercícios resistidos.

## VI. CONCLUSÃO

---

## Conclusão

---

O TPF apresenta uma estabilidade razoável em 5 anos e pela sua facilidade de emprego e boa reprodutibilidade, como demonstrado neste estudo, constitui uma alternativa adicional para prever desenvolvimento de HA. Portanto, indivíduos que apresentam reatividade moderada e hiperreatividade a este teste devem prevenir-se, modificando hábitos de vida como tabagismo, sedentarismo, estresse, alimentação, entre outros.

Os dados indicam que os indivíduos que obtêm respostas reativas moderadas e hiperreativas ao teste pressórico ao frio (TPF) apresentam maior probabilidade de desenvolvimento de hipertensão arterial no futuro.

As faixas de pressão arterial de repouso são maiores nos que desenvolvem HA a longo prazo quando comparados aos que permanecem normotensos, porém são semelhantes entre os grupos de diferentes reatividades.

Os indivíduos que apresentam pressão arterial normal alta (limítrofe) e são hiperreativos ao TPF obtêm uma razão de chances maior ainda de desenvolver a HA, mas esse resultado não acontece para o indivíduo limítrofe com a reatividade moderada, que mantém a chance de acordo com o grau da reatividade.

Com a manutenção ao longo dos 5 anos das proporções de indivíduos diabéticos e obesos, diminuição dos níveis plasmáticos médios de colesterol total e LDL e menor número de indivíduos com colesterol < 200mg/dL, contrapondo o aumento da média da circunferência abdominal e das proporções de indivíduos com os níveis de triglicerídeos > 150 mg/dL e de hipertensos, podemos supor um desenvolvimento de síndrome metabólica nestes indivíduos, ou seja, um transtorno complexo causado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular usualmente relacionados à deposição central de gordura e resistência à insulina, muito associado com a doença cardiovascular (SBH, 2004). Este dado poderia ter sido esclarecido se a resistência à insulina dos pacientes tivesse sido medida.

## VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

## Referências Bibliográficas

---

ABBOTT, R D; WILSON, P W F; KANNEL, W B; CASTELLI, W P (1988). High Density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening and myocardial infarction: The Framingham Study. **Atherosclerosis**. 8: 207- 211.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE (2003). **Diretrizes do ACSM para os testes de esforço e sua prescrição**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

BRAUNWALD, E (1987). **Tratado de medicina cardiovascular**. São Paulo: Roca.

BEILIN, L J (1999). Lifestyle and hypertension – an overview. **Clinical and Experimental Hypertension**. 21 (5-6): 749-62.

CASTIEL, L D (1994). **O buraco e o avestruz: a singularidade do adoecer humano**. Campinas: Papirus, 203p.

CALHOUN, D A; MUNTINGA, M L; COLLINS, A S; WYSS, J M; OPARIL, S (1993). Normotensive blacks have heightened sympathetic response to the cold pressor test. **Hypertension**. 22: 801- 805.

CANNON, W B (1929). Organization for physiological homeostasis. **Physiological Reviews**. 9: 399- 431.

CARROLL, D; SMITH, G D; SHIPLEY, M J; STEPTOE, A; BRUNNER, E J; MARGOT, M G (2001). Blood Pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10-year follow-up of men in the Whitehall Study. **Psychosomatic Medicine**. 63: 737- 743.

COLOMBO, F MC; KRIEGER, E M (2000). Sistema nervoso simpático e hipertensão arterial. **Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão**. 3: 86- 89.

## Referências Bibliográficas

---

DEVEREAUX, R B & PICKERING, T G (1991). Relationships between the level, pattern and variability of ambulatory blood pressure and target organ damage in hypertension. **Journal of Hypertension**, 8: (Suppl.6): S125-S134.

EDELMAN, S V; HENRY, R R (2003). **Diagnóstico e Manejo do Diabetes Tipo 2**. Editora de Publicações Científicas Ltda: 5ª ed., Rio de Janeiro.

EDWARDS, J (1960). **Management of hypertension diseases**. EUA.

ESLER, M; JULIUS, S; RANDALL, O S (1975). Relation of renina status to neurogenic vascular resistance in borderline hypertension. **American Journal Cardiology**. 36: 708- 715.

EICH, R H et al. (1962). The hemodynamics in labile hypertension. **American Heart Journal**. 63: 188- 195.

FLAA, A et al. (2006). Sympathetic activity and cardiovascular risk factors in young men in the low, normal, and high blood pressure ranges. **Hypertension**. 47: 396 – 402.

FOLKOW, B (1982). Physiological aspects of primary hypertension. **Physiologic Reviews**. 62: 347- 437.

FOLKOW, B (1990). “Structural factor” in primary and secondary hypertension. **Hypertension**. 16: 89 – 101.

FREIRE, M O V M (2002). **Influência do tratamento da hipertensão arterial sobre o teste pressórico do frio**. Dissertação de mestrado. Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro Biomédico.

## Referências Bibliográficas

---

FRIEDWALD, W T; LEVY, R I; FREDRICKSON (1972). Estimation of the concentration of low-density cholesterol in plasma, without the use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, 18: 449-502.

GERIN, W; ROSOFSKY, M; PIEPER, C; PICKERING, T G (1994). A test of generalizability of cardiovascular reactivity using a controlled ambulatory procedure. **Psychosomatic Medicine**. 56: 360- 368.

HALLBÄCK, M (1975). Consequences of social isolation on blood pressure, cardiovascular reactivity in design in spontaneously hypertensive rats. **Acta Medica Scandinavia**. 93: 455- 465.

HARLAN, W R; OSBORNE, R K; GRABYEL, A; RICHMOND, V (1964). Prognostic value of the cold pressor test and the basal blood pressure. **The American Journal Cardiology**. 683-687.

HERKENHOFF, F L ; LIMA, E G; VASQUEZ, E C; MILL, J G (1994). Importância dos testes de estresse no diagnóstico da hipertensão arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 62: 439-443.

HERKENHOFF, F L (1996). **Reatividade Laboratorial e Ambulatorial da Pressão Arterial**. Tese de doutorado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Federal do Espírito Santo.

HINES, E A & BROWN, G E (1936). The cold pressor test for measuring the reactivity of the blood pressure: data concerning 571 normal and hypertensive subjects. **The American Heart Journal**. 11: 1- 9.

HUBERT, H B; FEINLEIB, M; MACNAMARA, P T; CASTELL, W P (1983). Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study. **Circulation**. 67: 968- 977.

## Referências Bibliográficas

---

ISSA, J S; FRANCISCO, Y A (1996). Obesidade e doenças cardíacas: aspectos epidemiológicos e preventivos. **Revista da Sociedade de cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 6, n. 5, p. 558- 563, set./out.

JOINT VI (1997). The sixth report of the Joint National on Prevention, Detection and Treatment of high blood pressure. **Archives of Internal Medicine**. 157: 2413-46.

JULIUS, S & CONWAY, J (1968). Hemodynamic studies in patients with borderline blood pressure elevation. **Circulation**. 38: 282- 288.

JULIUS, S (1990). Changing role of the autonomic nervous systems in human hypertension. **Journal of hypertension**. 8(suppl 7): S59- S65.

KASAGI, F; AKAHOSHI, M; SHIMAOKA, K (1995). Relation between cold pressure test and development of hypertension based on 28-year follow-up. **Hypertension**. 25: 71- 76.

KELSEY, R M et al. (2000). Consistency of hemodynamic responses to cold stress in adolescents. **Hypertension**. 36: 1013-1017.

KRAUSS, R M & WINSTON, M (1998). Obesity impact on cardiovascular disease. **Circulation**. 98: 1472- 1476.

LAFLECHE, A B et al. (1998). Arterial response during cold pressor test in borderline hypertension. **American Journal Physiology**. 44: H409- H415.

LEBLANC, J; COT, J; JOBIN, M; LABRIE, A (1979). Plasma catecholamines and cardiovascular responses to cold and mental activity. **Journal Applied Physiologic**. 47 (6): 1207- 11.

LIAO, D; ARNETT, D K; TYROLER, H A; RILEY, W A; CHAMBLESS, M S; HEISS, G (1999). Arterial stiffness and the development of hypertension: the ARIC Study. **Hypertension**. 34: 201-206.

## Referências Bibliográficas

---

LIMA, E G ; HERKENHOFF, F; VASQUEZ, E C (1998). Monitorização ambulatorial da pressão arterial em indivíduos com resposta exagerada dos níveis pressóricos em esforço. Influência do condicionamento físico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, vol.70 (nº4), 243-249.

LINDQUIST, T L et al. (1997). Influence of lifestyle, coping, and job stress on blood pressure in men and women. **Hypertension**. 29: 1- 7.

LOTUFO, P A (2000). Increasing obesity in Brazil: predicting a new of cardiovascular mortality. **São Paulo Medical Journal**. 118(6): 161-162.

LUND-JOHANSEN, P (1966). Hemodynamics in early essential hypertension. **Acta Medica Scandinavia**. 482 (suppl I): 1- 101.

MAGALHÃES, L C (1998). O fumo como fator de risco cardiovascular. **Hipertensão**. 1 (2): 80- 84.

MANCIA, G; GIANNATTASIO, C; TURRINI, D; GRASSI, G; OMBONI, S (1995). Structural cardiovascular alterations and blood pressure variability human hypertension. **Journal of Hypertension**. 13 (suppl 2): S7- S14.

MANUCK, S B & KRANTZ, D W (1986). Psychophysiologic reactivity in coronary heart disease and essential hypertension. In handbook of stress. **Reactivity and cardiovascular disease** edited by Matthews KA, Weiss SM. Detre T. New York: Willey, 11- 34.

MATTHEWS, K A et al. (2004). Blood pressure reactivity to psychological stress predicts hypertension in the CARDIA Study. **Circulation**. 110: 74- 78.

## Referências Bibliográficas

---

MARKOVITZ, J H et al. (1998). Cardiovascular reactivity to video game predicts subsequent blood pressure increases in young men: the CARDIA study. **Psychosom Med.**, 60: 186- 191.

MENKES, M S; MATTHEWS, K A; KRANTZ, D S; LUNDBERG, U; MEAD, L A; QAQISH, B; LIANG, K Y; THOMAS, C B; PEARSON, T A (1989). Cardiovascular reactivity to the cold pressor test as a predictor of hypertension. **Hypertension**. 14: 524- 530.

MILL, J G; MOLINA, M C B; SILVA, I O; MARQUEZINI, A J; FERREIRA, A V L; CUNHA, R S; HERKENHOFF, F L (2004). Epidemiologia da hipertensão na cidade de Vitória, Espírito Santo. **Hipertensão**. Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão. Vol 7, nº 3.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (1996). **Diabetes Mellitus – Guia Básico para Diagnóstico e Tratamento**. Brasília, Secretaria de Assistência à Saúde,.

MOLINA, M D C B (2002). **Hipertensão arterial e fatores nutricionais: um estudo de base populacional no município de Vitória- ES**. Tese de doutorado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Federal do Espírito Santo.

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM (1993). Working group report on primary prevention of hypertension. **Archives of internal Medicine**. 153: 186- 208.

NAZARRO, P et al. (2005). Measures of total stress – induced blood pressure responses are associate with vascular damage. **Hypertension**. 18: 1226- 1232.

O'BRIEN, E; O'MALLEY, K (1983) **Handbook of hypertension: blood pressure measurement**. Vol. 14 – New York. Elsevier.

## Referências Bibliográficas

---

PARATI, G & MANCIA, G (1987). Role of heart rate variability in the production of blood pressure variability in man. **Journal Hypertension**. 5: 557- 560.

PASSOS, V M A; BARRETO, S M; LIMA-COSTA, M F F (2003). Detection of renal dysfunction based on serum creatinine levels in Brazilian community. The Bambuí Health and Ageing Study. **Brazilian Journal of medical and Biological Research**. 36: 393-401.

PEKERMANN, A; SAAB, P G; McCABE, P M; SKYLER, J S; WINTERS, R W; LIABRE, M M; SCHENEIDERMAN, N (1991). Blood pressure reactivity and perception of pain during forehead cold pressor test. **Psychophysiology**. 28: 485-495.

PEREIRA, A C; KRIEGER, J E (2005). Dos fatores de risco clássicos ao perfil de risco individualizado – Quais são os caminhos? **Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão**. Vol. 8, nº4.

PEREIRA, M P C (2002). **Fatores associados à reatividade pressórica no teste do frio em estudo populacional**. Dissertação de mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória.

PICKERING, G W (1936). Peripheral resistance in persistent arterial hypertension. **Clinical Science**. 2, 209.

PICKERING, G W; KISSIN, M (1936). The effects of adrenaline of cold on the blood pressure in human hypertension. **Clinical Science**. 2: 201.

PICKERING, T G & GERIN, W (1988). Ambulatory monitoring and reactivity testing. **American Heart Journal**. 116 (2,part 2): 699.

## Referências Bibliográficas

---

PICKERING, T G & GERIN, W (1990). Cardiovascular reactivity in the laboratory and the role of behavioral factors in hypertension: a critical review. **Annals of Behavioral Medicine**. 3-16.

PITANGA, F J G (2004). **Epidemiologia da atividade física, exercício físico e saúde**. 2. ed. – São Paulo: Phorte.

PRINZMENTAL, M; WILSON, C (1935). Nature of peripheral resistance in arterial hypertension with special reference to vasomotor system. **Journal of Clinical Investigation**. 15, 63.

RICHARD, J L (1988). The MONICA project. A WHO research project in cardiovascular disease. **Epidemiologie et Santé Publique**. 36: 3325-3334.

ROSTRUP, M; WESTHEIN, A; KJELDSEN, S E; EIDE, I (1993). Cardiovascular reactivity, coronary risk factors and sympathetic activity in young men. **Hypertension**. 22:891- 899.

SANNERSTEDT, R (1966). Hemodynamic response in exercise in patients with arterial hypertension. **Acta Medica Scandinavia**. 4 (suppl 458): 1- 83.

SHERWOOD, A; HINDERLITER, A L; LIGHT, K C (1995). Physiological determinants of hyperreactivity to stress in borderline hypertension. **Hypertension**. 25: 384-390.

SILVA, I O (2002). **Influência de fatores socioeconômicos no risco cardiovascular no município de Vitória – ES**. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. Universidade Federal do Espírito Santo.

SINGH, J P; LARSON, M G; MANOLIO, T A; O'DONNELL, C J; LAUER, M; EVANS, J C; LEVY, D (1999). Blood pressure response during treadmill testing as a risk

## Referências Bibliográficas

---

factor for new-onset hypertension: The Framingham Heart Study. **Circulation**. 99: 1831-1836.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (2001). III Diretrizes Brasileira sobre Dislipidemias. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. V.77, suppl. III, p. 4- 48.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO (2002). IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão**. Vol 5, nº 4, Cap 2.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO (2004). I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão**. Vol 7, nº 4.

SPARRENBERGER, F; MOREIRA, L B; CANEPPELE, M C G L (2004). Associação entre estresse e hipertensão. **Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão**. Vol.7, nº3.

TAVARES, L; LIMA, E; VASQUEZ, E (1989). **Hipertensão arterial: presente e futuro**. São Paulo: Fundo Editorial Byk.

VELASCO, M; GÓMEZ, J; BLANCO, M; RODRIGUES, I (1997). The cold pressor test: Pharmacological and therapeutic aspects. **American Journal of Therapeutics**. 4: 34- 38.

WIDIMSKY, J et al. (1957). Changes of cardiac output in hypertensive disease. **Cardiologia**. 31: 381-389.

WOOD, D L; SHEPS, S G; ELVEBACK, L R; SCHIRGER, A (1984). Cold pressor test as a predictor of hypertension. **Hypertension**, 6: 301- 306.

### **Referências Bibliográficas**

---

WONG, N; WILSON, P; KANNEL, W (1991). Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: the Framingham Study. **Annual International Medicine**. 115: 687- 693.

World Health Organization. Defining the problem of overweight and obesity. In: World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a Who Consultation. Geneva; 2000. p. 241-3. (WHO Technical Report Series, 894).