

QUANTIFICAÇÃO DA MICROVASCULARIDADE DA RETINA EM HIPERTENSOS E NORMOTENSOS

Aurélio Paulo Batista da Silva

**Tese de Doutorado em Ciências Fisiológicas
(Fisiologia Cardiovascular)**

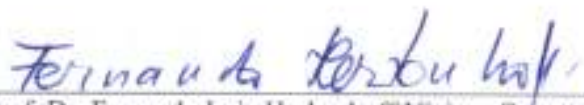
**Doutorado em Ciências Fisiológicas (Fisiologia Cardiovascular)
Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Dezembro de 2005**

QUANTIFICAÇÃO DA MICROVASCULARIDADE DA RETINA EM HIPERTENSOS E NORMOTENSOS

Aurélio Paulo Batista da Silva

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências Fisiológicas – Fisiologia Cardiovascular.

Aprovada em 21/12/2005 por:


Prof. Dr. Fernando Luiz Herkenhoff Vieira - Orientador, UFES

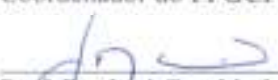

Prof. Dr. Angelo Ferreira Passos - UFES


Prof. Dr. Eliudem Galvão Lima - EMESCAM


Prof. Dr. José Geraldo Mill - UFES


Prof. Dr. Saulo Bortolon - UFES

Coordenador do PPGCF:


Prof. Dr. José Geraldo Mill

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

Vitória / ES, Dezembro de 2005

Silva, Aurélio Paulo Batista da, 1966

Quantificação da Microvascularidade da retina em Hipertensos e Normotensos. [Vitória] 2005

xix, 132 p., 29,7 cm (UFES, M. Sc., Ciências Fisiológicas, 2005)

Tese, Universidade Federal do Espírito Santo, PPGCF.

I. Fisiologia Cardiovascular

II. PPGCF/CBM/UFES

III. Estreitamento do Diâmetro Arteriolar na Retina de Hipertensos

1. Retinopatia hipertensiva 2. Hipertensão arterial 3. Microvascularidade da retina

*Dedico este estudo a minha filha, Carolina e
a minha esposa, Andréa.*

AGRADECIMENTOS

Aproveito a oportunidade para prestar uma homenagem reproduzindo trecho do Sermão do Espírito Santo de Padre Antônio Vieira que fala da importância do ensinamento, aos meus familiares, mestres, colegas e amigos que compartilharam destes anos dedicados a minha pós-graduação:

“Diz Cristo aos Apóstolos, que o Espírito Santo os ensinará. E ser Cristo, ser o Filho de Deus o que diz estas palavras, faz segunda dificuldade à inteligência e razão delas. Ao Filho de Deus, que é a segunda Pessoa da Santíssima Trindade, atribui-se a sabedoria; ao Espírito Santo, que é a terceira Pessoa, o amor: e suposto isto, parece que a Pessoa do Espírito Santo havia de encomendar o ofício de ensinar à Pessoa do Filho, e não o Filho ao Espírito Santo. Que o amor encomende o ensinar à sabedoria, bem está; mas a sabedoria encomendar o ensinar ao amor: neste caso, sim. Porque para ensinar homens infiéis e bárbaros, ainda que é muito necessária a sabedoria, é muito mais necessário o amor. Para ensinar sempre é necessário amar e saber; porque quem não ama não quer; e quem não sabe, não pode: mas esta necessidade de sabedoria e amor não é sempre com a mesma igualdade. Para ensinar nações fiéis e políticas, é necessário maior sabedoria que amor: para ensinar nações bárbaras e incultas, é necessário maior amor que sabedoria...”

Luiz Emmanuel Batista da Silva, Irene Graipel Batista da Silva (*in memoriam*), Andréa Vasconcellos Batista da Silva, Carolina Vasconcellos Batista da Silva, Ricardo Cezar Batista da Silva, Luiz Marcelo Batista da Silva, Zeni Vasconcellos, Júlio Mendes de Vasconcellos, Fernando Luiz Herkenhoff Vieira, Saulo Bortolon, José Geraldo Mill, Rogério Albuquerque Azeredo, Daniel Siqueira, Dulcino Tose, Hélder Mauad, José Guilherme Pinheiro Pires, Antônio de Melo Cabral, Henrique de Azevedo Futuro Neto, Ivanita Stefanon, Gláucia

“A admissão de um fato sem causa é, nem mais
nem menos, a negação da ciência. A ciência
deverá, um dia, tornar-se religiosa, enquanto
a religião, tornar-se científica.”

Claude Bernard

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO.....	20
I.1. RELATOS HISTÓRICOS DA RETINOPATIA HIPERTENSIVA.....	23
I.2. SINAIS DA RETINOPATIA HIPERTENSIVA.....	23
I.3. FISIOPATOLOGIA DA RETINOPATIA HIPERTENSIVA.....	24
I.4. ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS ASSOCIADAS A RETINOPATIA HIPERTENSIVA.....	25
I.5. CLASSIFICAÇÕES DA RETINOPATIA HIPERTENSIVA.....	27
I.6. IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DA RETINOPATIA HIPERTENSIVA.....	28
II. OBJETIVOS.....	33
II.1. OBJETIVO GERAL.....	34
II.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
III. METODOLOGIA.....	35
III. 1. EXAME CLÍNICO.....	37
III. 2. MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL (MAPA) DE 24 HORAS	39
III. 3. EXAMES LABORATORIAIS.....	39
III. 4. AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA.....	39
III. 5. ANÁLISE QUANTITATIVA MICROVASCULAR DA RETINA.....	40
III. 6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	43
IV. RESULTADOS.....	44
IV. 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS, HEMODINÂMICAS E LABORATORIAIS DA AMOSTRA.....	45

LISTA DE TABELAS

TABELA I.1. Classificação de Keith, Wagner & Barker dos sinais oftalmológicos da retinopatia hipertensiva.....	27
TABELA IV.1. Características clínicas e antropométricas dos hipertensos e normotensos ...	45
TABELA IV.2. Características hematológicas e bioquímicas dos hipertensos e normotensos.....	46
TABELA IV.3. Características hemodinâmicas resultantes da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas dos hipertensos não controlados e dos hipertensos controlados.....	47
TABELA IV.4. Características do diâmetro arteriolar total (DAT) e do diâmetro venular total (DVT) e por quadrantes da retina nos hipertensos e normotensos.....	54
TABELA IV.5. Características da razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nos quadrantes superiores (R DA/DV QS) e quadrantes inferiores (R DA/DV QI) da retina, número de arteríolas totais (NAT) e número de vênulas totais (NVT) da retina nos hipertensos e normotensos.....	57
TABELA IV.6. Características do diâmetro arteriolar total (DAT), diâmetro venular total (DVT) e por quadrantes da retina nos hipertensos não controlados, hipertensos controlados e normotensos.....	59
TABELA IV.7. Características da razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular (R DA/DV) total e por quadrantes da retina nos hipertensos não controlados, hipertensos controlados e normotensos.....	60
TABELA IV.8. Coeficiente de correlação (r) entre as características da microvascularidade da retina (DAT, DVT e R DA/DV) e as características clínicas, antropométricas e bioquímicas.....	61

LISTA DE FIGURAS

FIGURA III.1. Imagem do fundo do olho.....	41
FIGURA III.2. Determinação do diâmetro e do raio do disco óptico (DO).....	41
FIGURA III.3. Deteminação do círculo concêntrico e marcação dos quadrantes da retina....	42
FIGURA IV.1. Distribuição normal da pressão arterial sistólica (PAS) casual na amostra dos 77 participantes.....	48
FIGURA IV.2. Distribuição normal da pressão arterial diastólica (PAD) casual na amostra dos 77 participantes	49
FIGURA IV.3. Gráfico de regressão linear entre a pressão arterial sistólica (PAS) medida no ambulatório (casual) e a pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas na amostra dos 77 participantes.....	50
FIGURA IV.4. Gráfico de regressão linear entre a pressão arterial diastólica (PAD) medida no ambulatório (casual) e pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas na amostra dos 77 participantes.....	51
FIGURA IV.5. Gráfico de regressão linear entre a pressão de pulso (PP) medida no ambulatório (casual) e pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas na amostra dos 77 participantes.....	51
FIGURA IV.6. Gráfico de regressão linear entre a pressão arterial média (PAM) medida no ambulatório (casual) e pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas na amostra dos 77 participantes.....	52
FIGURA IV.7. Comparação do valor médio do diâmetro arteriolar total (DAT) e do diâmetro venular total (DVT) entre os hipertensos e normotensos.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS

bpm – batimentos por minutos

CC – Circunferência da Cintura

CQ – Circunferência do Quadril

DA – Diâmetro Arteriolar

DANI – Diâmetro Arteriolar Nasal Inferior

DANS – Diâmetro Arteriolar Nasal Superior

DAT – Diâmetro Arteriolar Total

DATI – Diâmetro Arteriolar Temporal Inferior

DATS – Diâmetro Arteriolar Temporal Superior

DM – *Diabetes Mellitus*

DO – Disco Óptico

DP – Desvio Padrão

DV – Diâmetro Venular

DVNI – Diâmetro Venular Nasal Inferior

DVNS – Diâmetro Venular Nasal Superior

DVT – Diâmetro Venular Total

DVTI – Diâmetro Venular Temporal Inferior

DVTS – Diâmetro Venular Temporal Superior

FC – Frequência Cardíaca

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL-Colesterol – Lipoproteína de Alta Densidade

HUCAM – Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

IMC – Índice de Massa Corporal

LDL-Colesterol – Lipoproteína de Baixa Densidade

RESUMO

INTRODUÇÃO: Alguns órgãos do corpo humano são particularmente sensíveis a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e por isso denominados órgãos-alvo. A avaliação qualitativa do fundo do olho mostra-se imprecisa para o diagnóstico do envolvimento do globo ocular pela HAS.

OBJETIVOS: Quantificar a microvascularidade da retina por meio de um método quantitativo e semi-automatizado em indivíduos hipertensos.

METODOLOGIA: Quantificamos a microvascularidade da retina por um método semi-automatizado de 77 adultos de ambos os sexos, com idade entre 25 e 60 anos, e analisamos a influência da pressão arterial sobre este leito microvascular.

RESULTADOS: O diâmetro arterial total (DAT) entre os hipertensos (DAT: 272.66 ± 75.97 μm) e normotensos (DAT: 319.85 ± 89.95 μm), bem como a razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular (R DA/DV) entre os hipertensos (R DA/DV: 0.67 ± 0.18) e normotensos (R DA/DV: 0.77 ± 0.19) foram diferentes ($P < 0.05$). Principalmente nos quadrantes superiores da retina (R DA/DV QS) (hipertensos: 0.65 ± 0.22 e normotensos: 0.79 ± 0.32 , $P < 0.05$). A correlação inversa e significativa sugere uma relação causal entre as alterações quantitativa microvascular da retina (R DA/DV QS) e a pressão arterial sistólica ($r = -0.38$, $P < 0.01$) independente da idade ($r = -0.31$, $P < 0.01$). A pressão arterial medida pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas possibilitou confirmar a influência da pressão arterial sobre a microvascularidade da retina.

CONCLUSÃO: O método quantitativo e semi-automatizado permitiu observar redução do diâmetro arteriolar principalmente nos quadrantes superiores da retina dos hipertensos o que sugere, com maior precisão, o diagnóstico da lesão de órgão-alvo da HAS.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Some organs of the human body are particularly sensitive to systemic arterial hypertension (SAH) and for that reason they are named target-organs. The qualitative evaluation of the fundus of eye is inaccurate for diagnosis of the ocular globe involvement by SAH.

OBJECT: To quantify retina microvascularity by means of a semi-automatized quantitative method in hypertensive individuals.

METHODOLOGY: Retina microvascularity was quantified by a semi-automatized method in 77 adults of both sexes, aged 25 – 60, and the influence of arterial pressure upon such a microvascular bed was analysed.

RESULTS: The total arteriolar diameter (TAD) among the hypertensive individuals (TAD: $272.66 \pm 75.97 \mu\text{m}$) and the normotensive individuals (TAD: $319.85 \pm 89.95 \mu\text{m}$), as well as the ratio arteriolar diameter / venular diameter (R AD/VD) among the hypertensive individuals (R AD/VD: 0.67 ± 0.18) and normotensive individuals (R AD/VD: 0.77 ± 0.19) were different ($P < 0.05$). Mainly in the retina upper quadrants (R AD/VD UQ) (hypertensive individuals: 0.65 ± 0.22 and normotensive individuals: 0.79 ± 0.32 , $P < 0.05$). The reverse and significant correlation suggests a causal relationship between the retina microvascular quantitative alterations (R AD/VD UQ) and the systolic arterial pressure ($r = - 0.38$, $P < 0.01$) regardless of age ($r = - 0.31$, $P < 0.01$). Arterial pressure measured by monitoring arterial pressure in the ambulatory (MAPA) for 24 hours, enabled the verification of arterial pressure influence upon retina microvascularity.

CONCLUSION: The semi-automatized and quantitative method allowed the observation of arteriolar diameter reduction, mainly in the retina upper quadrants of hypertensive individuals, which suggests, with greater precision, the diagnosis of lesion on the SAH target-organ.

I. INTRODUÇÃO

I. INTRODUÇÃO

O olho humano é uma câmara transparente e seu sistema vascular retiniano é de fácil acesso por observação direta. A avaliação de suas arteríolas e vênulas em indivíduos saudáveis e em enfermos gerou dados aplicáveis no estudo de desordens vasculares sistêmicas (Leishman, 1957), entre elas incluem-se a hipertensão arterial sistêmica (HAS), doenças renais e o *diabetes mellitus* (DM) (Vannas & Raitta, 1968). O exame do fundo do olho somente se tornou possível após a introdução do oftalmoscópio em 1850, por Hermann Von Helmholtz. Desde de então, a observação do fundo de olho, de uma maneira simples e com suficiente aumento das estruturas terminais do sistema circulatório, examinando-se diretamente no ser vivo, reveste-se de grande importância (Nover, 1981). Visto que, as alterações encontradas permitem obter conclusões relativas ao comportamento dos vasos sanguíneos entre outros órgãos e sistemas do organismo (Nover, 1981; Wong et al., 2002b), e por que a retinopatia hipertensiva (RH) é, além de uma das causas de cegueira (Magio et al., 2000), um indicador de mortalidade (Wong et al., 2003c) independente de outros fatores de risco cardiovascular tal como obesidade, colesterol plasmático, fumo e proteinúria (Schouten et al., 1986). Existe importância em se investigar o comprometimento vascular da retina, porque os indivíduos com retinopatia apresentam maior risco para desenvolver doença da artéria coronária (Michelson et al., 1979; Wong et al.,

2002b; Wong et al., 2003c; Gillum, 1991), doença vascular cerebral (Aoki, 1975; Hubbard et al., 1999) independente de outros fatores de risco conhecidos (Hubbard et al., 1999), HAS (Keith et al., 1939; Scheie, 1953; Leishman, 1957; Jain et al., 1971; Yu et al., 1988) e o DM (Klein et al., 2004). Por estes motivos destaca-se a importância do exame oftalmoscópico rotineiro na avaliação clínica médica (Hofman, 1973; Gillum, 1991; Awan et al., 1974).

Alguns órgãos do corpo humano são mais sensíveis às complicações vasculares da HAS. Estes órgãos uma vez lesados pela pressão arterial elevada são denominados órgãos-alvo. São eles: o globo ocular, o coração, o cérebro, as artérias e os rins (Birkenhäger & Leeuw, 1992). Vários estudos caracterizam a lesão de órgãos-alvo da HAS. Podemos referenciar o estudo de Klein e colaboradores (1994) cujos achados revelaram que a RH e o estreitamento arteriolar foram mais comuns em hipertensos, embora as alterações qualitativas utilizadas para o diagnóstico da lesão do globo ocular também tenham sido encontradas em indivíduos normotensos; Lin e colaboradores (1995) observaram que a lesão de órgãos-alvo é mais freqüente em indivíduos com HAS mais severa. Nesta pesquisa os critérios para o diagnóstico de lesão de órgãos-alvo foram: anormalidades do eletrocardiograma, aumento da área cardíaca observada no raio X de tórax, presença de proteinúria e da RH. Costa e colaboradores (1985) observaram que em 92% dos pacientes do seu estudo com RH apresentavam concomitantemente grave comprometimento sistêmico dos órgãos-alvo da HAS; De Leonardis e colaboradores (1992) observaram que o exame do fundo de olho é mais sensível que o ecocardiograma para reconhecer a presença da doença hipertensiva. Ladipo e colaboradores (1981), Kohara & Hiwada (1995) e Shigematsu e colaboradores (1995; 1998) observaram importante associação entre a RH analisada de forma qualitativa e a hipertrofia ventricular esquerda em hipertensos. Em outro estudo, Biesenbach & Zazgornik (1994) observaram que a RH e a doença da artéria coronária tiveram maior prevalência em pacientes com microalbuminúria indicando lesão microvascular na HAS.

I.1. RELATOS HISTÓRICOS DA RETINOPATIA HIPERTENSIVA

Historicamente os primeiros relatos do envolvimento do globo ocular pela HAS foram atribuídos a Bright, que descreveu casos de enfermos renais com distúrbios visuais em 1836. Só a partir de 1857 com a descoberta do oftalmoscópio foi possível ver o fundo de olho. Então Liebreich em 1859 descreveu as alterações no fundo de olho em indivíduos hipertensos (Hayreh et al., 1986b). Marcus Gunn contribuiu em 1892 - 1898 quando descreveu as alterações vasculares da retina associadas à HAS, a doença renal e a enfermidade vascular cerebral (Wong et al., 2001). Siegrest e Elschnig descreveram em 1899 e 1904 respectivamente, manchas no fundo de olho de hipertensos. Tais manchas ocorriam por comprometimento dos vasos da coróide em hipertensos e foram denominadas pelo nome dos respectivos pesquisadores: mancha ou estria de *Siegrest* e de *Elschnig* (Hayreh et al., 1986b).

I. 2. SINAIS DA RETINOPATIA HIPERTENSIVA

Os sinais da retina associados à HAS e que fazem o diagnóstico da RH são: (1) o estreitamento arteriolar que pode ser generalizado ou focal; (2) o cruzamento arteríolo-venular descritos como sinais de *Gunn* (compressão da veia no local do cruzamento arteríolo-venular) e de *Salus* (a veia apresenta deflexão no ponto de cruzamento); (3) as hemorragias com forma de “chama de vela” ou como manchas puntiformes dependendo da disposição topográfica nas camadas da retina onde estão localizadas; (4) os exsudatos algodonosos; (5) os exsudatos duros; (6) o edema de papila relacionado a HAS; (7) os microaneurismas; e (8) a tortuosidade vascular (Scheie 1953; Stoke, 1975; Coles, 1994; Dias, 1994). Os vasos da coróide são vulneráveis a HAS. Uma vez afetados, aparecem áreas de pigmentação alternadas com áreas de atrofia no epitélio pigmentar da retina conhecida por estrias de *Siegrest* e manchas de *Elschnig* (Friedamn et al., 1964; Vannas & Raitta, 1968; Hayreh et al., 1986b; Kishi et al., 1985b; Becker, 1990; Murphy & Chew, 1994; Hurcomb et al., 2001). O leito vascular da conjuntiva bulbar do olho também foi investigado por alguns pesquisadores (Lack et al., 1949; Landau & Davis, 1957; Köuber et al., 1986) e as alterações associadas à HAS.

I.3. FISIOPATOLOGIA DA RETINOPATIA HIPERTENSIVA

O mecanismo fisiopatológico das lesões do globo ocular em modelos animais decorrentes da elevação da pressão arterial sistêmica foram extensivamente estudadas por vários autores (Garner et al., 1975; De Venecia et al.,

1980; Tso & Jampol 1982; Hayreh et al., 1985a; Kishi et al., 1985a; Kishi et al., 1985b; Hayreh et al., 1989b). Estes pesquisadores desenvolveram hipertensão arterial acelerada e maligna em macacos pela técnica de *Goldblatt*, e assim evidenciaram particularmente três estruturas do globo ocular que sofreram as alterações decorrentes da elevação da pressão arterial e assim ficou caracterizada a RH, coroidopatia hipertensiva e a neuropatia óptica hipertensiva. Garner & Ashton (1979) resumiram as alterações próprias da RH em quatro fases: (1) fase de intensa vasoconstrição afetando as arteríolas pré-capilares; (2) degeneração das fibras musculares lisas levando a perda do suporte para o endotélio; (3) lesão do endotélio permitindo a passagem de plasma para dentro da parede do vaso; e (4) necrose da parede do vaso e oclusão do lúmen do vaso. Segundo Tso & Jampol (1982) a RH pode ser dividida em (1) fase vasoconstritiva, (2) fase exudativa, (3) fase esclerótica e (4) fase de complicações. Na fase vasoconstritiva há um aumento do tônus vascular com redução do lúmen do vaso da retina em resposta a elevação da pressão arterial. Se a pressão arterial persistir elevada ocorre maior redução do lúmen do vaso da retina. Lesão endotelial é questionada, porém há vazamento de plasma e sangue para o interior da parede do vaso levando à degeneração das fibras musculares aí presentes. O tônus vascular pode ser perdido em função da degeneração destas fibras e os vasos dilatam, com isso aparecem as hemorragias da retina, exsudatos algodinosos e exsudatos duros que caracterizam a fase exudativa da RH. Se a elevação da pressão arterial não é severa podem aparecer sinais que caracterizam a fase esclerótica sem ter sido precedida pela fase exudativa, observa-se então vasos com aspecto de fio de cobre ou fio de prata. Na fase das complicações da RH podem ser observados microaneurisma, oclusão da artéria e da veia central da retina ou de um de seus ramos. Outros mecanismos podem estar associados às alterações vasculares da retina visto que Bihorac e colaboradores (2000) observaram maior prevalência de RH no grupo de hipertensos sensíveis ao sal. No estudo de Tunçkale e colaboradores (2004) a resistência insulínica foi associada à lesão de órgão alvo em indivíduos com a hipertensão do jaleco branco. Chapman e colaboradores estudaram a geometria e o diâmetro da microvascularidade da retina e observaram que o ângulo de bifurcação dos vasos é mais agudo nos hipertensos comparado aos normotensos; tal alteração estaria associada aos indivíduos nascidos pré-termos (1997) e justificaria o tônus aumentado no leito arteriolar da retina nos hipertensos (2000).

I.4. ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS ASSOCIADAS A RETINOPATIA HIPERTENSIVA

Ashton (1972) descreveu de uma forma geral as alterações histológicas observadas nas arteríolas da retina relacionadas à HAS, e dividiu-as em dois grupos: as alterações proliferativas e as degenerativas. A hiperplasia das fibras musculares da túnica média e o espessamento da túnica íntima por deposição de fibroblastos caracterizam as alterações proliferativas. A deposição de material hialino subendotelial é observada na degeneração hialina, que juntamente com a necrose fibrinóide da parede das arteríolas caracterizam as alterações degenerativas encontradas nos vasos. Alterações estruturais microvasculares na retina de humanos semelhantes foram relatadas por Harnish & Pearce (1973), que também foram encontradas na parede dos vasos mesentéricos de ratos hipertensos espontâneos por Mulvany e colaboradores (1978), e sugeriram que tais alterações estruturais vasculares estariam associadas ao aumento da resistência vascular periférica presente na HAS. Ramalho & Dollery (1968) sugeriram que o estreitamento do vaso em resposta a HAS pode se tornar irreversível em função das alterações estruturais da parede do vaso. O endotélio da microcirculação da retina parece sofrer com a elevação da pressão arterial (Funk, 1997), pois, observa-se a descontinuidade da barreira hemato-retiniana interna (Tso e & Jampol, 1982), permitindo a passagem de sangue para fora do vaso, o que foi denominado por Yoshimoto & Marata (1976) de hiperpermeabilidade. As hemorragias refletem o extravasamento do sangue para dentro da retina que pode assumir as formas de hemorragia “chama de vela” quando o sangramento ocorre na camada de fibras nervosas da retina ou puntiformes, quando o sangramento ocorre na camada plexiforme externa da retina. Os exsudatos algodonosos são áreas de edema de fibras nervosas da retina decorrente de isquemia provocada pela oclusão do suprimento arteriolar. O edema de papila relacionado a HAS parece surgir do edema das fibras nervosas no disco óptico. Nos vasos da coróide foram observadas as mesmas alterações antes descritas nas arteríolas da retina e que podem contribuir para o aparecimento de áreas de atrofia entremeadas por áreas de pigmentação da retina conhecidas por estrias ou manchas de *Elschnig* e de *Siegrist* (Ashton, 1972; Hayreh et al., 1986b).

1.5. CLASSIFICAÇÕES DA RETINOPATIA HIPERTENSIVA

A partir de 1939, os pesquisadores tentaram agrupar os sinais do envolvimento do globo ocular pela HAS, e assim surgiram as classificações da retinopatia hipertensiva. Provavelmente a primeira classificação descrita na literatura tenha sido a de Keith, Wagner e Barker (KWB) (1939) apresentada na TABELA I.1. Em seguida podemos ressaltar a classificação de Scheie (1953) e a de Leishman (1957). Por meio destas classificações não só é possível detectar a presença de lesão de órgão alvo da HAS, mas também um indicador de severidade da RH e de prognóstico para sobrevida de indivíduos hipertensos (Walsh, 1982; Stoke, 1975).

TABELA I.1. Classificação de Keith, Wagner & Barker dos sinais oftalmológicos da retinopatia hipertensiva

Sinais oftalmológicos	Grupo			
	I	II	III	IV
Esclerose arteriolar	+	+	+	+
Estreitamento arteriolar	+	+	+	+
Estreitamento arteriolar focal	+	+	+	+
Hemorragias	-	-	+	+
Exsudatos	-	-	+	+
Papiledema	-	-	-	+

+, sinal presente; -, sinal ausente

A classificação qualitativa do fundo de olho em busca dos sinais clássicos de RH continua a ser utilizada até os dias de hoje: Breslin e colaboradores (1966) estudaram 540 hipertensos e concluíram que as alterações do fundo de olho são um guia prático e acurado do prognóstico em hipertensos. Klein e colaboradores (1994) observaram que, em um estudo inicialmente com 5924 participantes com idade entre 43 e 84 anos, a retinopatia hipertensiva, definida pela presença de microaneurisma na retina, hemorragias, exsudatos algodinosos, exsudatos duros, estreitamento arteriolar e cruzamento arteríolo-venular, foi comum em indivíduos hipertensos. Yu e colaboradores (1998) estudaram a RH em 3654 indivíduos não diabéticos com mais de 49 anos de idade e concluíram que hemorragias e microaneurismas da retina são significativamente relacionadas à presença e a severidade da HAS.

1.6. IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DA RETINOPATIA HIPERTENSIVA

Se por um lado o diagnóstico e a severidade da RH avaliadas de forma qualitativa servem como um indicador para o prognóstico de sobrevida (Breckenridge et al., 1970; Walsh, 1982; McMahon & Maino, 1982) e de mortalidade (Schouten et al., 1986; Wong et al., 2003c), e ainda um critério para indicar o início de tratamento anti-hipertensivo (Ramsay et al., 1999), por outro lado permanecem dúvidas quanto à validade da análise qualitativa do fundo de olho em indivíduos hipertensos, pois, Gelfand e colaboradores (1979) revisaram o tema e citaram uma série de fatores que limitam a avaliação qualitativa do fundo de olho, entre eles temos a idade dos pacientes, a interpretação do estreitamento arteriolar e do cruzamento arteríolo-venular; McGregor e colaboradores (1986) observaram que o tratamento anti-hipertensivo não interferiu na sobrevida dos pacientes que apresentavam sinais de RH severa (papiledema); Dimmitt e colaboradores (1989) não encontraram relação entre pressão arterial e RH avaliada pela oftalmoscopia direta e concluíram que a oftalmoscopia não é útil na avaliação de hipertensos leve e moderada; Hayreh (1989b) questionou a classificação de KWB por apresentar várias limitações, entre elas: (1) a RH não tem um caráter de progressão; (2) a divisão dos primeiros dois grupos é arbitrária e passível de erro; (3) existem alterações que não se encaixam em nenhum dos grupos da classificação de KWB. Brinckmann-Hansen & Myhre (1989) observaram aparecimento de sinais de RH em indivíduos submetidos à alta altitude; que o reflexo da luz da parede do vaso não foi relacionado com o nível da pressão arterial (Brinckmann-Hansen et al., 1990). Chasis (2001), além de concordar com as observações feitas por Hayreh (1989b), acrescentou que as alterações oculares podem estar ausentes em indivíduos hipertensos. Cuspidi e colaboradores, em dois estudos distintos (2001a; 2004b), observaram prevalência elevada das alterações da retina, o que os levou a concluir que as alterações da retina investigadas pela oftalmoscopia direta e incluídas no grau I e II da classificação de KWB não deviam ser consideradas entre os critérios para quantificar a detecção de dano de órgão-alvo. Wong e colaboradores (2003e) não observaram relação entre arteríolas da retina estreitadas e maior risco de mortalidade cardiovascular. No Brasil, em 1995, Fuchs e colaboradores (1995) também relataram a limitação da oftalmoscopia direta para a detecção das alterações da retina associadas à HAS. Dois fatos devem ser lembrados com relação aos sinais de RH: (1) a variação morfológica dos vasos da retina algumas vezes coloca lado a lado vasos de ordem de grandeza diferente dificultando a comparação e interpretação da relação arteríola/vênula (Stoke & Torner, 1966); e (2) o tratamento anti-hipertensivo parece interferir no aparecimento da RH como observado por Heidbreder e colaboradores (1987) e Bock (1984).

Tanto que alguns trabalhos que avaliam a RH pelo método qualitativo ou apresentam um número pequeno de casos pertencentes aos grupos mais severos da RH (Pache et al., 2002), ou unem os grupos III e IV da classificação da RH de KWB (Zaniolo et al., 1994; Hofman et al., 1973) ou simplesmente não fazem referência ao grupo IV da classificação de KWB (Sharp et al., 1995). Talvez por estes motivos expostos aqui, em função da avaliação qualitativa do fundo de olho, encontramos grande variação na frequência do diagnóstico de RH. Por meio da análise qualitativa, Ladipo (1981) encontrou sinais de RH em aproximadamente 71% de 350 Nigorianos hipertensos, Awan e colaboradores (1974) encontraram alterações da RH em 75% de uma amostra com 100 Africanos hipertensos e em outro estudo com 651 indivíduos, Sharp e colaboradores (1995) encontraram alterações qualitativas de RH em 11% dos Europeus e 21% dos Afro-caribenhos. No Brasil, Lucena & Siqueira (2000) encontram em um serviço especializado em oftalmologia a frequência de 2,03% de RH em 6.300 exames oftalmológicos, Veloso e colaboradores (2001) observaram RH em 39.5 % de 397 indivíduos hipertensos em um serviço de referência em oftalmologia. Lira e colaboradores (1996; 1997) encontraram em dois estudos prevalência de 93% em 43 pacientes e de 82% de 111 pacientes com crise hipertensiva, respectivamente. Outros aspectos complicadores somam-se ao fato da imprecisão dos sinais qualitativos da RH até aqui observados: (1) os sinais da RH não são específicos da hipertensão arterial sistêmica essencial, pois surgem também em casos de hipertensão arterial secundária (Davis et al., 1979; Vera et al., 1988), neurite óptica (Leavitt et al., 1997), aterosclerose (Klein et al., 2000) e no DM (Cockbourn, 1999); e (2) o tratamento da HAS que faz regredir os sinais de RH (Bock 1984; Çakmakçi et al., 1998), mesmo com a persistência da pressão arterial elevada (Lowenthal et al., 1993)

Com o objetivo de minimizar as limitações das formas qualitativas de diagnóstico da RH, observamos na literatura uma busca pela quantificação da microvascularidade da retina. Os métodos quantitativos se propõem a (1) medir o diâmetro dos vasos (Kagan et al., 1967; Wallace. 1970; Bracher et al., 1979; Brinchmann-Hansen & Engvold, 1986; Brinchmann-Hansen et al., 1990; Newsom et al., 1992; Stanton et al., 1995a; Remky et al., 1996; Chapman et al., 1997); (2) estimar o diâmetro equivalente da artéria central da retina e da veia central da retina a partir dos ramos da artéria e da veia central da retina (Parr, 1974; Parr et al., 1974a; Parr et al., 1974b; Hubbard et al., 1999)(equações 1 e 2) onde W_c é o calibre do tronco do vaso, W_a é o calibre do ramo menor e W_b é o calibre do ramo maior; (3) medir o diâmetro dos vasos da retina em torno de uma bifurcação bem como o ângulo de bifurcação entre os vasos (Zamir et al., 1979; Zamir & Medeiros, 1982; Stanton et al., 1995b; Chapman et al., 2001; Martinez-Perez et al., 2002).

$$W_c \text{ da arteríola} = \sqrt{0.87 W_a^2 + 1.01 W_b^2 - 0.22 W_a W_b - 10.76}$$

equação 1

$$W_c \text{ da vênula} = \sqrt{0.72 W_a^2 + 0.91 W_b^2 + 450.05}$$

equação 2

Estudos desenvolvidos recentemente no Departamento de Informática da Universidade Federal do Espírito Santo, em conjunto com o Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas e o Departamento de Morfologia, objetivaram quantificar de forma semi-automática o disco óptico para a avaliação do fundo de olho (Rigo et al., 2002a; Rigo et al., 2002b). A medida do fluxo sanguíneo da retina tem sido empregada (Bobinson et al., 1986; Wolf et al., 1994; Yoshida et al., 1996; Polak et al., 2001) para quantificar a microvascularidade da retina. Hayreh e colaboradores utilizaram a retinografia fluorescente para investigar as alterações vasculares da retina (1989a), as alterações da retina (1985b), da coróide (1986b) e do disco óptico (1986a) que acompanharam a elevação da pressão arterial de forma aguda desencadeada pela técnica de clampeamento da artéria renal de um ou dos dois rins (técnica de *Goldblatt*). O resultado da exploração do fundo de olho por meio da retinografia fluorescente gera outros dados importantes no estudo da RH. Eaton & Hatchell (1988) observaram que a quantificação dos vasos pela retinografia fluorescente é um método útil e preciso para medir o diâmetro dos vasos da retina, Lafaut e colaboradores (1997) observaram áreas de não perfusão capilar, tortuosidade arteriolar e anastomoses arteríolo-venulares em hipertensos, Kutschbach e colaboradores (1998) observaram redução da velocidade do fluxo capilar em hipertensos com pressão arterial controlada. Por outro lado Pache e colaboradores (2002) encontraram limitações para diferenciar os 4 grupos da classificação da RH de Neubauer. No emprego deste método deve-se lembrar do risco de morte após a angiografia fluorescente (McAllister, 1981).

Em função das diversidades da avaliação qualitativa do fundo de olho em busca dos sinais qualitativos nos hipertensos e por haver indícios do comprometimento da microvascularidade por regiões específicas da retina, no

presente estudo procuramos analisar o padrão microvascular da retina por meio de uma metodologia quantitativa, digitalizada e semi-automatizada em indivíduos hipertensos.

II. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

II. 1. OBJETIVO GERAL

Quantificar o padrão microvascular da retina por um método quantitativo digitalizado e semi-automatizado nos hipertensos. Método este desenvolvido no Departamento de Informática da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

II. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

II. 2. 1. Quantificar o diâmetro e o número de arteríolas e vênulas na retina dos hipertensos e normotensos;

II. 2. 2. Quantificar o diâmetro e o número de arteríolas e vênulas nos quadrantes temporal superior, temporal inferior, nasal superior e nasal inferior na retina dos hipertensos e normotensos;

II. 2. 3. Quantificar a razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular total e por quadrantes da retina dos hipertensos e normotensos;

II. 2. 4. Analisar a influência dos parâmetros hemodinâmicos (PAS, PAD, PP, PAM e FC) medidos no ambulatório (casual) sobre a microvascularidade da retina;

II. 2. 5. Analisar a influência dos parâmetros hemodinâmicos (PAS, PAD, PP, PAM e FC) medidos pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas sobre a microvascularidade da retina;

II. 2. 6. Analisar a influência da idade sobre a microvascularidade da retina.

III. METODOLOGIA

III. METODOLOGIA

Para desenvolver o estudo proposto de corte transversal, foram selecionados 156 indivíduos junto ao Ambulatório de Investigação Cardiovascular do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, entre a período de setembro de 2003 a dezembro de 2004. Os critérios de inclusão foram: indivíduos adultos, com idade entre 25 e 60 anos, de ambos os sexos e sem restrição de raça. Destes, trinta e cinco indivíduos não puderam participar por motivos particulares, quarenta e quatro indivíduos foram excluídos por faltarem à avaliação ou por apresentar um dos critérios de exclusão, que foram: alto grau de ametropia porque o erro refracional poderia interferir na magnificação da imagem da retinografia (Pach et al., 1989; Rudnicka et al., 1998), catarata, glaucoma por interferir no padrão microvascular da retina (Jonas & Naumann, 1989; Rader et al., 1994; Hall et al., 2001) e lesão coriorretiniana. O restante, setenta e sete indivíduos, preencheu todos os critérios de inclusão do estudo. Após explicação detalhada da importância de se investigar as enfermidades que podem estar associadas aos fatores de risco cardiovascular como HAS, DM, dislipidemias e obesidade, e que estes fatores poderiam também se manifestar no globo ocular levando à baixa de acuidade visual, iniciamos a coleta dos dados. Os participantes assinaram termo de consentimento do presente projeto de pesquisa previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo. Também foi esclarecido que os mesmos poderiam ser desligados do estudo a qualquer momento caso fosse de sua vontade, e que as suas identidades seriam preservadas. A avaliação constou do exame oftalmológico, seguido pela avaliação clínica e a verificação dos dados do exame físico. Na data do exame clínico os indivíduos receberam a solicitação laboratorial para coleta da amostra de sangue e a marcação da data para a realização da medida ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas.

III.1. EXAME CLÍNICO

Foram coletados os dados de identificação dos indivíduos, seguido da investigação de enfermidades como DM, HAS, obesidade e dislipidemia, bem como o tempo de duração das enfermidades e o tratamento em curso. Em seguida, um profissional treinado verificou os dados antropométricos utilizando-se da metodologia proposta pela Organização Mundial da Saúde (World Health Organization, 1989): a altura verificada em metros (m) por meio de estadiômetro fixo e com o participante descalço, o peso foi verificado em kilogramas (Kg) com a utilização de balança da marca Filizola, estando o participante com roupa leve. Destas duas variáveis, peso corporal e altura, obteve-se o índice de massa corporal (IMC) que é dado pela fórmula (equação 3):

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso corporal (kg)}}{\text{altura}^2 (\text{m}^2)}$$

equação 3

Para a verificação da circunferência da cintura e da circunferência do quadril foi utilizada fita métrica plástica inelástica graduada em centímetros. A circunferência da cintura (CC) foi verificada a meia distância entre as costelas e a crista ilíaca com o participante no final da expiração tranqüila, já para circunferência do quadril (CQ) utilizou-se o trocânter maior do fêmur como referencial anatômico. Destas duas variáveis, circunferência da cintura e do quadril, obteve-se a relação cintura / quadril (R C/Q). Em seguida foram verificados os sinais vitais: frequência cardíaca no pulso radial e registrado em batimento por minuto (bpm), a verificação da pressão arterial foi realizada de acordo com as normas da IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2004). Utilizou-se esfigmomanômetro

de coluna de mercúrio e estetoscópio em “Y”. As fases I° e V° dos sons de Korotkoff foram os critérios para a definição da pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) respectivamente, sendo então o valor da pressão arterial considerado neste estudo, a média de três medidas obtidas durante o exame físico. Baseando-se na PAS e PAD obteve-se a pressão de pulso (PP) que é a diferença entre as duas variáveis, dada pela fórmula (equação 4):

$$PP = PAS - PAD$$

equação 4

A pressão arterial média (PAM) também foi quantificada, para tanto utilizou-se a fórmula (equação 5):

$$PAM = PAD + (PAS - PAD)/3$$

equação 5

Foram considerados normotensos (n = 24) os participantes com PAS menor que 140 mmHg e PAD menor de 90 mmHg, e hipertensos (n = 53) aqueles indivíduos com PAS maior ou igual a 140 mmHg, PAD maior ou igual a 90 mmHg, ou indivíduos com diagnóstico de hipertensão arterial em tratamento medicamentoso. Os hipertensos foram estratificados em controlados (n = 26 participantes) e não controlados (n = 27 participantes) de acordo com o valor da pressão arterial.

III.2. MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL (MAPA) DE 24 HORAS

A MAPA foi medida com um instrumento oscilatório *Spacelabs - 90207* colocado no braço não dominante. O registro automático da PA foi realizado a cada vinte minutos de intervalo durante 24 horas. Os participantes foram instruídos a manter o braço imóvel durante a medida e manter as suas atividades diárias normais em casa e no trabalho, e retornar ao ambulatório 24:00 horas mais tarde. Os seguintes parâmetros foram utilizados neste estudo: média da pressão arterial sistólica (PAS) de 24 horas, média da pressão arterial diastólica (PAD) de 24 horas, pressão arterial média (PAM) de 24 horas e a média da pressão de pulso (PP) de 24 horas. As medidas da Monitorização Ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas foram validadas segundo os critérios da IV Diretriz para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (Mion Jr et al., 2005).

III.3. EXAMES LABORATORIAIS

Na data agendada os participantes foram orientados ao Laboratório de Análises do HUCAM para a coleta da amostra de sangue em jejum. Na amostra coletada foram realizados os seguintes exames: hemograma, dosagem de sódio, potássio, uréia, creatinina, glicose, colesterol total (T-colesterol), lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol) e triglicerídeos.

III.4. AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA

Os pacientes foram submetidos à avaliação oftalmológica que constou de um exame oftalmológico de rotina, com a verificação da acuidade visual com a melhor correção visual, seguida do teste da motilidade ocular com oclusor, avaliação do segmento anterior do bulbo

ocular com lâmpada de fenda da marca Topcon modelo SL-3c, verificação da pressão intra-ocular (PIO) sob anestesia tópica com Oxinest[®] 0.4% (Cloridrato de oxibuprocaina) da superfície do bulbo ocular com tonômetro da aplanção da marca Haag-Streit Bern. Não sendo encontrada limitação para realizar-se a retinografia este procedimento foi realizado sob midríase medicamentosa com a instilação de um ou duas gotas de mydriacyl[®] 1% (tropicamide). A retinografia foi realizada com a utilização de um retinógrafo da marca Nikon NF 505 acoplado a câmera fotográfica de 35 milímetros. Utilizou-se filme da marca Fuji, de 400 ASAS. O registro da imagem do fundo de olho foi centrado no disco óptico e com campo de abertura de 50 graus.

III.5. ANÁLISE QUANTITATIVA MICROVASCULAR DA RETINA

Como a medida de um olho pode representar adequadamente o diâmetro dos vasos da retina de uma pessoa (Leung H et al, 2003a), a melhor imagem do fundo de olho obtida nas retinografias foi digitalizada em um *scanner* HP Scanjet 3670 (resolução de 1200 x 1200 dpi) e a imagem obtida foi armazenada para análise quantitativa da microvascularidade da retina. A imagem digitalizada foi processada em um programa de forma a permitir a quantificação do diâmetro da microvasculatura (arteríolas e vênulas) da retina (FIGURA III.1). Por meio deste programa, o observador, desconhecendo o diagnóstico dos participantes, inicialmente definiu o diâmetro do disco óptico (DO) manualmente, com este dado, e assumindo que DO tem um raio de aproximadamente 0.9 milímetros (Jonas et al, 1988a; Jonas et al, 1988b; Jonas & Papastathopoulos 1995) (FIGURA III.2), o programa determinou o raio do DO e marcou no monitor do computador uma circunferência externa centrada no DO com raio igual a 3 vezes o raio do DO.

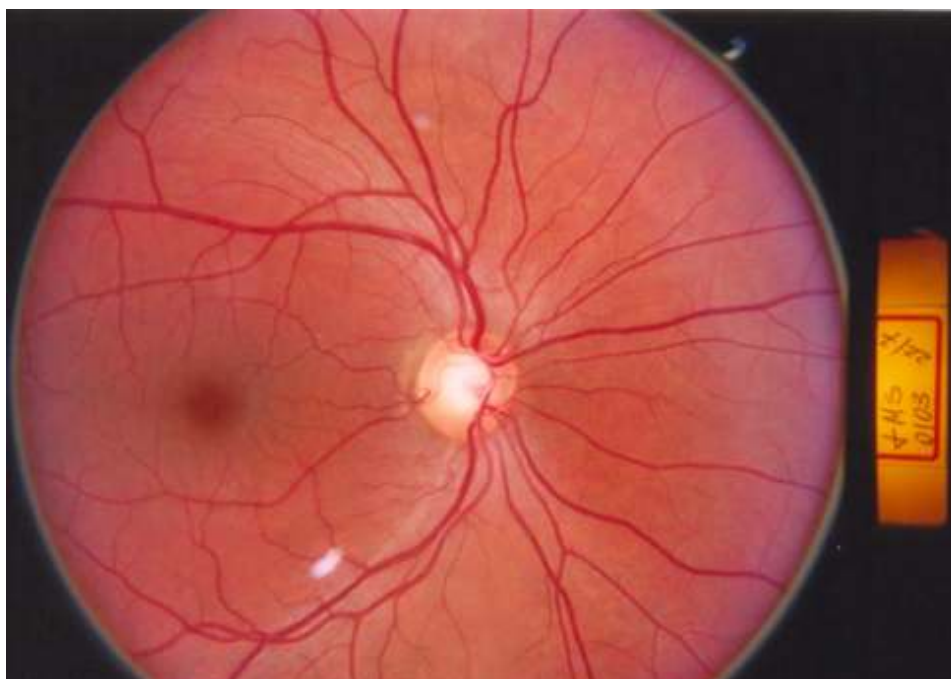


FIGURA III.1. Imagem do fundo de olho.

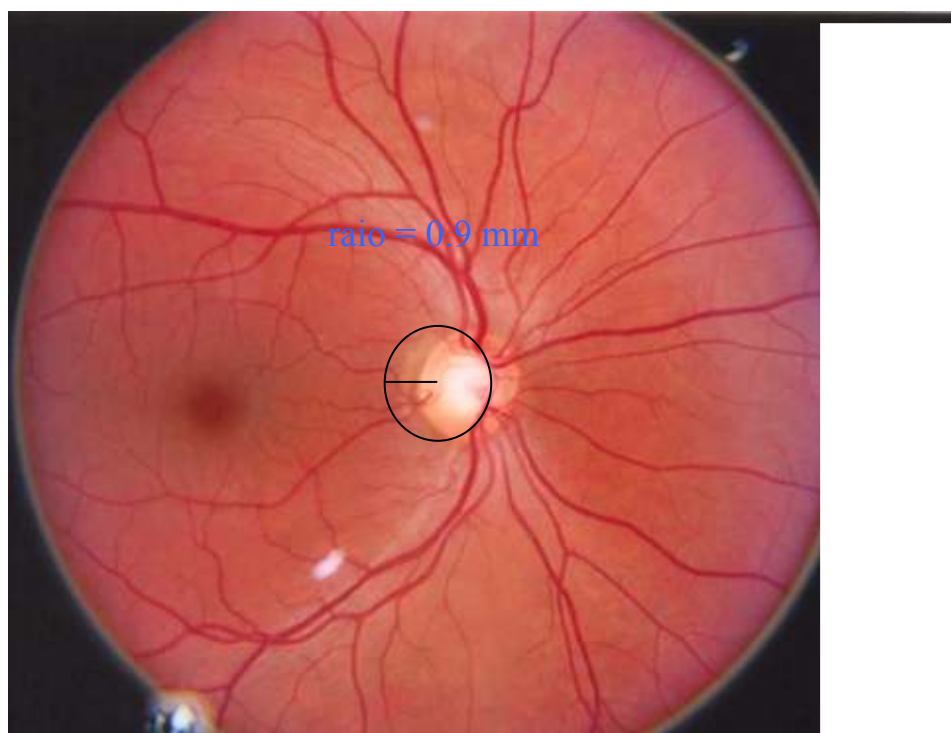


FIGURA III.2. Determinação do diâmetro e do raio do disco óptico (DO).

Neste ponto, a 3 raios do centro do disco óptico, foram contados o número de vasos e quantificado o diâmetro dos vasos com mais de 30 μm de diâmetro. Em seguida foram traçadas duas linhas perpendiculares passando pelo centro do disco óptico para dividir a retina nos quadrantes temporal superior, temporal inferior, nasal superior e nasal inferior (FIGURA III.3).

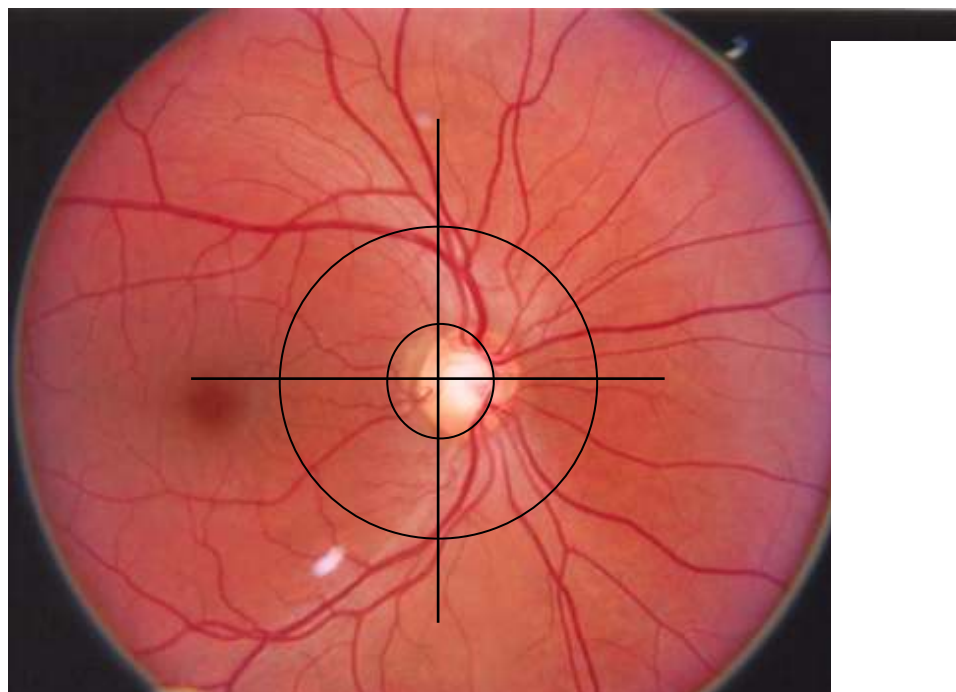


FIGURA III.3. Determinação do círculo concêntrico e marcação dos quadrantes da retina.

Os dados obtidos foram: DAT, diâmetro arteriolar total; DATS, diâmetro arteriolar temporal superior; DATI, diâmetro arteriolar temporal inferior; DANS, diâmetro arteriolar nasal superior; DANI, diâmetro arteriolar nasal inferior; DVT, diâmetro venular total; DVTS, diâmetro vênula temporal superior; DVTI, diâmetro venular temporal inferior; DVNS, diâmetro venular nasal superior; DVNI, diâmetro venular nasal inferior; NAT, número de arteríolas totais; NVT, número de vênulas totais; R DA/DV, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular total; R DA/DV TS, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular temporal superior; R DA/DV TI, razão diâmetro

arteriolar / diâmetro venular temporal inferior; R DA/DV NS, razão diâmetro arteriolar /diâmetro venular nasal superior; R DA/DV NI, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nasal inferior.

III.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As diferenças entre as médias $\pm$ desvio padrão (DP) das variáveis contínuas foram testadas por meio do teste *t* de *Student* pareado e não pareado de acordo com a indicação nos hipertensos e normotensos. A análise da variância (ANOVA) de uma via foi utilizada para avaliar variáveis contínuas nos hipertensos não controlados, hipertensos controlados e normotensos. O estudo da associação entre os parâmetros quantitativos da microvascularidade da retina e os parâmetros clínicos, antropométricos, bioquímicos e hemodinâmicos foram avaliados por meio do coeficiente de correlação de *Pearson* e apresentados em gráficos de regressão linear na amostra dos 77 participantes. Com o objetivo de avaliar a influência dos parâmetros que se correlacionaram com a microvascularidade da retina, prosseguimos com correlação parcial seguida da regressão linear múltipla. O nível de significância foi previamente definido em 0.05. Para a análise estatística foi utilizado o programa *SPSS 8.0 for Windows*.

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

IV.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS, HEMATOLÓGICAS, BIOQUÍMICAS E HEMODINÂMICAS DA AMOSTRA

Na comparação do valor das médias das características clínicas e antropométricas dos hipertensos e normotensos analisados no presente estudo, observamos que o IMC (hipertensos: $30.23 \pm 4.86 \text{ Kg/m}^2$ e normotensos: $25.94 \pm 3.00 \text{ Kg/m}^2$) e a R C/Q (hipertensos: 0.89 ± 0.63 e normotensos: 0.85 ± 0.07) apresentaram diferença significativa. Estes dados estão sumarizados na TABELA IV.1. As demais características da amostra não apresentaram diferenças significantes entre suas médias entre os grupos.

TABELA IV.1. Características clínicas e antropométricas dos hipertensos e normotensos.

Características	Hipertensos (n = 53)	Normotensos (n = 24)
Idade (anos)	45.85 ± 5.67 (28 – 55 anos)	43.21 ± 7.31 (27 – 57 anos)
Sexo		
Masculino (n)	18	9
Feminino (n)	35	15
Tempo de HAS (anos)	8.11 ± 7.30	-----
IMC (Kg/m^2)	$30.23 \pm 4.86^{**}$	25.94 ± 3.00
R C/Q	$0.89 \pm 0.63^*$	0.85 ± 0.07

Os valores são apresentados em média $\pm$ desvio padrão. HAS, hipertensão arterial sistêmica; IMC, índice de massa corporal; R C/Q, relação cintura / quadril. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Teste *t* de Student não pareado.

As características hematológicas e bioquímicas da amostra estão sumarizadas na TABELA IV.2. Das variáveis analisadas apenas o valor médio da glicemia (hipertensos: 97.81 ± 13.01 mg/dl e normotensos: 90.57 ± 7.73 mg/dl) e os triglicerídeos plasmáticos (hipertensos: 159.02 ± 99.42 mg/dl e normotensos: 109.62 ± 50.34 mg/dl) apresentaram diferenças significantes.

TABELA IV.2. Características hematológicas e bioquímicas dos hipertensos e normotensos.

Características	Hipertensos (n = 53)	Normotensos (n = 24)
Eritrócitos (milhões/mm ³)	4.59 ± 0.46	4.60 ± 0.44
Hemoglobina (g/dl)	13.54 ± 1.59	13.77 ± 1.81
Hematócrito (%)	40.31 ± 4.72	41.01 ± 4.65
Glicemia (mg/dl)	$97.81 \pm 13.01^*$	90.57 ± 7.73
T-Colesterol (mg/dl)	207.43 ± 47.84	194.81 ± 42.56
HDL-Colesterol (mg/dl)	47.40 ± 13.44	51.29 ± 13.35
LDL-Colesterol (mg/dl)	125.75 ± 41.16	122.84 ± 41.90
VLDL-Colesterol (mg/dl)	29.15 ± 15.99	22.41 ± 10.07
Triglicerídeos (mg/dl)	$159.02 \pm 99.42^*$	109.62 ± 50.34

Os valores são apresentados em média $\pm$ desvio padrão. * $P < 0.05$, Teste *t* de Student não pareado.

As características hemodinâmicas decorrentes da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas estão apresentadas na TABELA IV.3. Evidencia-se diferenças significantes observadas entre os hipertensos tratados e não controlados (PAS: 144.15 ± 10.74 mmHg; PAD: 89.73 ± 9.11 mmHg; PP: 54.42 ± 8.44 mmHg e PAM: 108.84 ± 8.31 mmHg) e os hipertensos tratados e controlados (PAS: 116.19 ± 9.14 mmHg; PAD: 72.53 ± 7.05 mmHg; PP: 43.65 ± 5.51 mmHg e PAM: 87.96 ± 7.36 mmHg).

TABELA IV.3. Características hemodinâmicas resultantes da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas dos hipertensos não controlados e dos hipertensos controlados.

Características	Hipertensos não controlados (n = 27)	Hipertensos controlados (n = 26)
PAS (mmHg)	$144.15 \pm 10.74^*$	116.19 ± 9.14
PAD (mmHg)	$89.73 \pm 9.11^*$	72.53 ± 7.05
PP (mmHg)	$54.42 \pm 8.44^*$	43.65 ± 5.51
PAM (mmHg)	$108.84 \pm 8.31^*$	87.96 ± 7.36
FC (bpm)	76.47 ± 11.61	75.61 ± 8.64

Os valores são apresentados em média $\pm$ desvio padrão. PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PP, pressão de pulso; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca em batimentos por minuto. * $P < 0.05$. Teste *t* de *student* não pareado.

Os mesmos parâmetros hemodinâmicos verificados pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas apresentaram valores médios com diferenças significantes entre os grupos estudados: a PAS (hipertensos: 128.00 ± 17.02 mmHg e normotensos: 114.64 ± 8.90 mmHg), a PAD (hipertensos: 79.80 ± 11.66 mmHg e normotensos: 70.77 ± 7.51 mmHg), a PP (hipertensos: 48.20 ± 8.68 mmHg e normotensos: 43.68 ± 6.54 mmHg) e a PAM (hipertensos: 96.78 ± 12.95 mmHg e normotensos: 86.00 ± 7.45 mmHg). A Frequência cardíaca, tanto pela medida casual como pela MAPA, não apresentou diferença no valor médio nos dois grupos.

A PAS apresentou valor médio igual a 138 mmHg. A PAD apresentou valor médio igual a 90 mmHg. Procedemos com o teste de D'Agostino que aceitou a distribuição normal da PAS ($D' = 190.01$, $P > 0.05$) e da PAD ($D' = 190.57$, $P > 0.05$)(FIGURAS IV.1 e IV.2).

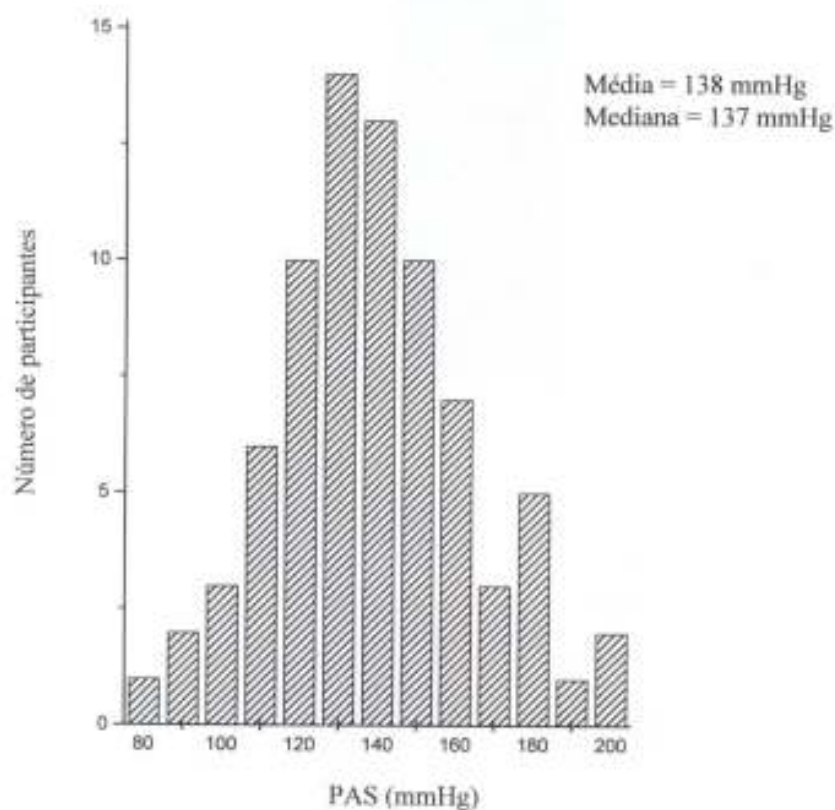


FIGURA IV.1. Distribuição normal da pressão arterial sistólica (PAS) casual na amostra dos 77 participantes. Teste de D'Agostino ($D' = 190.01$, $P > 0.05$).

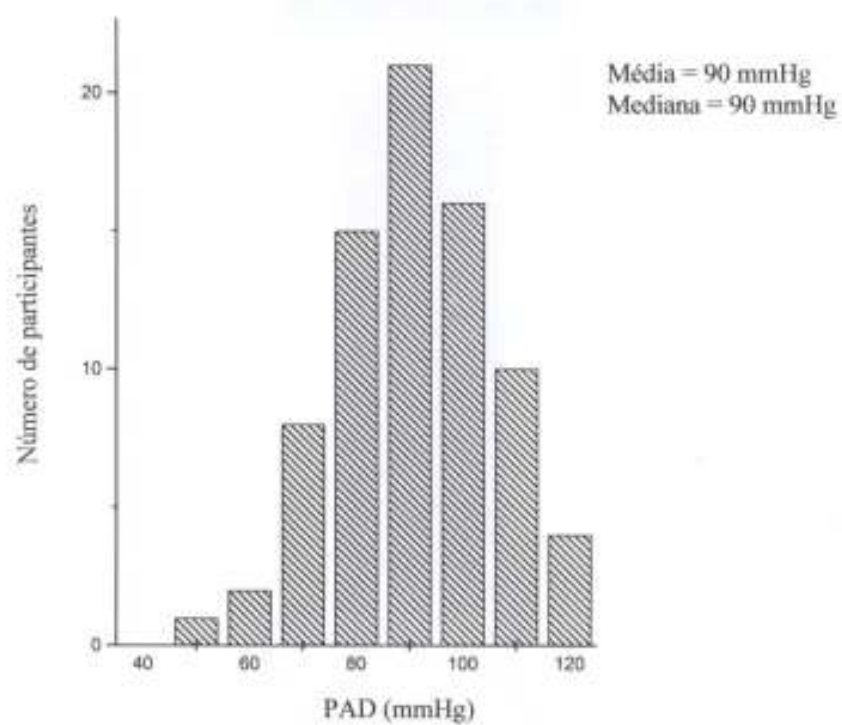


FIGURA IV.2. Distribuição normal da pressão arterial diastólica (PAD) casual na amostra dos 77 participantes. Teste de D'Agostino ($D' = 190.57$, $P > 0.05$).

As características hemodinâmicas apresentaram correlação entre si: a PAS casual com a PAS medida pela MAPA ($r = 0.69$, $P < 0.01$), a PAD casual com a PAD medida pela MAPA ($r = 0.58$, $P < 0.01$), a PP casual com a PP medida pela MAPA ($r = 0.63$, $P < 0.01$) e a PAM casual com a PAM medida pela MAPA ($r = 0.64$, $P < 0.01$). Estes dados estão ilustrados nos gráficos de regressão linear apresentados na FIGURAS IV.3. – IV.6.

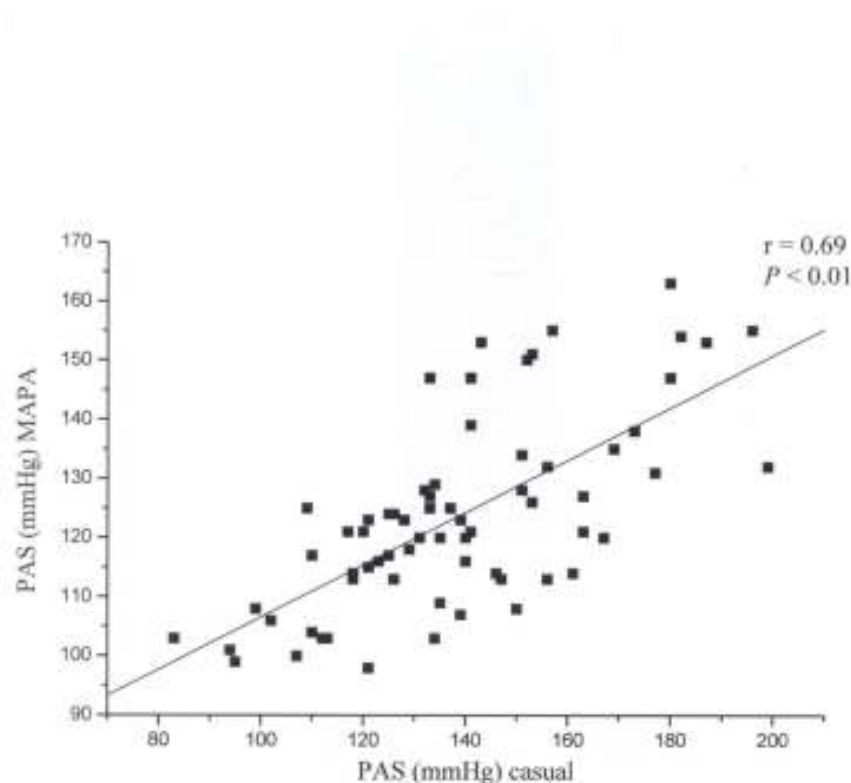


FIGURA IV.3. Gráfico de regressão linear entre a pressão arterial sistólica (PAS) medida no ambulatório (casual) e pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas na amostra dos 77 participantes. r , coeficiente de correlação.

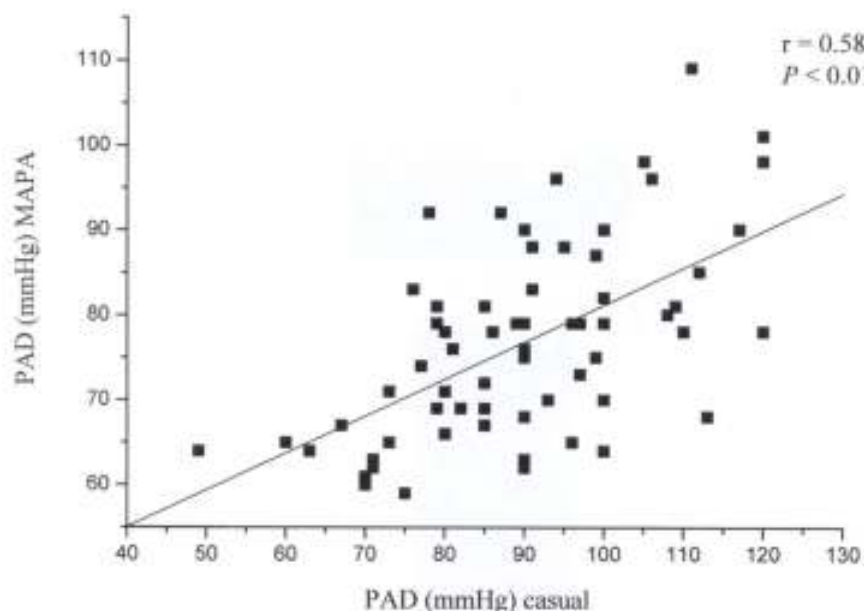


FIGURA IV.4. Gráfico de regressão linear entre a pressão arterial diastólica (PAD) medida no ambulatório (casual) e pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas na amostra dos 77 participantes. r , coeficiente de correlação.

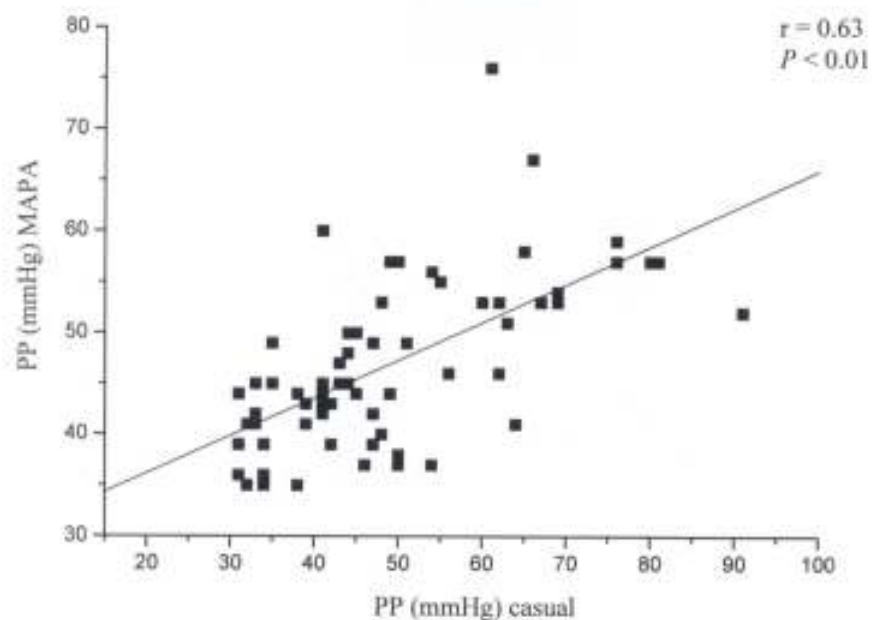


FIGURA IV.5. Gráfico de regressão linear entre a pressão de pulso (PP) medida no ambulatório (casual) e pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas na amostra dos 77 participantes. r , coeficiente de correlação.

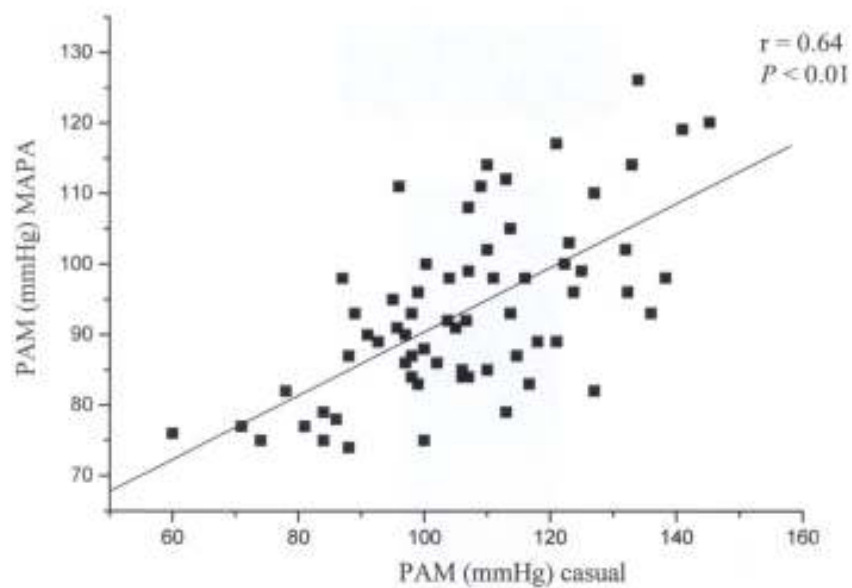


FIGURA IV.6. Gráfico de regressão linear entre a pressão arterial média (PAM) medida no ambulatório (casual) e pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas na amostra dos 77 participantes. r , coeficiente de correlação.

IV.2. ANÁLISE QUANTITATIVA MICROVASCULAR DA RETINA NOS HIPERTENSOS E NORMOTENSOS

A TABELA IV.4 apresenta os valores médios das diversas características quantitativas na retina dos hipertensos e normotensos. Entre estes, o DAT (hipertensos: $272.66 \pm 75.97 \mu\text{m}$ e normotensos: $319.85 \pm 89.95 \mu\text{m}$)(FIGURA IV.7), o DATS (hipertensos: $80.19 \pm 27.63 \mu\text{m}$ e normotensos: $95.54 \pm 34.48 \mu\text{m}$) e o DANS (hipertensos: $64.69 \pm 30.65 \mu\text{m}$ e normotensos: $82.50 \pm 42.29 \mu\text{m}$)(FIGURA IV.8) apresentaram diferença significativa entre os dois grupos. Os diâmetros arteriulares dos quadrantes inferiores da retina (DATI e DANI) também apresentaram em média valores inferiores nos hipertensos em relação aos normotensos, porém sem alcançar significância. Entre os hipertensos observa-se que o valor médio do DATS ($80.19 \pm 27.63 \mu\text{m}$) apresentou diferença significativa em relação ao DANS ($64.69 \pm 30.65 \mu\text{m}$) e DANI ($61.28 \pm 26.72 \mu\text{m}$). O DATI ($79.83 \pm 24.48 \mu\text{m}$) apresentou valor médio também diferente do DANS ($64.69 \pm 30.65 \mu\text{m}$) e DANI ($61.28 \pm 26.72 \mu\text{m}$). Neste mesmo grupo, observa-se diferença significativa do diâmetro venular entre os quadrantes: o valor médio do DVNS ($107.27 \pm 43.54 \mu\text{m}$) apresentou diferença em relação ao DVNI ($91.04 \pm 40.09 \mu\text{m}$) e ao DVTS ($117.02 \pm 39.31 \mu\text{m}$) e o DVNI ($91.04 \pm 40.09 \mu\text{m}$) apresentou diferença em relação ao DVTI ($106.21 \pm 31.30 \mu\text{m}$). Entre os normotensos observa-se que o valor médio do diâmetro microvascular entre os quadrantes tendem a ser semelhantes, pois, somente o DATS ($95.54 \pm 34.48 \mu\text{m}$) apresentou diferença significativa em relação ao DANI ($70.74 \pm 42.47 \mu\text{m}$) e o DVTS ($110.88 \pm 31.02 \mu\text{m}$) em relação ao DVNI ($87.00 \pm 32.35 \mu\text{m}$).

TABELA IV.4. Características do diâmetro arteriolar total (DAT) e diâmetro venular total (DVT) e por quadrantes da retina nos hipertensos e normotensos.

Características	Hipertensos (n = 53)	Normotensos (n = 24)
DAT	272.66 ± 75.97*	319.85 ± 89.95
DATS (µm)	80.19 ± 27.63*§§	95.54 ± 34.48†
DATI (µm)	79.83 ± 24.48‡‡	80.42 ± 28.98
DANS (µm)	64.69 ± 30.65*	82.50 ± 42.29
DANI (µm)	61.28 ± 26.72	70.74 ± 42.47
DVT	410.08 ± 79.51	412.67 ± 67.76
DVTS (µm)	117.02 ± 39.31	110.88 ± 31.02††
DVTI (µm)	106.21 ± 31.30	105.63 ± 29.05
DVNS (µm)	107.27 ± 43.54§	109.17 ± 39.76
DVNI (µm)	91.04 ± 40.09‡	87.00 ± 32.35

Os valores são apresentados em média ± desvio padrão. DAT, diâmetro arteriolar total; DATS, diâmetro arteriolar temporal superior; DATI, diâmetro arteriolar temporal inferior; DANS, diâmetro arteriolar nasal superior; DANI, diâmetro arteriolar nasal inferior; DVT, diâmetro venular total; DVTS, diâmetro venular temporal superior; DVTI, diâmetro venular temporal inferior; DVNS, diâmetro venular nasal superior; DVNI, diâmetro venular nasal inferior. * $P < 0.05$ vs normotensos, † $P < 0.05$ vs DANS dos normotensos, § $P < 0.05$ vs DVTS e DVNI dos hipertensos, ‡ $P < 0.05$ vs DVTI dos hipertensos, †† $P < 0.01$ vs DVNI dos normotensos, §§ $P < 0.01$ vs DANS e DANI dos hipertensos, ‡‡ $P < 0.01$ vs DANS e DANI dos hipertensos, . Teste *t* de Student.

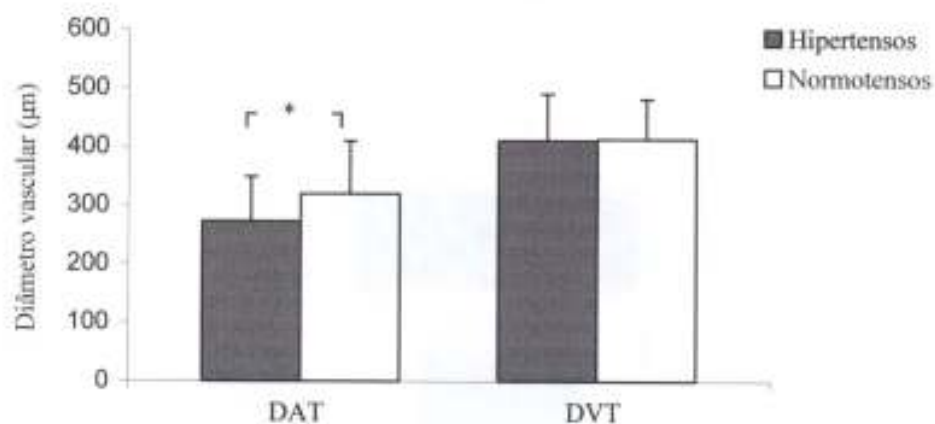


FIGURA IV.7. Comparação do valor médio do diâmetro arteriolar total (DAT) e do diâmetro venular total (DVT) entre os hipertensos e normotensos. * $P < 0.05$, Teste *t* de Student.

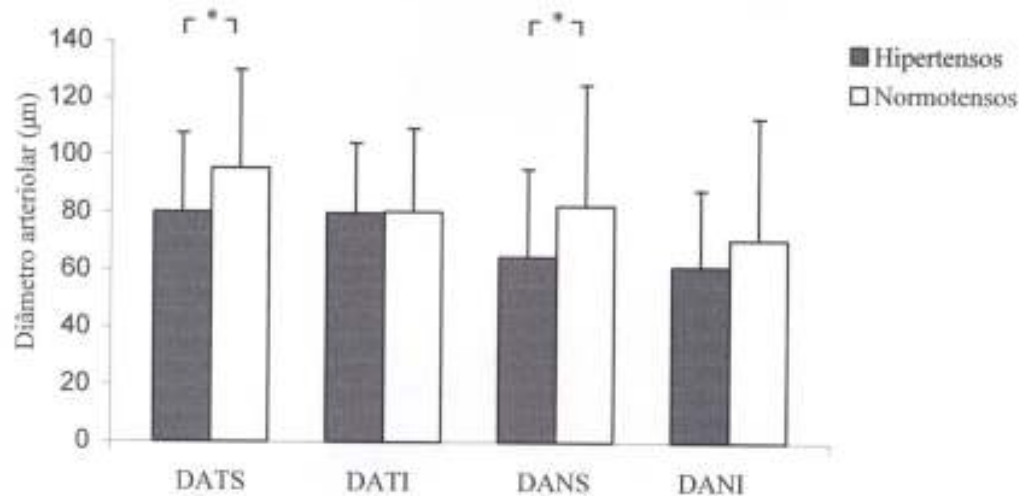


FIGURA IV.8. Comparação do valor médio do diâmetro arteriolar nos quadrantes temporal superior (DATS), temporal inferior (DATI), nasal superior (DANS) e nasal inferior (DANI) entre os hipertensos e normotensos. * $P < 0.05$, Teste *t* de Student.

Tanto o diâmetro venular total (DVT) como o diâmetro venular analisado por quadrantes da retina (DVTS, DVTL, DVNS e DVNI) não apresentou diferença entre as médias dos hipertensos e normotensos. Na TABELA IV.5 observamos a relação entre o diâmetro arteriolar e o diâmetro venular foi expressa pela razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular total (R DA/DV). A R DA/DV apresentou diferença significativa entre as médias dos dois grupos (hipertensos: 0.67 ± 0.18 e normotensos: 0.77 ± 0.19 , $P < 0.05$) ilustradas pelas retinografias digitalizadas de normotensos (FIGURA IV.9) e hipertensos (FIGURA IV.10) e pelo gráfico de barras (FIGURA IV.11). A R DA/DV analisada por quadrantes da retina entre os hipertensos e normotensos mostrou valores médios menores nos quadrantes nasal e temporal superiores nos hipertensos (Dados não apresentados em tabela). Estas diferenças não foram significantes. Com isso testamos as médias da R DA/DV nos quadrantes superiores entre os hipertensos (R DA/DV QS: 0.65 ± 0.22) e normotensos (R DA/DV QS: 0.79 ± 0.32) que foram diferentes ($P < 0.05$). A R DA/DV nos quadrantes inferiores entre os hipertensos (R DA/DV QI: 0.71 ± 0.22) e normotensos (R DA/DV QI: 0.78 ± 0.22) não alcançaram significância. Também na TABELA IV.5 apresentamos o valor médio do número de arteriolas totais (NAT) que apresentou menor valor (5.45 ± 1.46 vasos) nos hipertensos em comparação aos normotensos (6.21 ± 1.53 vasos), diferença esta que alcançou significância. O mesmo não foi observado entre o número de vênulas totais (NVT) nos dois grupos.

TABELA IV.5. Características da razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nos quadrantes superiores (R DA/DV QS) e quadrantes inferiores (R DA/DV QI) da retina, número de arteríolas totais (NAT) e número de vênulas totais (NVT) da retina nos hipertensos e normotensos.

Características	Hipertensos (n = 53)	Normotensos (n = 24)
R DA/DV	$0.67 \pm 0.18^*$	0.77 ± 0.19
R DA/DV QS	$0.65 \pm 0.22^*$	0.79 ± 0.32
R DA/DV QI	0.71 ± 0.22	0.78 ± 0.22
NAT (n)	$5.45 \pm 1.46^*$	6.21 ± 1.53
NVT (n)	5.98 ± 1.21	6.08 ± 0.83

Os valores são apresentados em média $\pm$ desvio padrão. R DA/DV, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular total; R DA/DV QS, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nos quadrantes temporal e nasal superiores; R DA/DV QI, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nos quadrantes temporal e nasal inferiores; NAT, número de arteríolas totais; NVT, número de vênulas totais. * $P < 0.05$. Teste *t* de Student não pareado.

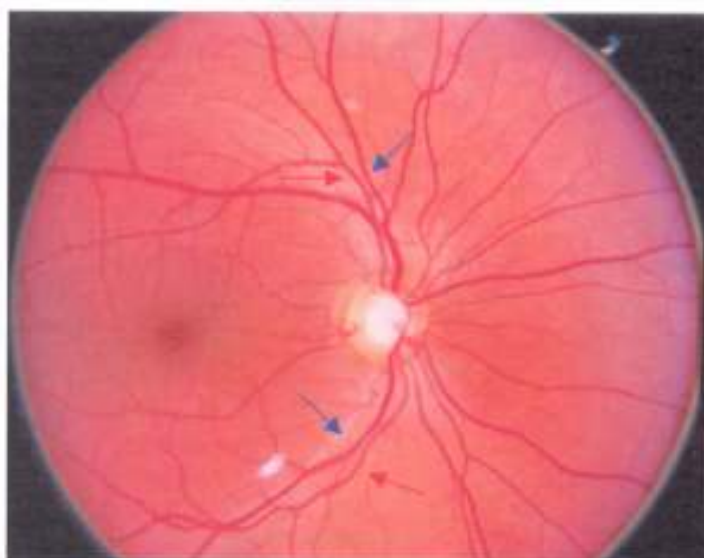


FIGURA IV. 9. Retinografia digitalizada mostra a razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular (R DA/DV = 0.77) dos normotensos. Setas vermelhas, arteríolas e setas azuis, vênulas.

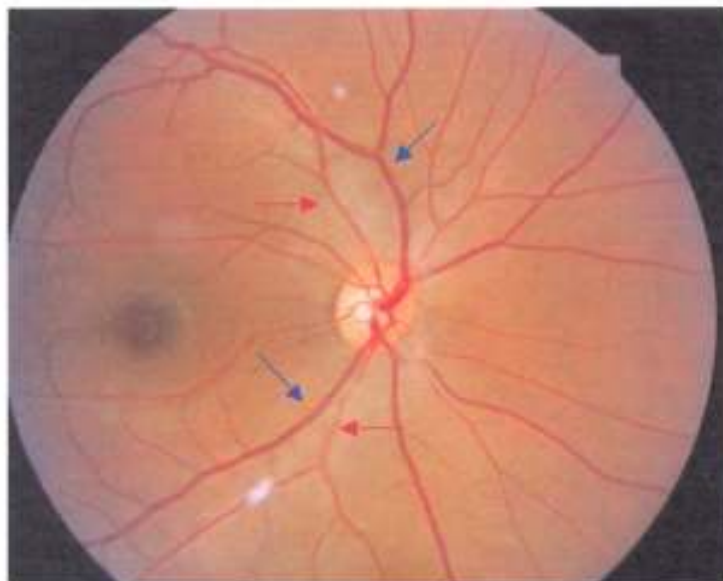


FIGURA IV. 10. Retinografia digitalizada mostra a razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular ($R_{DA/DV} = 0.67$) dos hipertensos. Setas vermelhas, arteríolas e setas azuis, vênulas.

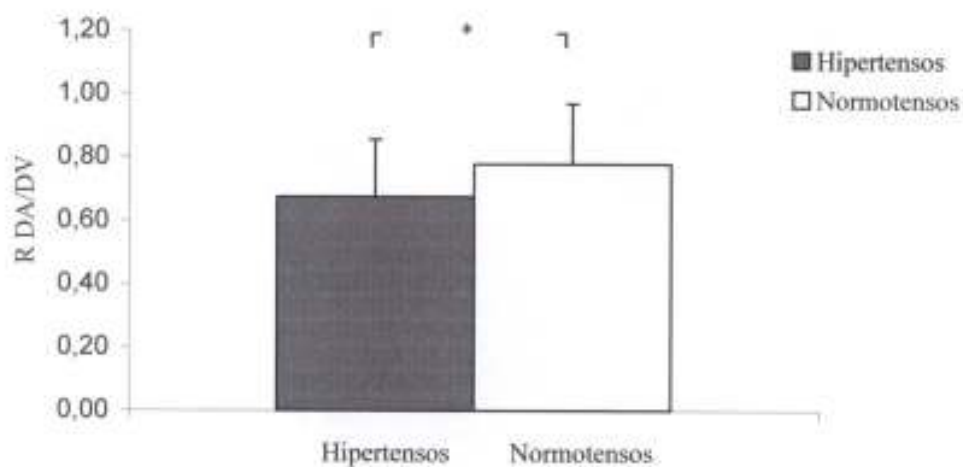


FIGURA IV.11. Comparação do valor médio da razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular ($R_{DA/DV}$) entre os hipertensos e normotensos. * $P < 0.05$. Teste *t* de Student.

Os hipertensos foram estratificados de acordo com a medida da pressão arterial pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas em controlados e não controlados. Observa-se que valor médio do DAT dos hipertensos não controlados ($249.10 \pm 63.27 \mu\text{m}$) apresentou diferença significativa em comparação aos normotensos ($319.35 \pm 89.85 \mu\text{m}$). Da mesma forma observamos valor médio menor do DATS dos hipertensos não controlados ($71.52 \pm 16.87 \mu\text{m}$) em relação aos normotensos ($95.54 \pm 34.48 \mu\text{m}$). Dados encontrados na TABELA IV.6.

TABELA IV.6. Características do diâmetro arteriolar total (DAT), diâmetro venular total (DVT) e por quadrantes da retina nos hipertensos não controlados, hipertensos controlados e normotensos.

Características	Hipertensos não controlados (n = 27)	Hipertensos controlados (n = 26)	Normotensos (n = 24)
DAT	$249.10 \pm 63.27^*$	287.34 ± 77.64	319.35 ± 89.85
DATS (μm)	$71.52 \pm 16.87^*$	84.15 ± 30.03	95.54 ± 34.48
DATI (μm)	78.21 ± 25.92	80.80 ± 23.66	80.42 ± 28.98
DANS (μm)	51.94 ± 23.55	69.33 ± 33.06	82.50 ± 42.29
DANI (μm)	59.56 ± 26.98	66.62 ± 27.23	70.74 ± 42.47
DVT	415.42 ± 71.42	406.19 ± 90.23	412.67 ± 67.76
DVTS (μm)	122.73 ± 42.20	113.30 ± 42.69	110.88 ± 31.02
DVTI (μm)	113.57 ± 32.55	101.00 ± 30.99	105.63 ± 29.05
DVNS (μm)	95.21 ± 42.53	115.04 ± 41.97	109.17 ± 39.76
DVNI (μm)	83.89 ± 33.43	96.91 ± 39.18	87.00 ± 32.35

Os valores são apresentados em média $\pm$ desvio padrão. DAT, diâmetro arteriolar total; DATS, diâmetro arteriolar temporal superior; DATI, diâmetro arteriolar temporal inferior; DANS, diâmetro arteriolar nasal superior; DANI, diâmetro arteriolar nasal inferior; DVT, diâmetro venular total; DVTS, diâmetro venular temporal superior; DVTI, diâmetro venular temporal inferior; DVNS, diâmetro venular nasal superior; DVNI, diâmetro venular nasal inferior. * $P < 0.05$ vs normotensos. Análise da variância (ANOVA) de uma via.

Na TABELA IV.7 podemos observar que nos hipertensos não controlados a R DA/DV total apresentou menor valor médio (0.60 ± 0.15) em relação aos normotensos (0.77 ± 0.19), com diferença significativa.

TABELA IV.7. Características da razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular (R DA/DV) total e por quadrantes da retina nos hipertensos não controlados, hipertensos controlados e normotensos.

Características	Hipertensos não controlados (n = 27)	Hipertensos controlados (n = 26)	Normotensos (n = 24)
R DA/DV	$0.60 \pm 0.15^{**}$	0.71 ± 0.15	0.77 ± 0.19
R DA/DV TS	0.66 ± 0.27	0.84 ± 0.44	0.89 ± 0.29
R DA/DV TI	0.72 ± 0.28	0.84 ± 0.40	0.79 ± 0.26
R DA/DV NS	0.67 ± 0.48	0.60 ± 0.22	0.84 ± 0.55
R DA/DV NI	0.73 ± 0.33	0.84 ± 0.54	0.94 ± 0.75

Os valores são apresentados em média $\pm$ desvio padrão. R DA/DV, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular total; R DA/DV TS, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular temporal superior; R DA/DV TI, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular temporal inferior; R DA/DV NS, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nasal superior; R DA/DV NI, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nasal inferior. $^{**} P < 0.01$ vs normotensos. Análise da variância (ANOVA) de uma via.

As características microvasculares da retina apresentaram distribuição normal na amostra dos 77 participantes pelo teste de D'Agostino: DAT ($D' = 187.60$, $P > 0.05$), DVT ($D' = 190.08$, $P > 0.05$), R DA/DV ($D' = 188.84$, $P > 0.05$). Estes dados não foram apresentados em tabela.

IV.3. CORRELAÇÃO ENTRE AS CARACTERÍSTICAS QUANTITATIVAS MICROVASCULARES DA RETINA E AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS E BIOQUÍMICAS

Na TABELA IV.8 apresentamos os resultados das correlações entre as características microvasculares da retina e as características clínicas, antropométricas e bioquímicas, respectivamente. Podemos constatar que o DAT e a R DA/DV (FIGURA IV.12) apresentaram correlação significante com a idade dos participantes do estudo ($r = -0.32$, $P < 0.01$ e $r = -0.24$, $P < 0.01$, respectivamente). O DAT, DVT e a R DA/DV não se correlacionaram com o IMC e R C/Q, glicemia, T-colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol e triglicerídeos plasmáticos.

TABELA IV.8. Coeficiente de correlação (r) entre as características da microvascularidade da retina (DAT, DVT e R DA/DV) e as características clínicas, antropométricas e bioquímicas.

Características	DAT r	DVT r	R DA/DV r
Idade (anos)	- 0.32**	- 0.17	- 0.24*
IMC (Kg/m^2)	- 0.05	0.05	- 0.10
R C/Q	- 0.002	0.12	- 0.08
Glicemia (mg/dl)	- 0.07	0.07	- 0.10
T-colesterol (mg/dl)	- 0.01	- 0.09	- 0.07
HDL-colesterol (mg/dl)	0.09	- 0.06	0.10
LDL-colesterol (mg/dl)	- 0.01	- 0.02	0.02
VLDL-colesterol (mg/dl)	- 0.02	0.08	- 0.06
Triglicerídeos (mg/dl)	- 0.02	- 0.09	0.07

DAT, diâmetro arteriolar total; DVT, diâmetro venular total; R DA/DV, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular total; IMC, índice de massa corporal; R C/Q, relação cintura / quadril. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

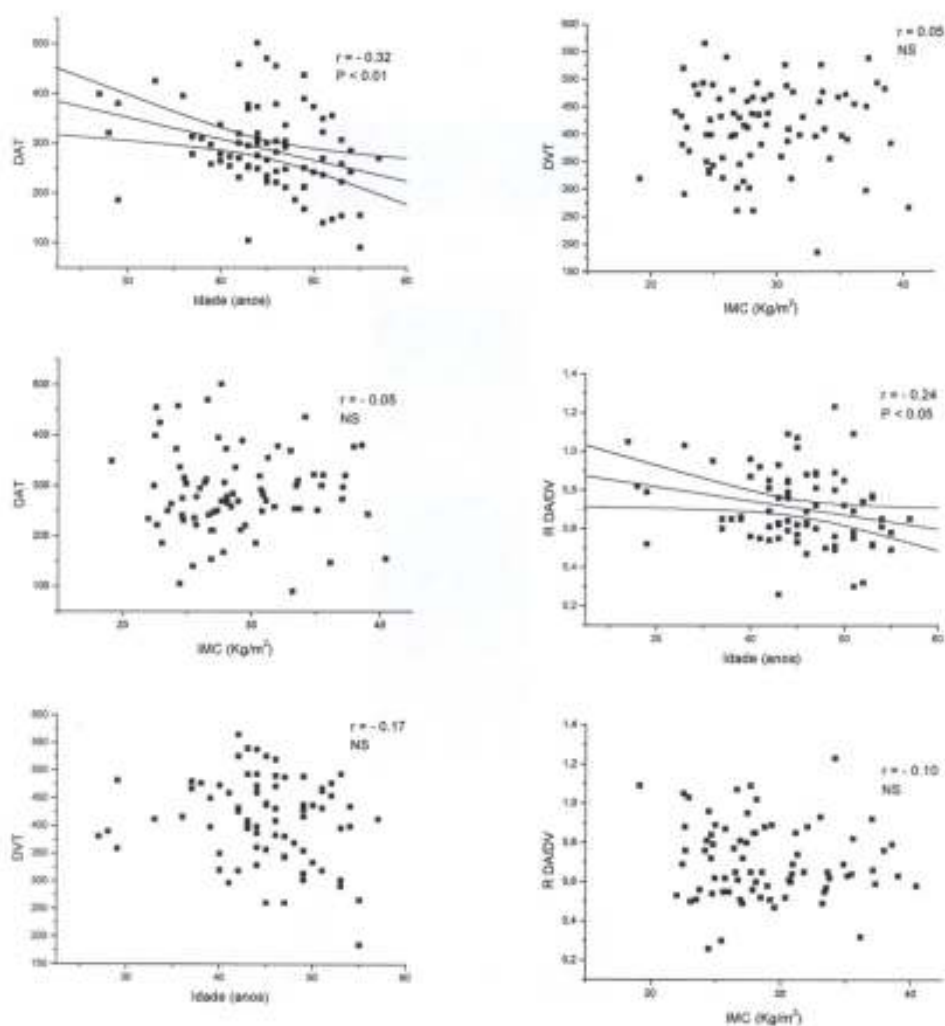


FIGURA IV.12. Gráficos de regressão linear entre as características clínicas e antropométricas e as características microvasculares da retina (DAT, DVT e R DA/DV). r , coeficiente de correlação de *Pearson*; NS, não significativo.

Quanto as características hemodinâmicas apresentadas na TABELA IV.9 e ilustradas nas FIGURAS IV.13 e IV.14, observamos correlação inversa e significativa do DAT com a PAS ($r = -0.33$, $P < 0.01$), com a PAD ($r = -0.23$, $P < 0.05$), com a PP ($r = -0.33$, $P < 0.01$) e com a PAM ($r = -0.28$, $P < 0.05$). A R DA/DV, igualmente ao DAT, correlacionou-se de forma inversa e significativa com a PAS ($r = -0.31$, $P < 0.01$), com a PAD ($r = -0.23$, $P < 0.05$), com a PP ($r = -0.30$, $P < 0.01$) e com a PAM ($r = -0.27$, $P < 0.05$). O número de vasos totais (NAT) está associado à pressão arterial, pois podemos observar correlação inversa e significativa do NAT com a PAS ($r = -0.28$, $P < 0.05$), com a PP ($r = -0.30$, $P < 0.05$), e com a PAM ($r = -0.24$, $P < 0.05$), e do NVT com a PAD ($r = -0.23$, $P < 0.05$) e com a PAM ($r = -0.23$, $P < 0.05$).

TABELA IV.9. Coeficiente de correlação (r) entre as características da microvascularidade da retina (DAT, DVT e R DA/DV) e as características hemodinâmicas.

Características	DAT R	DVT r	R DA/DV r	NAT r	NVT r
PAS (mmHg)	- 0.33**	- 0.01	- 0.31**	- 0.28*	- 0.22
PAD (mmHg)	- 0.23*	0.02	- 0.23*	- 0.18	- 0.23*
PP (mmHg)	- 0.33**	- 0.05	- 0.30**	- 0.30**	- 0.14
PAM (mmHg)	- 0.28*	0.004	- 0.27*	- 0.24*	- 0.23*
FC (bpm)	0.16	0.08	0.12	0.13	0.03

DAT, diâmetro arteriolar total; DVT, diâmetro venular total; R DA/DV, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular total; NAT, número de arteríolas total; NVT, número de vênulas total; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PP, pressão de pulso; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

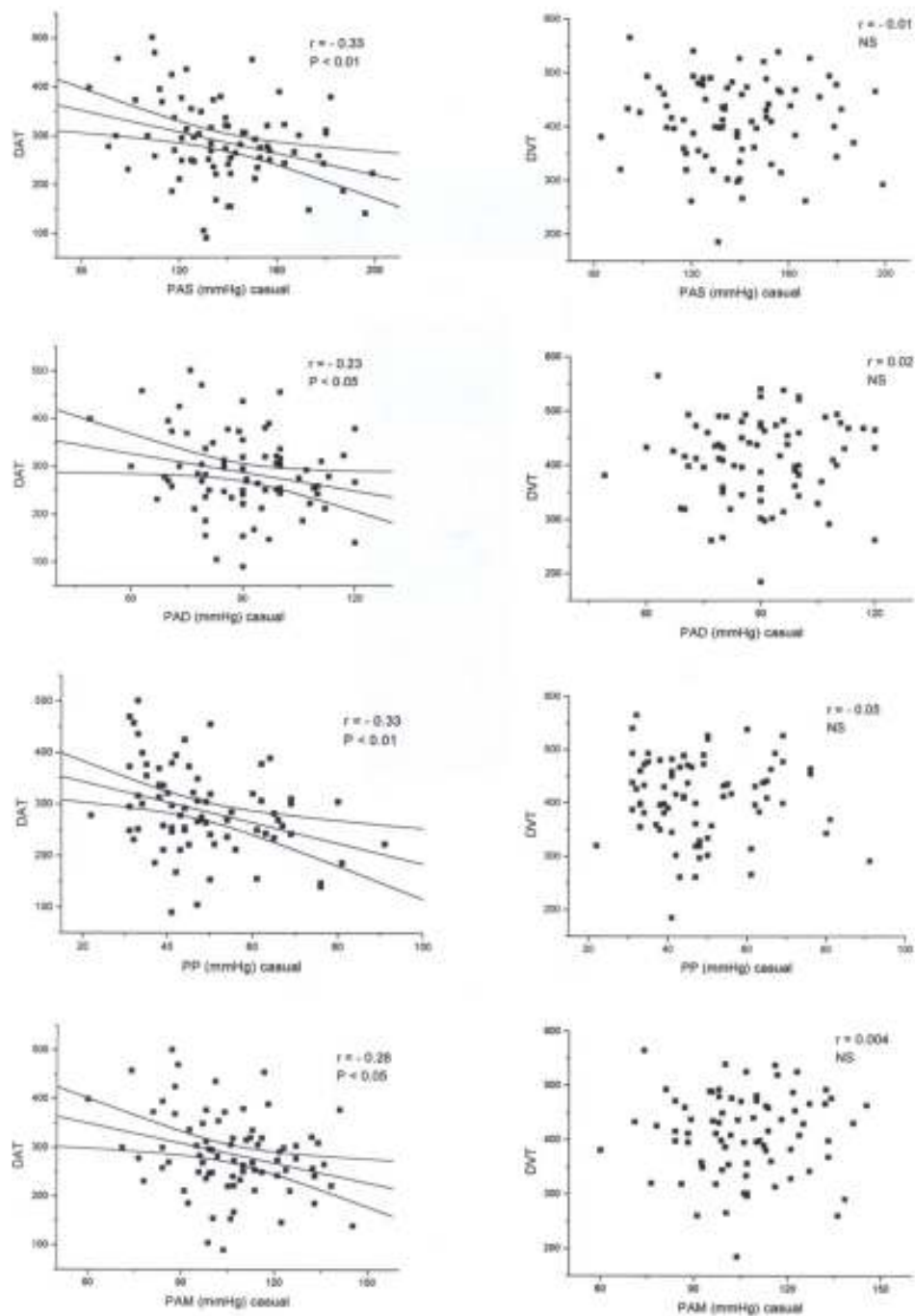


FIGURA IV.13. Gráficos de regressão linear entre as características microvasculares da retina (DAT e DVT) em micrometros e a pressão arterial medida no ambulatório (casual). r , coeficiente de correlação de *Pearson*; NS, não significativo.

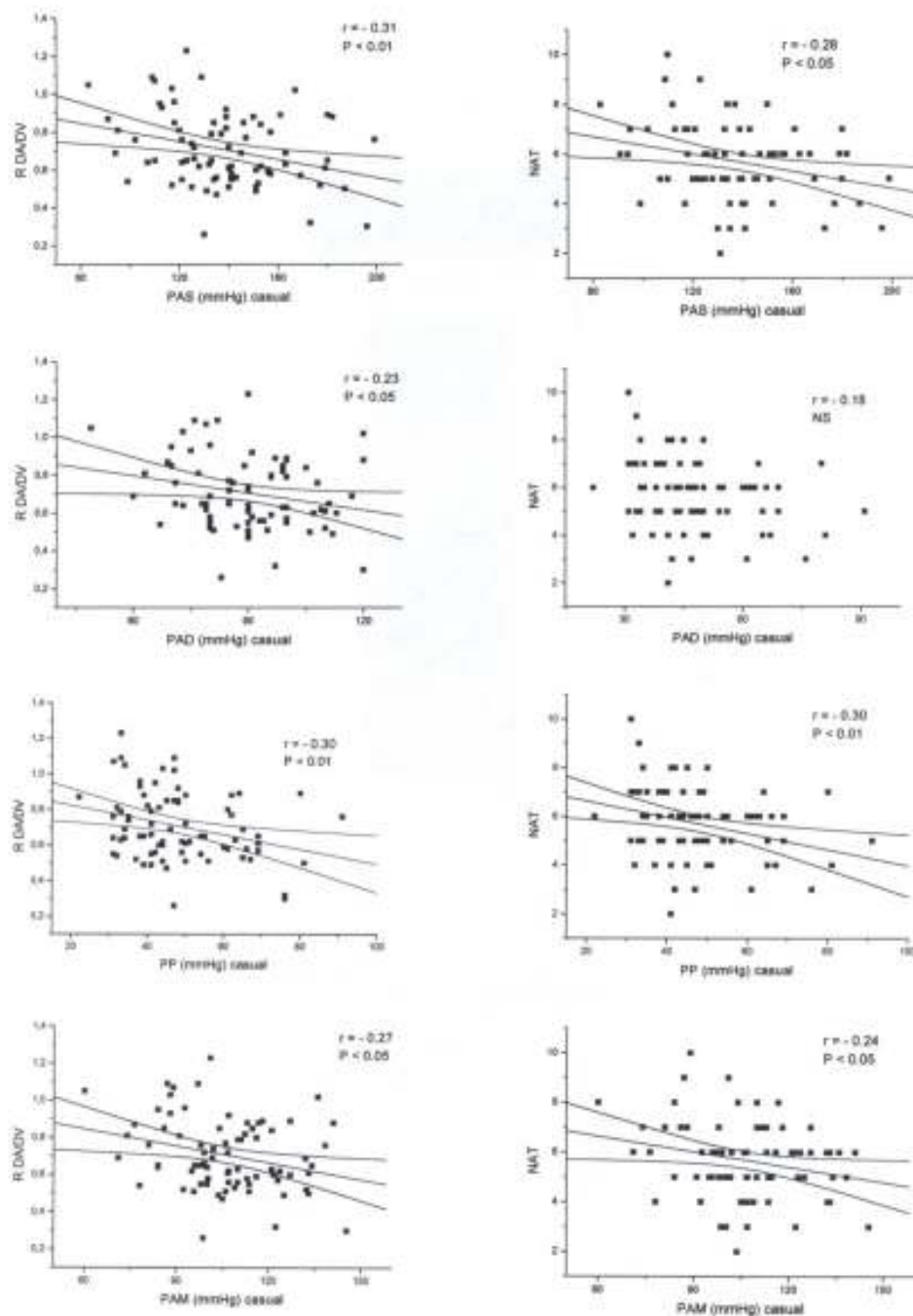


FIGURA IV.14. Gráficos de regressão linear entre as características microvasculares da retina (R DA/DV e NAT) e a pressão arterial medida no ambulatório (casual). r , coeficiente de correlação de Pearson; NS, não significativo.

O estudo da correlação do diâmetro das arteríolas nos diversos quadrantes da retina (TABELA IV.10 e FIGURAS IV.15 a IV.16) mostrou que os quadrantes temporal superior e nasal superior apresentaram relação entre a pressão arterial e a microvascularidade da retina, pois, observamos correlação inversa e significativa entre o DATS e a PAS ($r = -0.25$, $P < 0.05$) e a PP ($r = -0.29$, $P < 0.05$), e entre o DANS e a PAS ($r = -0.41$, $P < 0.01$), a PAD ($r = -0.31$, $P < 0.01$), PP ($r = -0.40$, $P < 0.01$) e a PAM ($r = -0.37$, $P < 0.01$). O diâmetro arteriolar nos quadrantes inferiores (temporal e nasal) não apresentou correlação com a PAS, PAD, PP e PAM.

TABELA IV.10. Coeficiente de correlação (r) entre as características da microvascularidade da retina (DATS, DATI, DANS e DANI) e as características hemodinâmicas.

Características	DATS r	DATI r	DANS r	DANI r
PAS (mmHg)	- 0.25*	0.05	- 0.41**	- 0.16
PAD (mmHg)	- 0.14	0.07	- 0.31**	- 0.15
PP (mmHg)	- 0.29*	0.02	- 0.40**	- 0.13
PAM (mmHg)	- 0.19	0.06	- 0.37**	- 0.16
FC (bpm)	0.09	0.001	0.13	0.24*

DATS, diâmetro arteriolar temporal superior; DATI, diâmetro arteriolar temporal inferior; DANS, diâmetro arteriolar nasal superior; DANI, diâmetro arteriolar nasal inferior; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PP, pressão de pulso; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

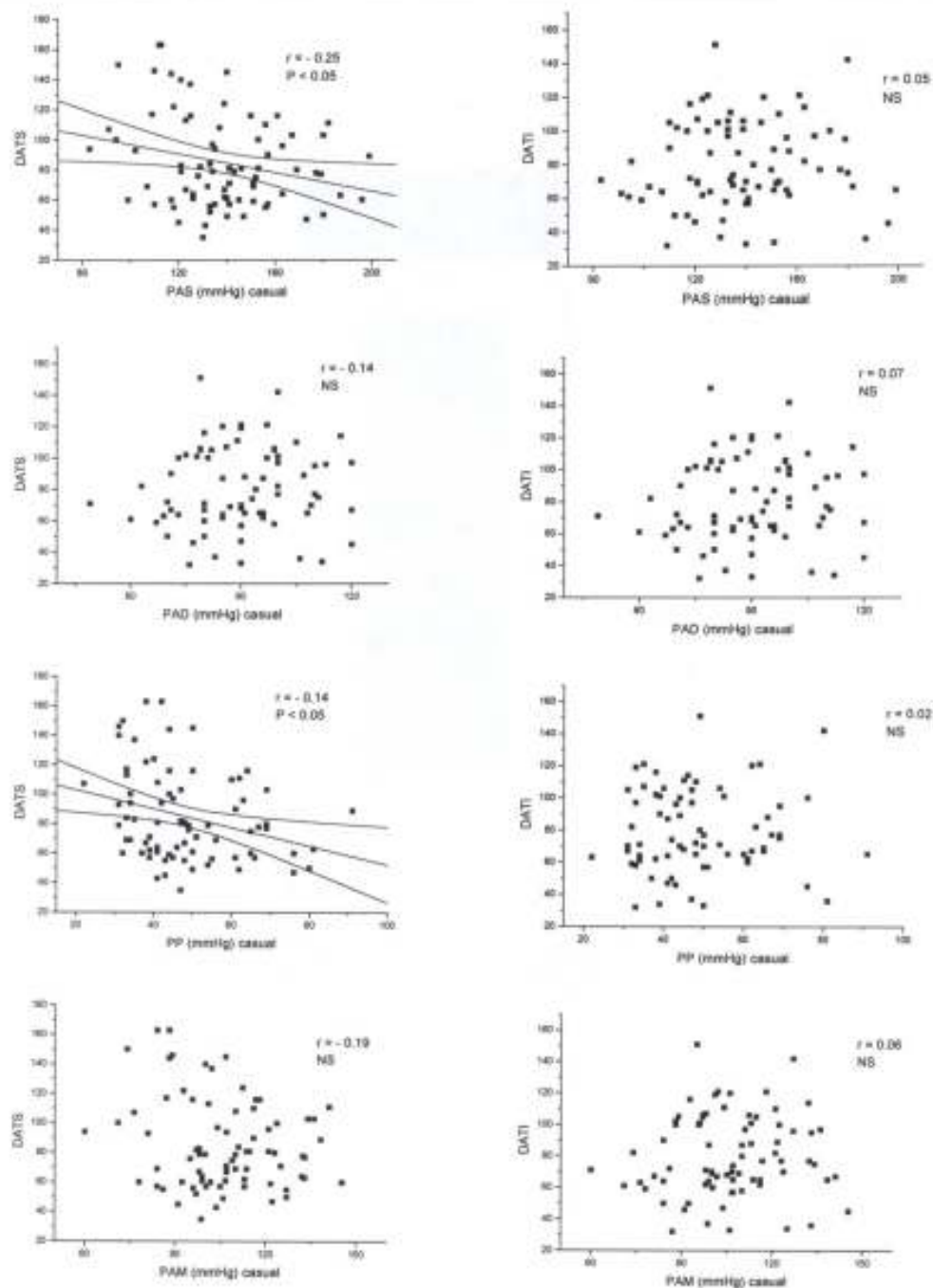


FIGURA IV.15. Gráficos de regressão linear entre as características microvasculares da retina (DATS e DATI) em micrometros e a pressão arterial medida no ambulatório (casual). r , coeficiente de correlação de *Pearson*; NS, não significativo.

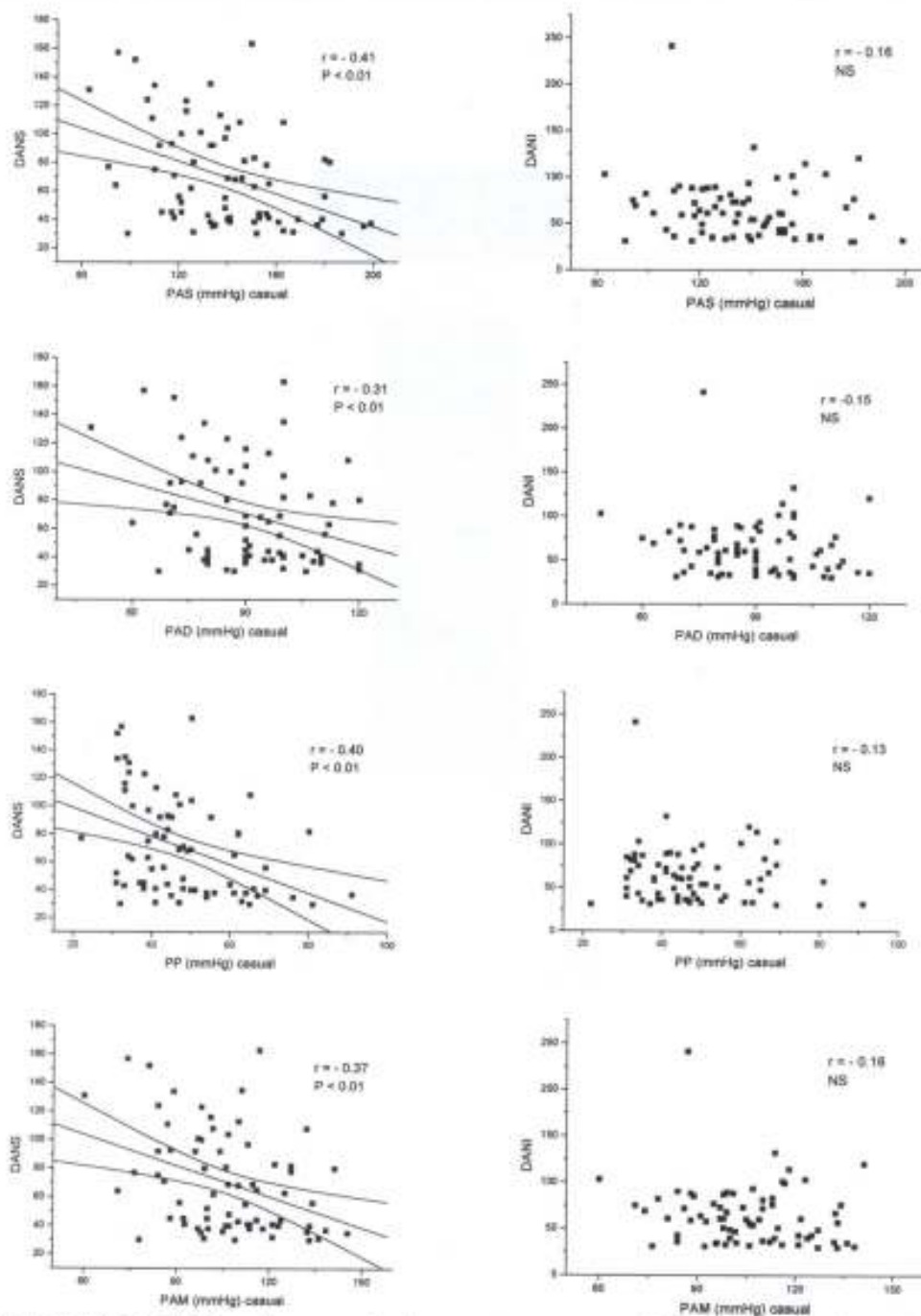


FIGURA IV.16. Gráficos de regressão linear entre as características microvasculares da retina (DANS e DANI) em micrometros e a pressão arterial medida no ambulatório (casual). r , coeficiente de correlação de *Pearson*; NS, não significativo.

A TABELA IV.11 resume os resultados das correlações entre o diâmetro venular nos diversos quadrantes da retina e os parâmetros hemodinâmicos (FIGURA IV.17 e IV.18). Neste estudo podemos conferir que a pressão arterial não influenciou no diâmetro venular.

TABELA IV.11. Coeficiente de correlação (r) entre as características da microvascularidade da retina (DVTS, DVTI, DVNS e DVNI) e as características hemodinâmicas.

Características	DVTS r	DVTI r	DVNS r	DVNI r
PAS (mmHg)	- 0.11	- 0.005	- 0.07	- 0.09
PAD (mmHg)	0.13	0.06	- 0.04	- 0.07
PP (mmHg)	0.06	- 0.07	- 0.09	- 0.08
PAM (mmHg)	0.12	0.03	- 0.05	- 0.08
FC (bpm)	- 0.05	0.08	0.15	0.01

DVTS, diâmetro venular temporal superior; DVTI, diâmetro venular temporal inferior; DVNS, diâmetro venular nasal superior; DVNI, diâmetro venular nasal inferior; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PP, pressão de pulso; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm).

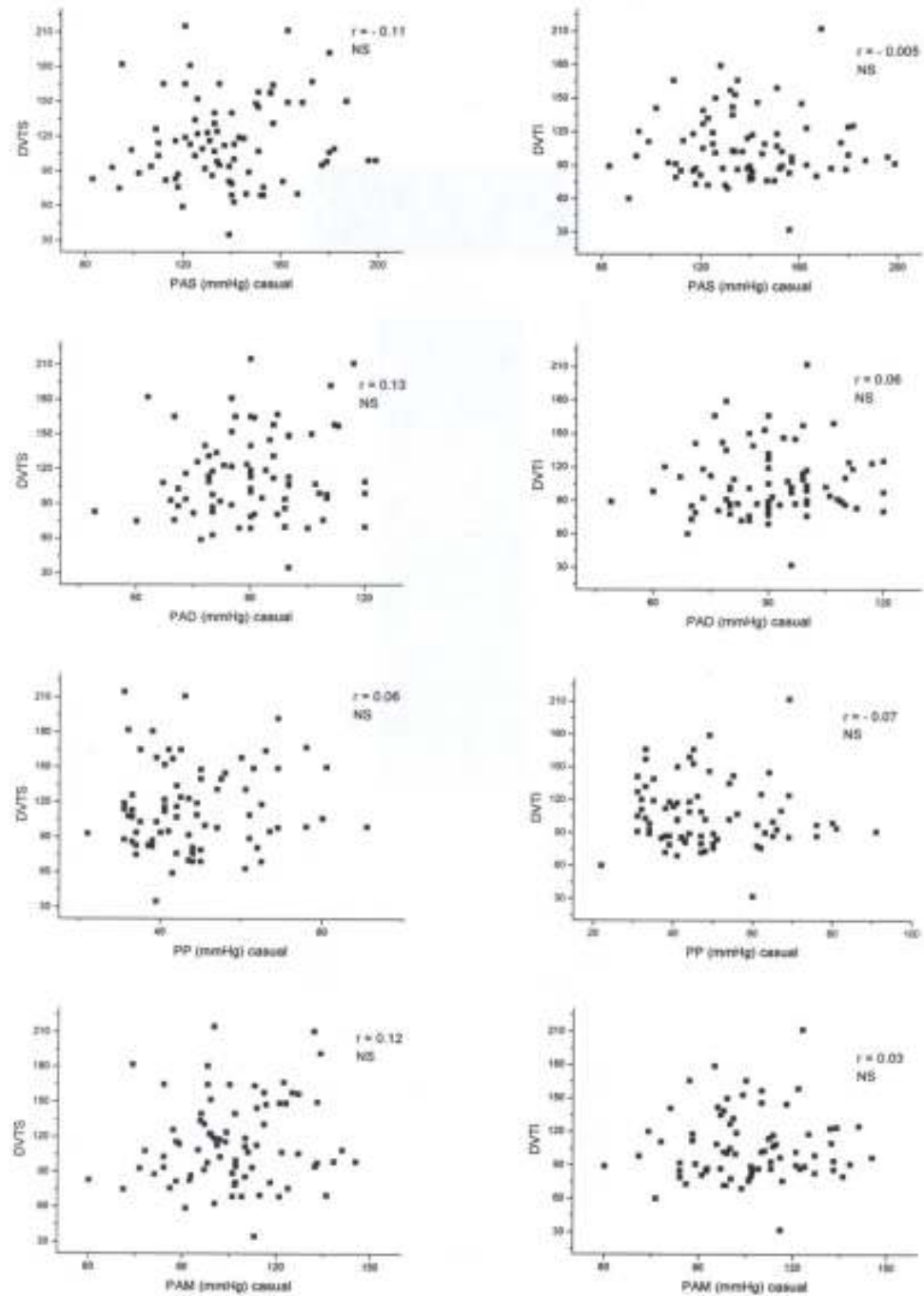


FIGURA IV.17. Gráficos de regressão linear entre as características microvasculares da retina (DVTS e DVTI) em micrometros e a pressão arterial medida no ambulatório (casual). r , coeficiente de correlação de *Pearson*; NS, não significativo.

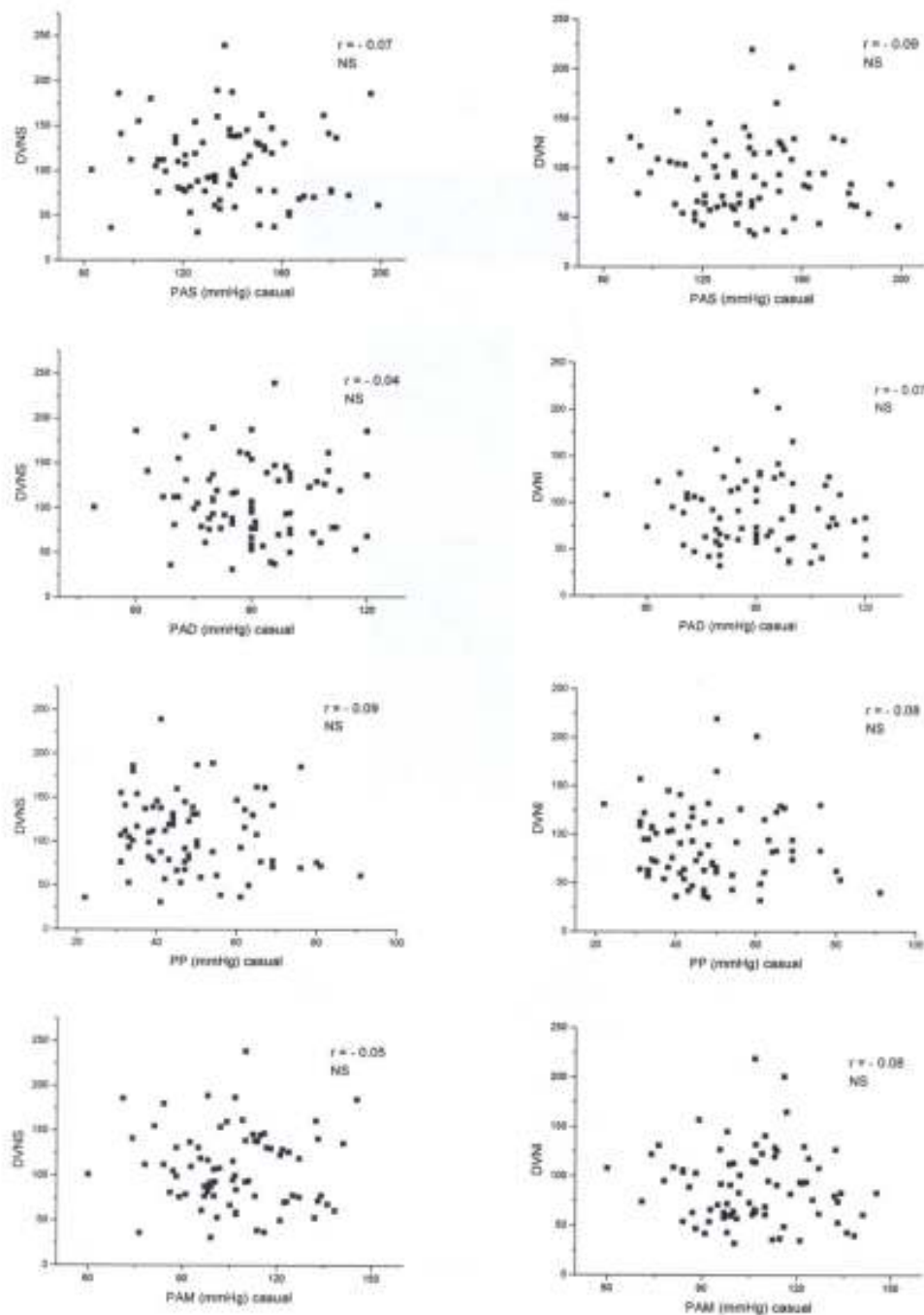


FIGURA IV.18. Gráficos de regressão linear entre as características microvasculares da retina (DVNS e DVNI) em micrometros e a pressão arterial medida no ambulatório (casual). r, coeficiente de correlação de *Pearson*; NS, não significativo.

Na TABELA IV.12 e nas ilustrações dos gráficos de regressão linear das FIGURAS IV.19 e IV.20 mais uma vez podemos observar que as alterações microvasculares da retina são melhores observadas nos quadrantes temporal e nasal superiores, pois aí observamos novamente a correlação inversa e significativa agora da R DA/DV com as características hemodinâmicas. Observamos correlação inversa da R DA/DV TS com a PAS ($r = -0.23$, $P < 0.05$) e com a PP ($r = -0.27$, $P < 0.05$) e da R DA/DV NS com a PAS ($r = -0.25$, $P < 0.05$) e com a PP ($r = -0.27$, $P < 0.05$).

TABELA IV.12. Coeficiente de correlação (r) entre as características da microvascularidade da retina (R DA/DV TS, R DA/DV TI, R DA/DV NS e R DA/DV NI) e as características hemodinâmicas.

Características	R DA/DV TS	R DA/DV TI	R DA/DV NS	R DA/DV NI
	r	r	r	r
PAS (mmHg)	- 0.23*	0.06	- 0.25*	- 0.12
PAD (mmHg)	- 0.12	0.01	- 0.17	- 0.12
PP (mmHg)	- 0.27*	0.09	- 0.27*	- 0.09
PAM (mmHg)	- 0.18	0.04	- 0.21	- 0.12
FC (bpm)	0.12	- 0.09	0.04	0.19

R DA/DV TS, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular temporal superior; R DA/DV TI, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular temporal inferior; R DA/DV NS, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nasal superior; R DA/DV NI, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nasal inferior; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PP, pressão de pulso; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm). * $P < 0.05$.

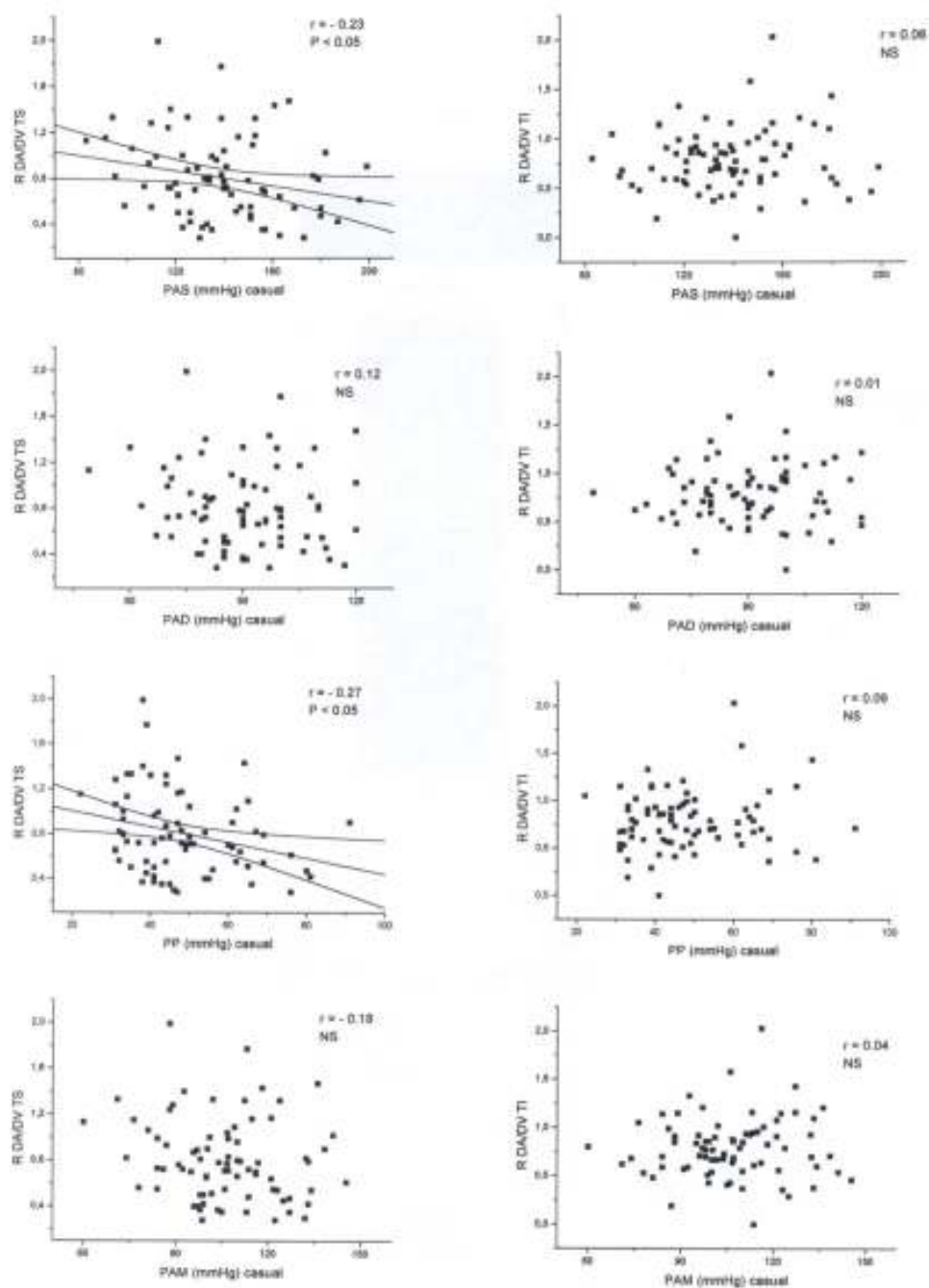


FIGURA IV.19. Gráficos de regressão linear entre as características microvasculares da retina (R DA/DV TS e R DA/DV TI) e a pressão arterial medida no ambulatório (casual). r , coeficiente de correlação de Pearson; NS, não significativo.

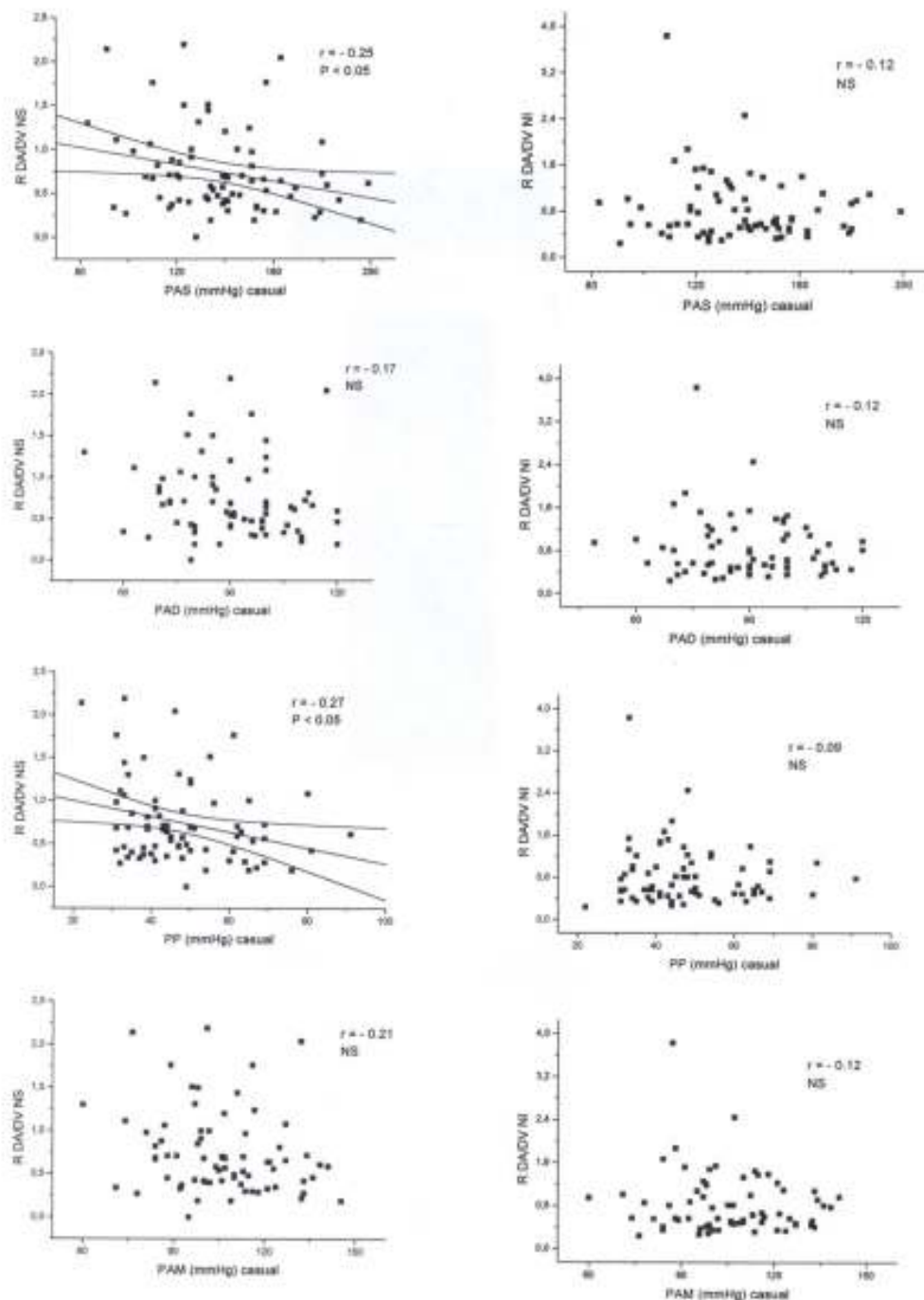


FIGURA IV.20. Gráficos de regressão linear entre as características microvasculares da retina (R DA/DV NS e R DA/DV NI) e a pressão arterial medida no ambulatório (casual). r , coeficiente de correlação de Pearson; NS, não significativo.

Quando estudamos a pressão arterial por meio da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas, confirmamos as correlações já observadas entre o diâmetro arteriolar com os parâmetros hemodinâmicos decorrentes da verificação casual da pressão arterial. Na TABELA IV.13 e nas FIGURAS IV.21 e IV.22 apresentamos a correlação inversa e significativa entre o DAT com a PAS ($r = -0.30$, $P < 0.05$), com a PP ($r = -0.33$, $P < 0.01$), e com a PAM ($r = -0.27$, $P < 0.05$), e da R DA/DV com a PAS ($r = -0.29$, $P < 0.05$), com a PP ($r = -0.29$, $P < 0.05$) e com a PAM ($r = -0.27$, $P < 0.05$).

TABELA IV.13. Coeficiente de correlação (r) entre as características da microvascularidade da retina (DAT, DVT, R DA/DV, NAT e NVT) e as características hemodinâmicas medidas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas.

Características	DAT r	DVT r	R DA/DV r	NAT r	NVT r
PAS (mmHg)	- 0.30*	- 0.04	- 0.29*	- 0.23	- 0.14
PAD (mmHg)	- 0.19	0.01	- 0.20	- 0.17	- 0.23
PP (mmHg)	- 0.33**	- 0.09	- 0.29*	- 0.21	0.04
PAM (mmHg)	- 0.27*	- 0.02	- 0.27*	- 0.23	- 0.21
FC (bpm)	- 0.12	0.03	0.10	0.06	- 0.03

DAT, diâmetro arteriolar total; DVT, diâmetro venular total; R DA/DV, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular; NAT, número de arteríolas totais; NVT, número de vênulas totais; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PP, pressão de pulso; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

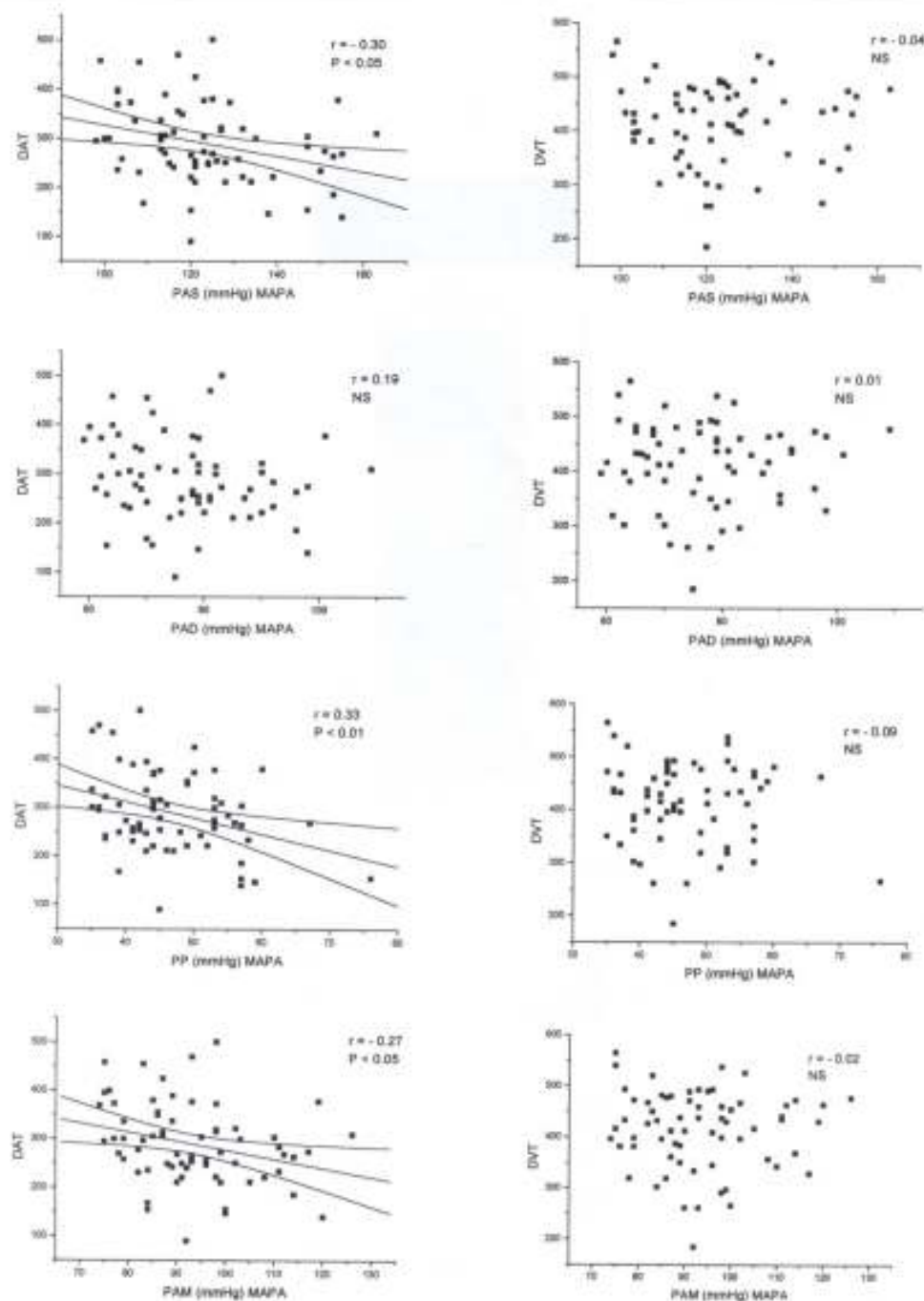


FIGURA IV.21. Gráficos de regressão linear entre as características microvasculares da retina (DAT e DVT) em micrometros e as características hemodinâmicas (PAS, PAD, PP e PAM) medidas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas. r , coeficiente de correlação de *Pearson*; NS, não significativo.

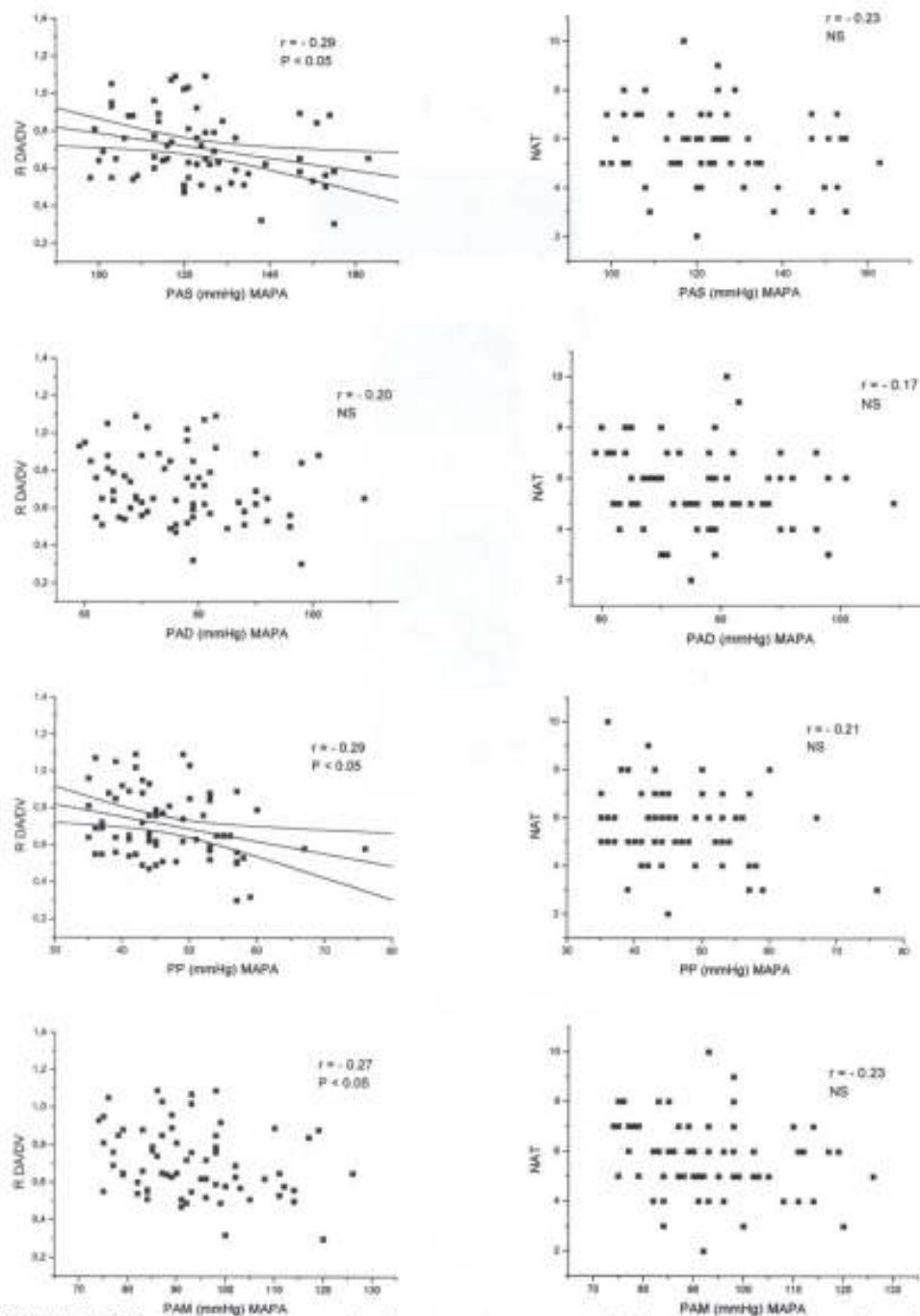


FIGURA IV.22. Gráficos de regressão linear entre as características microvasculares da retina (R DA/DV e NAT) e as características hemodinâmicas (PAS, PAD, PP e PAM) medidas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas. r , coeficiente de correlação de *Pearson*; NS, não significativo.

A TABELA IV.14 sumariza os dados apresentados em gráficos de regressão linear das FIGURAS IV.23 e IV.24 que caracterizam a correlação negativa e significativa entre os parâmetros hemodinâmicos medidos pela MAPA e o padrão microvascular por quadrante da retina. Podemos observar que as alterações limitaram-se aos quadrantes temporal e nasal superiores. O DATS apresentou correlação negativa e significativa com a PAS ($r = -0.30$, $P < 0.05$), com a PP ($r = -0.30$, $P < 0.05$) e com a PAM ($r = -0.27$, $P < 0.01$), e o DANS apresentou correlação negativa e significativa com a PAS ($r = -0.34$, $P < 0.01$), com a PAD ($r = -0.26$, $P < 0.05$), com a PP ($r = -0.31$, $P < 0.05$) e com a PAM ($r = -0.34$, $P < 0.01$). Os vasos dos quadrantes temporal e nasal inferiores não sofreram influência da pressão arterial.

TABELA IV.14. Coeficiente de correlação (r) entre as características da microvascularidade da retina (DATS, DATI, DANS e DANI) e as características hemodinâmicas medidas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas.

Características	DATS r	DATI r	DANS r	DANI r
PAS (mmHg)	- 0.30*	- 0.03	- 0.34**	- 0.02.
PAD (mmHg)	- 0.20	- 0.02	- 0.26*	0.03
PP (mmHg)	- 0.30*	- 0.02	- 0.31*	- 0.09
PAM (mmHg)	- 0.27*	- 0.03	- 0.34**	0.01
FC (bpm)	0.11	- 0.13	- 0.03	0.30*

DATS, diâmetro arteriolar total; DATI, diâmetro venular total; DANS, diâmetro arteriolar nasal superior; DANI, diâmetro arteriolar nasal inferior; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PP, pressão de pulso; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

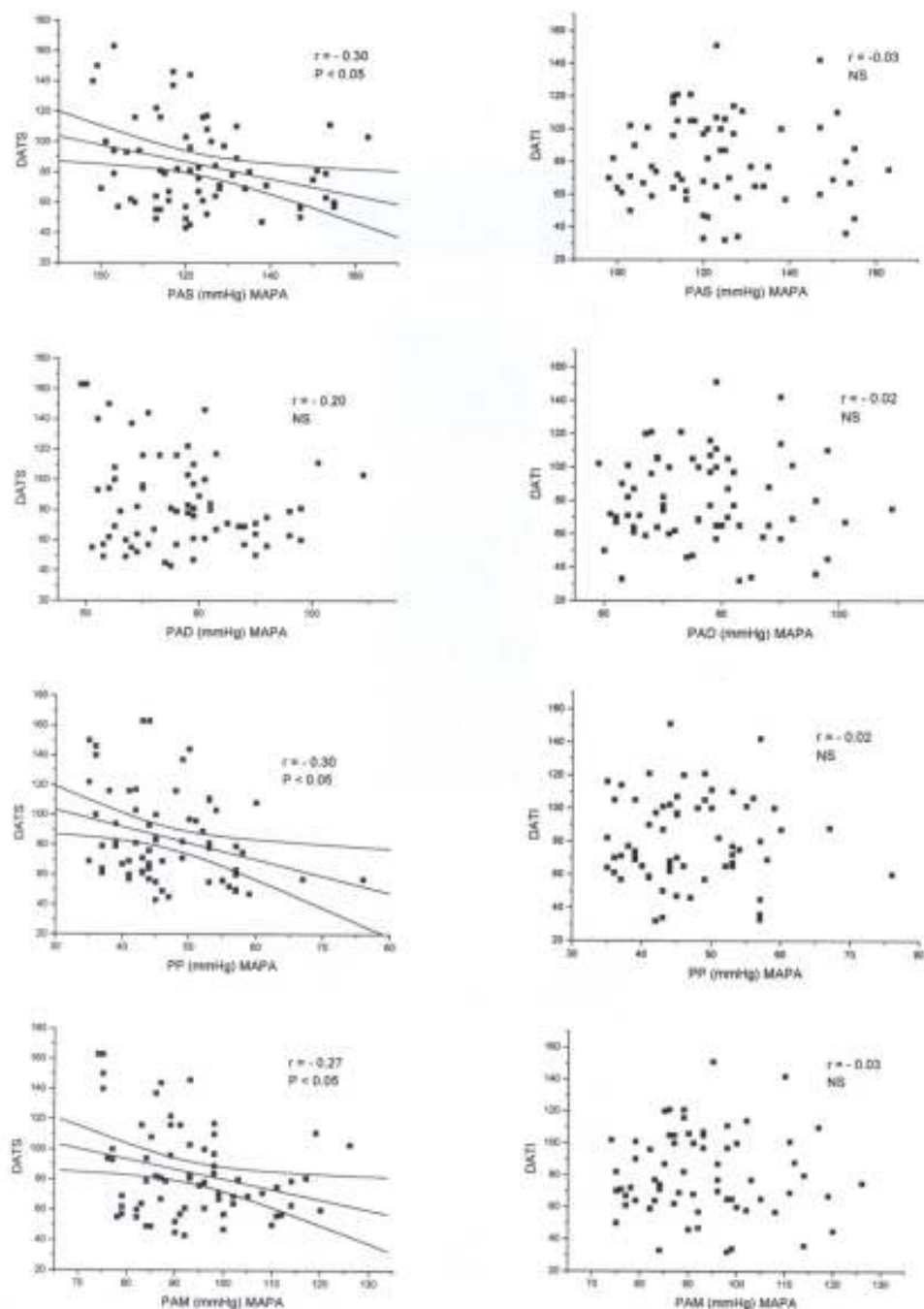


FIGURA IV.23. Gráficos de regressão linear entre as características microvasculares da retina (DATS e DATI) em micrometros e as características hemodinâmicas (PAS, PAD, PP e PAM) medidas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas. r , coeficiente de correlação de Pearson; NS, não significativo.

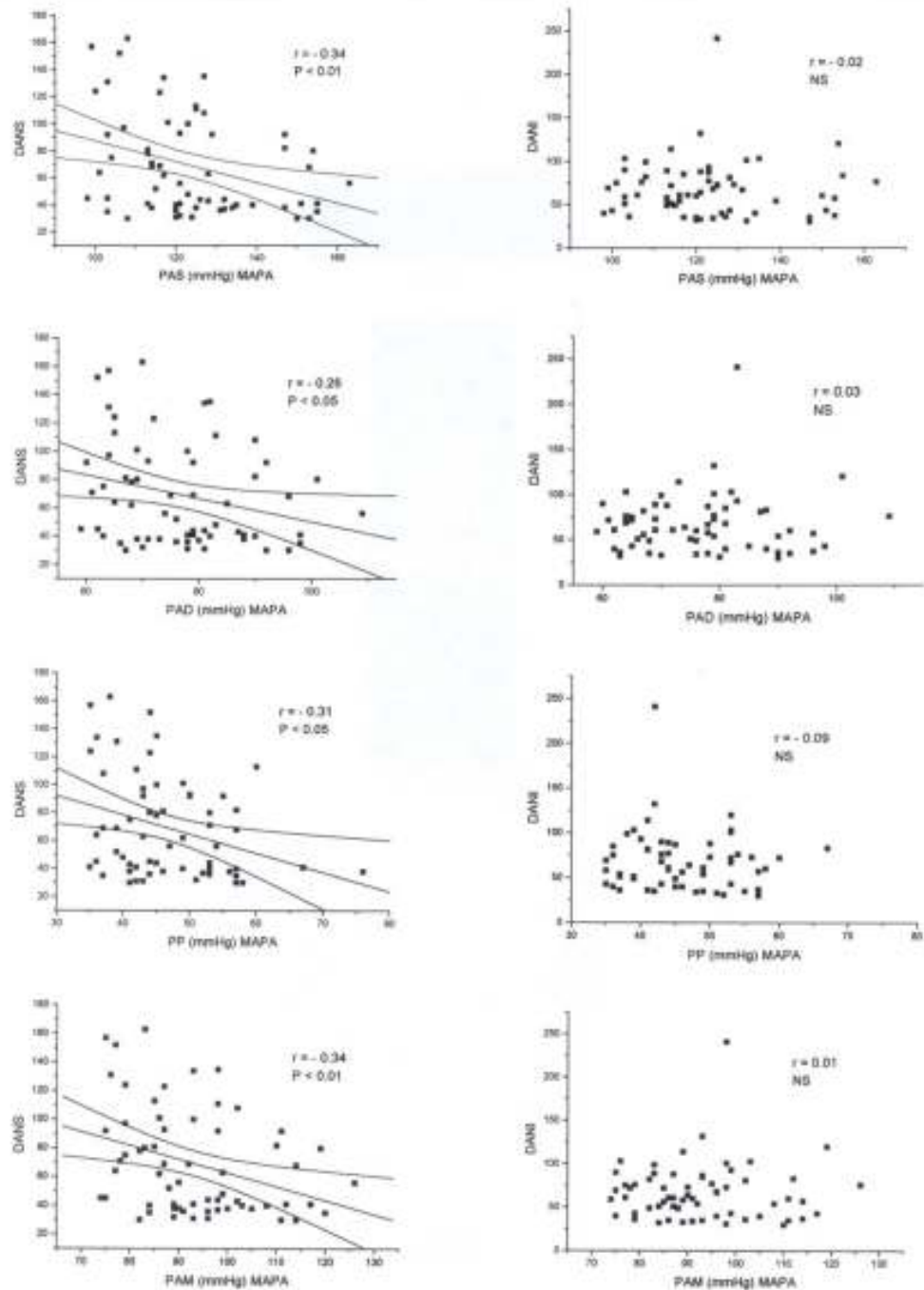


FIGURA IV.24. Gráficos de regressão linear entre as características microvasculares da retina (DANS e DANI) em micrometros e as características hemodinâmicas (PAS, PAD, PP e PAM) medidas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas. r , coeficiente de correlação de Pearson; NS, não significativo.

Analisando a correlação entre o diâmetro das vênulas por quadrantes da retina verificamos que a pressão arterial medida pela MAPA não se correlacionou com o diâmetro venular nos diversos quadrantes (TABELA IV.15 e FIGURAS IV.25 e IV.26), igualmente ao observado no estudo da correlação entre o diâmetro venular e as características hemodinâmicas da pressão arterial casual.

TABELA IV.15. Coeficiente de correlação (r) entre as características da microvascularidade da retina (DVTS, DVTI, DVNS e DVNI) e as características hemodinâmicas medidas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas.

Características	DVTS r	DVTI r	DVNS r	DVNI r
PAS (mmHg)	0.10	0.12	- 0.17	- 0.10
PAD (mmHg)	0.16	0.21	- 0.22	- 0.10
PP (mmHg)	- 0.21	- 0.05	- 0.03	- 0.05
PAM (mmHg)	0.12	0.18	- 0.20	- 0.11
FC (bpm)	0.005	0.06	- 0.10	0.09

DVTS, diâmetro venular temporal superior; DVTI, diâmetro venular temporal inferior; DVNS, diâmetro venular nasal superior; DVNI, diâmetro venular nasal inferior; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PP, pressão de pulso; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm).

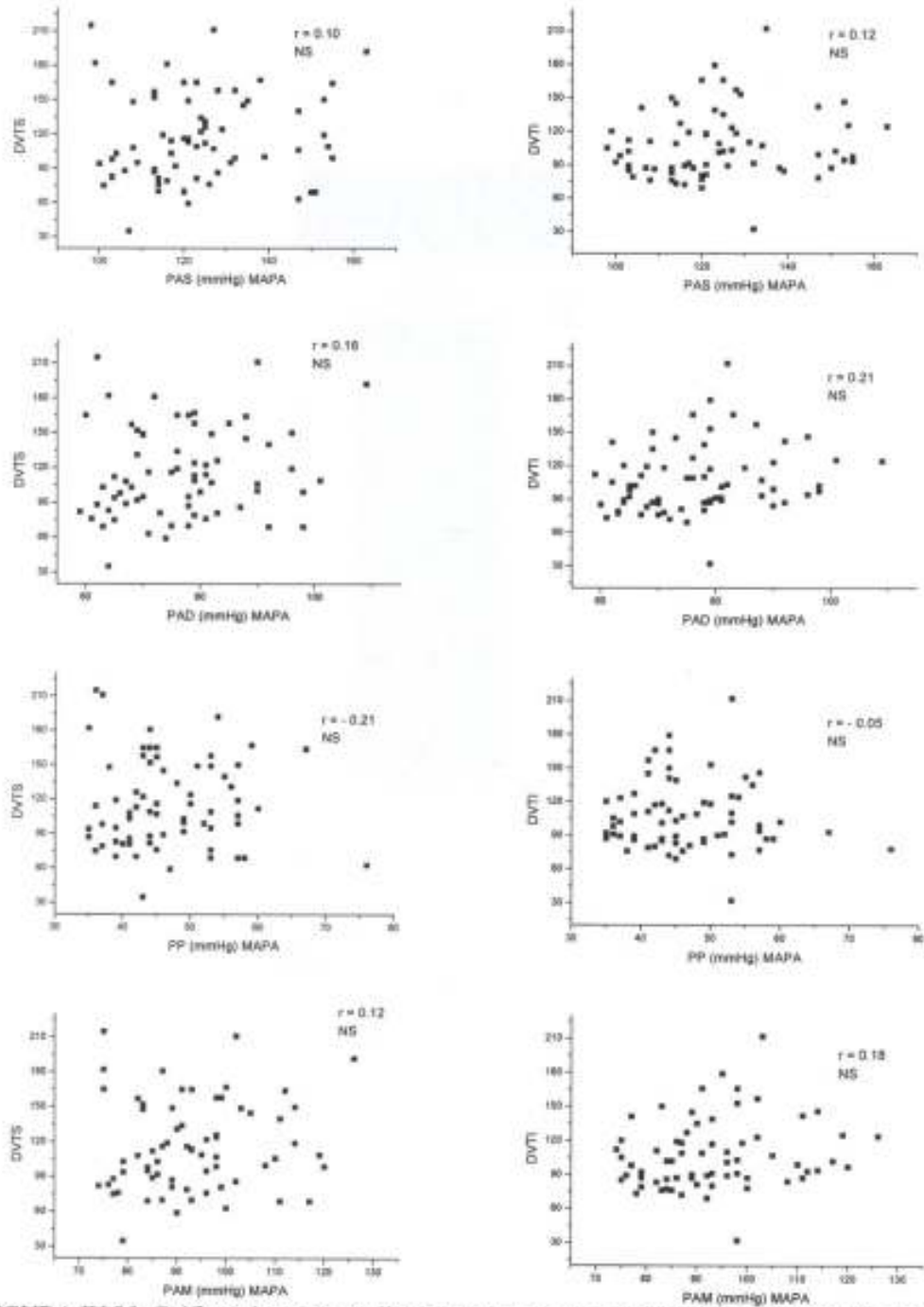


FIGURA IV.25. Gráficos de regressão linear entre as características microvasculares da retina (DVTs e DVTI) em micrometros e as características hemodinâmicas (PAS, PAD, PP e PAM) medidas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas. r , coeficiente de correlação de *Pearson*; NS, não significativo.

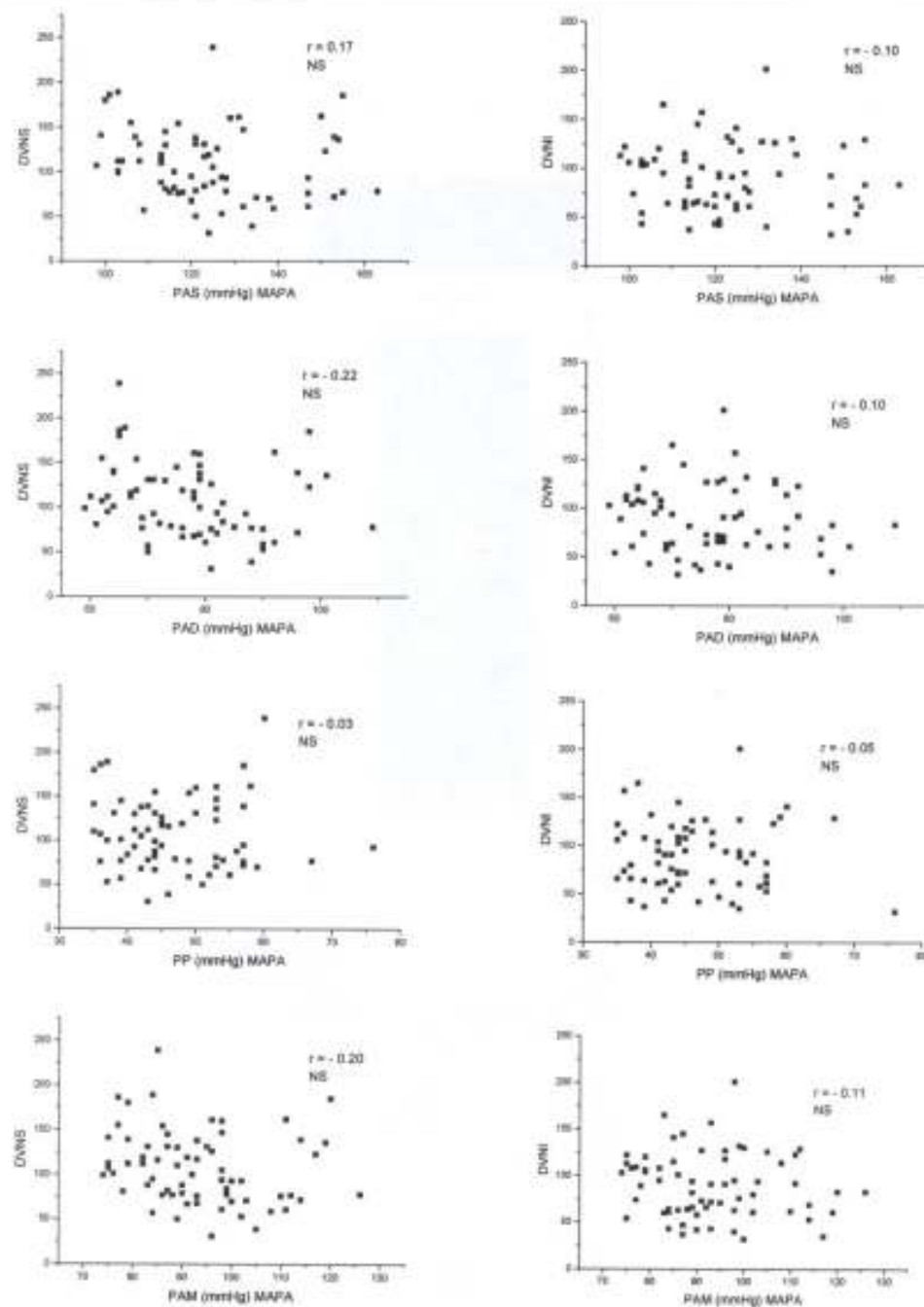


FIGURA IV.26. Gráficos de regressão linear entre as características microvasculares da retina (DVNS e DVNI) em micrometros e as características hemodinâmicas (PAS, PAD, PP e PAM) medidas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas. r , coeficiente de correlação de Pearson; NS, não significativo.

A R DA/DV no quadrante temporal superior da retina apresentou correlação negativa e significativa com as características hemodinâmicas medidas pela MAPA. A R DA/DV TS apresentou correlação negativa e significativa com a PAS ($r = -0.30$, $P < 0.05$), com a PAD ($r = -0.26$, $P < 0.05$) e com a PAM ($r = -0.29$, $P < 0.05$). Podemos observar estes dados na TABELA IV.16 e ilustrados nos gráficos de regressão linear das FIGURAS IV.27 e IV.28.

TABELA IV.16. Coeficiente de correlação (r) entre as características da microvascularidade da retina (R DA/DV TS, R DA/DV TI, R DA/DV NS e R DA/DV NI) e as características hemodinâmicas medidas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas.

Características	R DA/DV TS	R DA/DV TI	R DA/DV NS	R DA/DV NI
	r	r	r	r
PAS (mmHg)	- 0.30*	- 0.08	- 0.11	- 0.01
PAD (mmHg)	- 0.26*	- 0.15	- 0.01	- 0.06
PP (mmHg)	- 0.23	0.05	- 0.24	- 0.13
PAM (mmHg)	- 0.29*	- 0.12	- 0.07	0.04
FC (bpm)	0.14	- 0.13	0.03	0.15

R DA/DV TS, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular temporal superior; R DA/DV TI, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular temporal inferior; R DA/DV NS, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nasal superior; R DA/DV NI, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nasal inferior; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; PP, pressão de pulso; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca em batimentos por minuto (bpm). * $P < 0.05$.

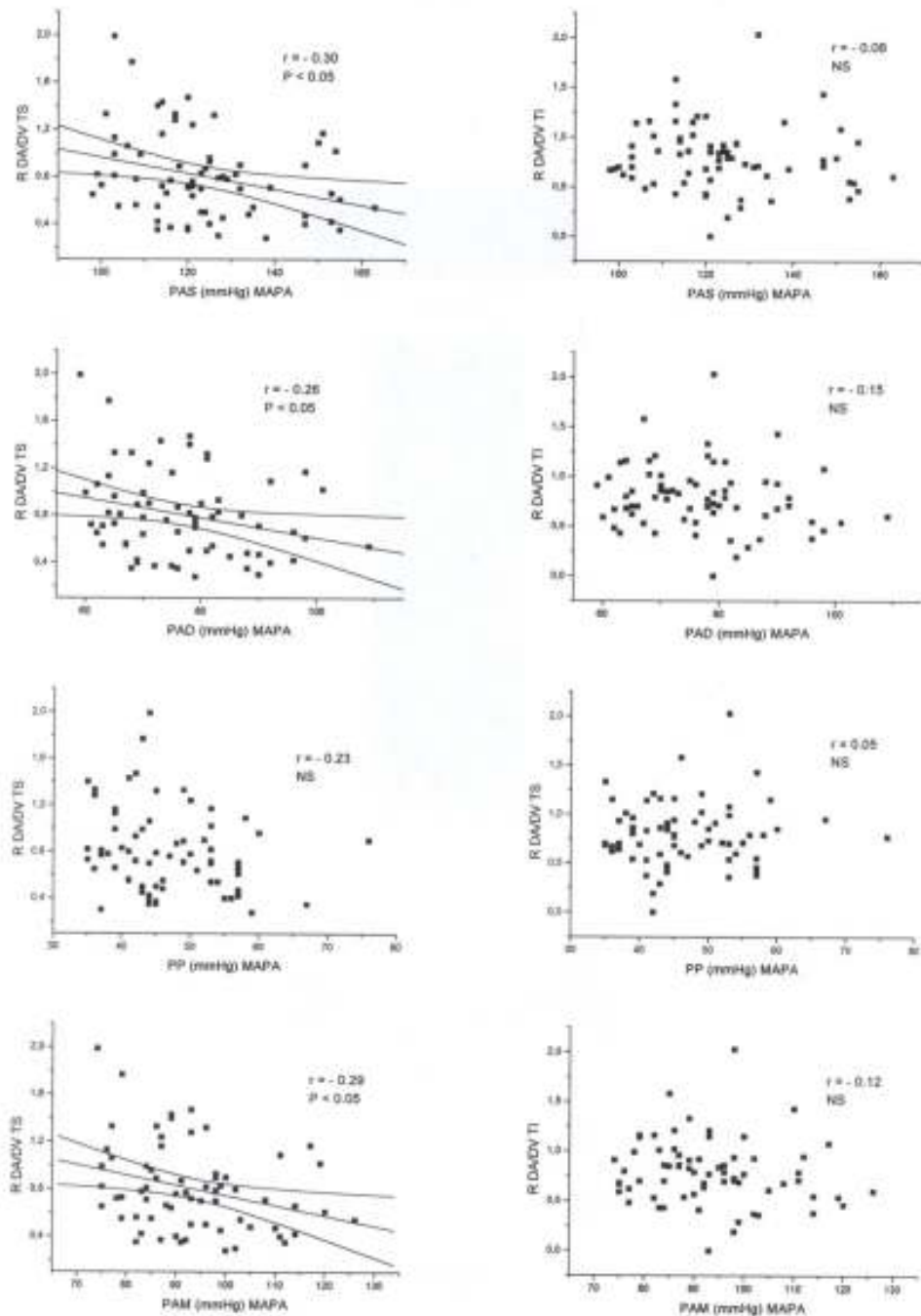


FIGURA IV.27. Gráficos de regressão linear entre as características microvasculares da retina (R DA/DV TS e R DA/DV TI) e as características hemodinâmicas (PAS, PAD, PP e PAM) medidas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas. r , coeficiente de correlação de Pearson; NS, não significativo.

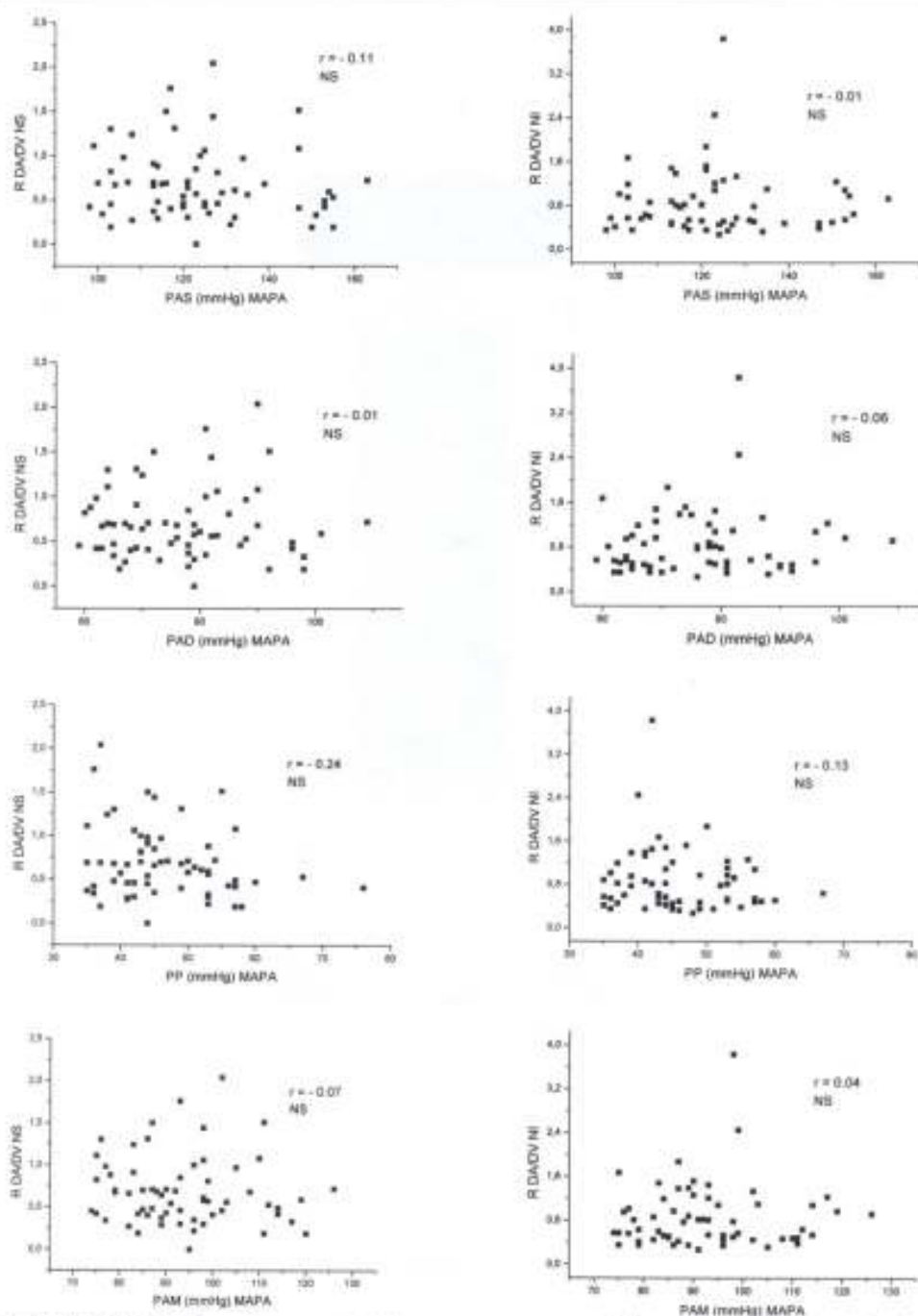


FIGURA IV.28. Gráficos de regressão linear entre as características microvasculares da retina (R DA/DV NS e R DA/DV NI) e as características hemodinâmicas (PAS, PAD, PP e PAM) medidas pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas. r , coeficiente de correlação de *Pearson*; NS, não significativo.

IV.4. INFLUÊNCIA DA IDADE SOBRE OS PARÂMETROS MICROVASCULARES**DA RETINA**

Finalizamos os resultados estudando conjuntamente a PAS (casual e MAPA) e a idade dos participantes da amostra que foram as variáveis que influenciaram no diâmetro da microvascularidade da retina. A TABELA IV.17 sumariza a correlação entre a PAS casual e medida pela MAPA e as características da microvascularidade da retina. A associação entre as características quantitativas microvascular da retina e a pressão arterial sistólica casual é muito semelhante à observada com a PAS medida pela MAPA. O diâmetro arteriolar nos quadrantes superiores apresentou correlação negativa e significativa com a PAS casual antes ($r = -0.37, P < 0.01$) e após ($r = -0.26, P < 0.05$) o ajuste para a idade. Correlação negativa também foi observada entre a razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nos quadrantes superiores e a PAS casual antes ($r = -0.38, P < 0.01$) e após ($r = -0.31, P < 0.01$) o ajuste para a idade. Estas correlações foram mantidas significantes entre o diâmetro arteriolar nos quadrantes superiores e a PAS medida pela MAPA antes ($r = -0.37, P < 0.01$) e após ($r = -0.29, P < 0.05$) o ajuste para a idade. A razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nos quadrantes superiores apresentou correlação negativa e significativa com a PAS (MAPA) antes ($r = -0.34, P < 0.01$) e após ($r = -0.27, P < 0.05$) o ajuste para a idade.

TABELA IV.17. Coeficiente de correlação (r) entre as características da microvascularidade da retina (DAQS, DAQI, DVQS, DVQI, R DA/DV QS, R DA/DV QI, NAQS, NAQI, NVQS e NVQI) e a pressão arterial sistólica (casual e MAPA), antes e após o ajuste para a idade.

Características	PAS (casual)	PAS (casual) ajustada para a idade	PAS (MAPA)	PAS (MAPA) ajustada para a idade
	r	r	r	r
DAQS	- 0.37**	- 0.26*	- 0.37**	- 0.29*
DAQI	- 0.14	- 0.10	- 0.11	- 0.04
DVQS	0.034	0.12	- 0.06	- 0.05
DVQI	- 0.07	- 0.03	- 0.002	0.04
R DA/DV QS	- 0.38**	- 0.31**	- 0.34**	- 0.27*
R DA/DV QI	- 0.08	- 0.05	- 0.11	- 0.07
NAQS	- 0.30**	- 0.19	- 0.29**	- 0.21
NAQI	- 0.12	- 0.08	- 0.05	- 0.001
NVQS	- 0.07	- 0.01	- 0.05	- 0.02
NVQI	- 0.24*	- 0.23*	- 0.15	- 0.13

PAS, pressão arterial sistólica; MAPA, monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas; DAQS, diâmetro arteriolar nos quadrantes superiores; DAQI, diâmetro arteriolar nos quadrantes inferiores; DVQS, diâmetro venular nos quadrantes superiores; DVQI, diâmetro venular nos quadrantes inferiores; R DA/DV QS, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nos quadrantes superiores; R DA/DV QI, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nos quadrantes inferiores; NAQS, número de arteríolas nos quadrantes superiores; NAQI, número de arteríolas nos quadrantes inferiores; NVQS, número de vênulas nos quadrantes superiores, NVQI, número de vênulas nos quadrantes inferiores. r: coeficiente de correlação de Pearson. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Da mesma forma que com a PAS, observamos correlação negativa e significativa entre o DAQS e a PAD casual ($r = - 0.24$) e com a PAD medida pela MAPA ($r = - 0.26$). A R DA/DV QS também apresentou correlação negativa e significativa com a PAD casual ($r = - 0.26$) e com a PAD medida pela MAPA ($r = - 0.25$), porém tais correlações com a PAD não mantiveram significância após o ajuste para a idade (TABELA IV.18).

TABELA IV.18. Coeficiente de correlação (r) entre as características da microvascularidade da retina (DAQS, DAQI, DVQS, DVQI, R DA/DV QS, R DA/DV QI, NAQS, NAQI, NVQS e NVQI) e a pressão arterial diastólica (casual e MAPA), antes e após o ajuste para a idade.

Características	PAD (casual)	PAD (casual) ajustada para a idade	PAD (MAPA)	PAD (MAPA) ajustada para a idade
	r	r	r	r
DAQS	- 0.24*	- 0.15	- 0.26*	- 0.21
DAQI	- 0.13	- 0.10	- 0.02	0.01
DVQS	0.05	0.11	- 0.01	0.02
DVQI	- 0.02	0.005	0.04	0.07
R DA/DV QS	- 0.26*	- 0.20	- 0.25*	- 0.20
R DA/DV QI	- 0.09	- 0.07	- 0.04	- 0.01
NAQS	- 0.19	- 0.11	- 0.21	- 0.15
NAQI	- 0.08	- 0.05	- 0.05	- 0.02
NVQS	- 0.12	- 0.08	- 0.14	- 0.12
NVQI	- 0.22	- 0.21	- 0.20	- 0.19

PAD, pressão arterial diastólica; MAPA, monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas; DAQS, diâmetro arteriolar nos quadrantes superiores; DAQI, diâmetro arteriolar nos quadrantes inferiores; DVQS, diâmetro venular nos quadrantes superiores; DVQI, diâmetro venular nos quadrantes inferiores; R DA/DV QS, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nos quadrantes superiores; R DA/DV QI, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nos quadrantes inferiores; NAQS, número de arteríolas nos quadrantes superiores; NAQI, número de arteríolas nos quadrantes inferiores; NVQS, número de vênulas nos quadrantes superiores; NVQI, número de vênulas nos quadrantes inferiores; r , coeficiente de correlação de *Pearson*.
* $P < 0.05$.

A TABELA IV.19 apresenta o coeficiente de correlação entre as características quantitativas da microcirculação da retina e a PP medida no ambulatório (casual) e pela MAPA antes e após o ajuste da idade. Fica caracterizado que o diâmetro arteriolar nos quadrantes superiores da retina é influenciado pela elevação da pressão de pulso independente da idade. O DAQS apresentou correlação negativa e significativa com a PP

casual antes ($r = -0.40$) e após ($r = -0.29$) o ajuste para a idade, e com a PP medida pela MAPA antes ($r = -0.36$) e após ($r = -0.27$) o ajuste para a idade. A R DA/DV retrata a mesma situação, ou seja, correlação significativa e inversa entre a R DA/DV QS e a PP independente da idade, reforçando nossos resultados. Observamos então correlação entre a R DA/DV QS e a PP casual antes ($r = -0.41$) e após ($r = -0.33$), e com a PP medida pela MAPA antes ($r = -0.32$) e após ($r = -0.25$) o ajuste para a idade.

TABELA IV.19. Coeficiente de correlação (r) entre as características da microvascularidade da retina (DAQS, DAQI, DVQS, DVQI, R DA/DV QS, R DA/DV QI, NAQS, NAQI, NVQS e NVQI) e a pressão de pulso (casual e MAPA), antes e após o ajuste para a idade.

Características	PP (casual)	PP (casual) ajustada para a idade	PP (MAPA)	PP (MAPA) ajustada para a idade
	r	r	r	r
DAQS	-0.40**	-0.29*	-0.36**	-0.27*
DAQI	-0.12	-0.06	-0.17	-0.11
DVQS	0.003	-0.09	-0.09	-0.04
DVQI	-0.09	-0.06	-0.06	-0.01
R DA/DV QS	-0.41**	-0.33**	-0.32**	-0.25*
R DA/DV QI	-0.05	-0.009	-0.15	-0.11
NAQS	-0.33**	-0.22	-0.29*	-0.19
NAQI	-0.12	-0.08	-0.02	0.02
NVQS	-0.003	0.06	0.09	0.13
NVQI	-0.19	-0.18	-0.01	-0.01

PP, pressão de pulso; MAPA, monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas; DAQS, diâmetro arteriolar nos quadrantes superiores; DAQI, diâmetro arteriolar nos quadrantes inferiores; DVQS, diâmetro venular nos quadrantes superiores; DVQI, diâmetro venular nos quadrantes inferiores; R DA/DV QS, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nos quadrantes superiores; R DA/DV QI, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nos quadrantes inferiores; NAQS, número de arteríolas nos quadrantes superiores; NAQI, número de arteríolas nos quadrantes inferiores; NVQS, número de vênulas nos quadrantes superiores; NVQI, número de vênulas nos quadrantes inferiores; r , coeficiente de correlação de Pearson. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Da mesma forma que a PAS, PAD e PP, a PAM apresentou correlação negativa e significativa com o DAQS e com a R DA/DV QS (TABELA IV.20). Assim podemos observar correlação significativa entre o DAQS e a PAM casual ($r = -0.31$) e com a PAM medida pela MAPA antes ($r = -0.35$) e após ($r = -0.27$) o ajuste para a idade. A R DA/DV QS apresentou correlação com a PAM casual antes ($r = -0.33$) e após ($r = -0.26$) o ajuste para idade e com a PAM medida pela MAPA antes ($r = -0.33$) e após ($r = -0.25$) o ajuste para a idade.

TABELA IV.20. Coeficiente de correlação (r) entre as características da microvascularidade da retina (DAQS, DAQI, DVQS, DVQI, R DA/DV QS, R DA/DV QI, NAQS, NAQI, NVQS e NVQI) e a pressão arterial média (casual e MAPA), antes e após o ajuste para a idade.

Características	PAM (casual)	PAM (casual) ajustada para a idade	PAM (MAPA)	PAM (MAPA) ajustada para a idade
	r	r	r	r
DAQS	-0.31**	-0.21	-0.35**	-0.27*
DAQI	-0.14	-0.10	-0.07	-0.009
DVQS	0.04	0.12	-0.04	0.01
DVQI	-0.04	-0.01	0.009	0.05
R DA/DV QS	-0.33**	-0.26*	-0.33**	-0.25*
R DA/DV QI	-0.09	-0.06	-0.07	-0.03
NAQS	-0.25*	-0.15	-0.28*	-0.19
NAQI	-0.10	-0.07	-0.06	-0.01
NVQS	-0.10	-0.06	-0.12	-0.09
NVQI	-0.23*	-0.22*	-0.19	-0.17

PAM, pressão arterial média; MAPA, monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas; DAQS, diâmetro arteriolar nos quadrantes superiores; DAQI, diâmetro arteriolar nos quadrantes inferiores; DVQS, diâmetro venular nos quadrantes superiores; DVQI, diâmetro venular nos quadrantes inferiores; R DA/DV QS, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nos quadrantes superiores; R DA/DV QI, razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular nos quadrantes inferiores; NAQS, número de arteríolas nos quadrantes superiores; NAQI, número de arteríolas nos quadrantes inferiores; NVQS, número de vénulas nos quadrantes superiores; NVQI, número de vénulas nos quadrantes inferiores; r , coeficiente de correlação de Pearson. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Para avaliar a influência destas duas variáveis (pressão arterial e idade) na microvascularidade da retina, foi realizada regressão linear sendo que a PAS justificou em 15% a redução da R DA/DV QS ($r^2 = 0.15$) e a idade foi responsável pela redução de 7% ($r^2 = 0.07$) da R DA/DV QS (dado não apresentado em tabela).

V. DISCUSSÃO

V. DISCUSSÃO

V.1. ANÁLISE QUANTITATIVA DO DIÂMETRO MICROVASCULAR DA RETINA NOS HIPERTENSOS

O resultado mais relevante no presente estudo foi à quantificação da microvascularidade da retina por um método digitalizado e semi-automatizado que revelou redução do diâmetro arteriolar, principalmente nos quadrantes superiores, associadas à elevação da pressão arterial. A avaliação qualitativa do fundo de olho nos hipertensos apresenta sérias limitações, pois, os sinais são subjetivos, a classificação de KWB da RH foi desenvolvida em hipertensos sem tratamento, em função dos tratamentos recentes os sinais mais graves da RH praticamente inexistem e ainda, os sinais qualitativos da RH podem aparecer em indivíduos sem HAS ou em outras doenças como DM, síndrome da imunodeficiência adquirida e doença da artéria carótida (Kagan et al., 1966; Wong et al., 2001). Como podemos observar, houve uma redução acentuada do diâmetro das arteríolas nos hipertensos comparado aos normotensos. O estreitamento arteriolar também pôde ser percebido por meio da R DA/DV, que revelou alterações restritas ao leito arteriolar. A correlação negativa do DAT e da R DA/DV com as características hemodinâmicas sugerem que a redução do diâmetro arteriolar guarda estreita relação com o aumento da pressão arterial. O número de arteríolas foi menor nos hipertensos e a sua correlação negativa e significativa com os parâmetros hemodinâmicos refletiu também o estreitamento arteriolar. Isto ocorreu porque os vasos da retina que sofreram redução do seu diâmetro para um valor inferior a 30 μm , em função da elevação da pressão arterial, não foram quantificados. Os nossos resultados concordam com a literatura. Kagan e colaboradores (1967) propuseram uma metodologia que permitiu quantificar os vasos da retina a cerca de um raio do DO da margem do DO. Assim encontraram, por um método quantitativo bastante simples e rápido, associação entre a razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular dos vasos da retina e a HAS. Hubbard e colaboradores (1999) desenvolveram

um método semelhante ao método proposto por Kagan e colaboradores (1967), porém incorporou associou os princípios descritos por Parr (1974) e Parr e colaboradores (1974a; 1974b) em que são quantificados os diâmetros dos maiores ramos da artéria e da veia central da retina. Por fórmulas específicas estimaram o equivalente da artéria central da retina e da veia central da retina. Vários estudos mostram a associação entre o diâmetro microvascular da retina e a pressão arterial seguindo a metodologia proposta por Hubbard e colaboradores (1999). Wong e colaboradores (2002a) avaliaram 2.405 indivíduos com idade entre 69 - 97 anos e concluíram que as alterações quantitativas microvasculares da retina estavam associadas à elevação da pressão arterial em indivíduos idosos e que estas alterações microvasculares da retina refletiam a severidade da HAS. Em 2003, Wong e colaboradores (2003d) estudaram 2050 indivíduos de ambos os sexos, não diabéticos com idade entre 69 e 97 anos em 4 comunidades (*Allegheny, Pennsylvania; Forsyth, North Carolina; Sacramento, Califórnia e Washington, Maryland*) e observaram que o estreitamento arteriolar na retina foi mais freqüente nos hipertensos. No mesmo ano de 2003, Wong e colaboradores (2003a) estudaram a prevalência e os fatores de risco para a RH em 1860 Afro-americanos e 7874 brancos com idade entre 49 e 73 anos, e concluíram que a RH foi mais freqüente nos Afro-americanos e relacionou-se à severidade da hipertensão. Em outra pesquisa, Wong e colaboradores (2004d) estudaram 2451 indivíduos normotensos e observaram que o estreitamento microvascular definido de forma quantitativa estava associado a um maior risco de desenvolver HAS. No mesmo ano, Wong e colaboradores (2004b) estabeleceram em um estudo com 5628 indivíduos normotensos com idade entre 49 e 73 anos, que o menor diâmetro arteriolar da retina estava associado a novos casos de HAS. A investigação das alterações sistêmicas que apontam para a lesão dos órgãos-alvo da HAS reveste-se de grande importância, visto que a elevação tanto da PAS como da PAD estão associadas ao aumento do risco de mortalidade principalmente por doença da artéria coronária (Kanel et al., 1971).

Com a metodologia quantitativa e digitalizada observamos que o DAT e a R DA/DV apresentaram correlação negativa e significativa com a PP e a PAM obtidas a partir da medida casual da pressão arterial. Nossos dados corroboram com a literatura. Hubbard e colaboradores (1999) observaram em 11.114 participantes com idade entre 48 - 73 anos, que as alterações quantitativas da microvascularidade da retina estavam associadas à elevação da PAM. Sharret e colaboradores (1999) evidenciaram em um estudo com 9.300 indivíduos não-diabéticos que o diâmetro arteriolar estreitado estava associado à elevação da PAM, tanto em mulheres como em homens, com ou sem tratamento anti-hipertensivo. Wong e colaboradores (2003b) observaram em 4926 indivíduos com idade entre 43 - 84 anos, associação entre o estreitamento do diâmetro arteriolar e a elevação da PAM. Leung e colaboradores (2003b) observaram em um estudo com 3.654 indivíduos que o diâmetro arteriolar e venular reduziu com a elevação da PAM independente da idade, sexo e fumo. A PP e a PAM representam os componentes pulsátil e constante da pressão arterial, respectivamente (Darne et al., 1989). A PP é determinada pela ejeção do ventrículo esquerdo, complacência das grandes artérias e pelo momento e intensidade da onda de reflexão a partir da microcirculação. A PAM é determinada pelo débito cardíaco e resistência vascular (microcirculação) periférica (Struikjer Boudier et al., 2003). A repercussão desta associação entre as alterações quantitativas microvasculares da retina e os parâmetros hemodinâmicos são de grande importância, visto que a elevação da PP e a PAM estão associadas ao maior risco de morbidade e mortalidade (Dyer et al., 1981; Madhavan et al., 1994; Benetos et al., 1997).

Em nossos resultados as médias dos valores do hemograma, hematócrito e da contagem dos eritrócitos não foram diferentes entre os dois grupos estudados. Não interferindo nas relações observadas entre os parâmetros hemodinâmicos e microvasculares da retina. Estes fatores podem interferir na metodologia uma vez que na quantificação da microvascularidade da retina é levada

em consideração a estimativa da dimensão da coluna de células vermelhas do sangue no centro dos vasos da retina (Hayreh, 1989a; Behrendt, 1990). Não encontramos na literatura outros trabalhos que enfocassem este tema para desenvolvermos uma discussão mais aprofundada.

A busca por um método quantitativo que mostre o envolvimento do globo ocular como órgão-alvo da elevação da pressão arterial (Thien & Lenders, 1995) nos deixa mais próximos de prevenir enfermidades associadas a HAS como catarata (Leske et al., 1999) e degeneração macular relacionada à idade (DMRI) (Hyman et al., 2000), além de ter importantes implicações, pois, a presença da RH está associada à mortalidade e à doença vascular cerebral (Wong et al., 2003a), e servir como um critério para iniciar tratamento anti-hipertensivo em alguns casos específicos (Ramsay et al., 1999; SBC, 2004).

Observamos também relação dos parâmetros quantitativos arteriulares da retina (DAT e R DA/DV) com os parâmetros hemodinâmicos medidos pela monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas. A MAPA para fins diagnósticos tem, na identificação da hipertensão do avental branco e da normotensão do avental branco, sua mais consistente e inquestionável utilidade (Nobre et al., 2004). As medidas da pressão arterial verificadas pela MAPA apresentam melhor correlação com a lesão de órgãos-alvo da HAS em relação a medida casual da pressão arterial (JNC 7, 2003). Nossos dados concorrem com a literatura que mostra relação dos parâmetros hemodinâmicos da MAPA com a lesão de órgãos-alvo da HAS: Parati e colaboradores (1987) estudaram 182 hipertensos não tratados e observaram relação entre a pressão arterial média verificada pela MAPA e a lesão de órgãos-alvo da HAS. Tseng e colaboradores (1994) concluíram em um estudo com 290 pacientes que a medida da pressão arterial pela MAPA revelou uma relação estreita entre a lesão de órgãos-alvo da HAS (hipertrofia ventricular esquerda, proteinúria e RH); sob círculos concêntricos, porém com diâmetros diferentes daqueles propostos por Kagan e colaboradores (1967), Stanton e colaboradores

(1995a) estudaram o padrão microvascular da retina de forma quantitativa de 79 hipertensos e observaram correlação negativa do diâmetro arteriolar e da $R_{DA/DV}$ com a PAS e PAD. Diferente dos resultados relatados até o momento, Houben e colaboradores (1995) estudaram o padrão quantitativo microvascular da retina em 10 indivíduos com hipertensão essencial, nove com hipertensão renovascular e oito controles e observaram correlação positiva entre o diâmetro venular da retina e a pressão arterial média noturna verificada pela MAPA.

V.2. ANÁLISE QUANTITATIVA DO DIÂMETRO MICROVASCULAR POR QUADRANTE DA RETINA NOS HIPERTENSOS

Outro aspecto relevante encontrado por meio da quantificação digitalizada foi à redução do diâmetro arteriolar mais evidente nos quadrantes temporal e nasal superiores da retina nos hipertensos. A correlação negativa e significativa do diâmetro arteriolar com os parâmetros hemodinâmicos no nosso estudo sugere relação causal entre a elevação da pressão arterial e a redução do diâmetro arteriolar da retina. Estudos mostram que o diâmetro microvascular (Schwartz et al., 2000) e fluxo sanguíneo (Grunwald et al., 1992) nos diversos quadrantes da retina tende a ser iguais em indivíduos normais. Chung e colaboradores (1999) analisaram o fluxo vascular na retina de 14 jovens saudáveis e observaram que os vasos da retina temporal inferior, em relação aos vasos da retina temporal superior, são menos responsivos a estímulo vasodilatador promovido pelo dióxido de carbono (CO_2) e mais responsivos a estímulo vasoconstritor promovido pelo oxigênio (O_2). Rassam e colaboradores (1996) observaram que o fluxo sanguíneo na retina temporal é maior que na retina nasal de indivíduos normais. Kagan e colaboradores (1967) observaram redução da $DATS$ e da $R_{DA/DV}$ TS nos hipertensos em relação aos normotensos, semelhante aos resultados do nosso estudo. A resposta dos vasos da retina à oferta

de O_2 e CO_2 foi diferente em 6 hipertensos comparado a 6 normotensos (Chapman et al., 2000). A vasoconstrição em resposta a oferta de O_2 foi menor e a vasodilatação em resposta a oferta de CO_2 foi abolida nos hipertensos. A alteração quantitativa marcante neste quadrante da retina talvez justifique a maior incidência da oclusão de ramo venoso em indivíduos hipertensos no quadrante temporal superior (Dias et al., 1994). Algumas características da anatomia do globo ocular poderiam justificar as diferenças regionais do padrão microvascular da retina frente à elevação da pressão arterial observadas em nosso estudo: (1) a artéria central da retina ao perfurar a lâmina crivosa do disco óptico divide-se em um ramo superior e outro inferior e assim teríamos vasos com as mesmas características estruturais nos diversos quadrantes da retina e (2) a região da mácula onde predominam os cones, que são os receptores responsáveis pela visão precisa e de cor, localiza-se ligeiramente deslocada para o quadrante temporal inferior (Matas, 1977). Os diversos estudos que quantificam a microvascularidade da retina em hipertensos não levam em consideração os quadrantes da retina. Outros estudos serão necessários para elucidar tais resultados.

A redução do diâmetro microvascular da retina que acompanha a HAS reflete as alterações da parede do vaso que podem ser funcionais por redução de fatores relaxantes derivados do endotélio, em especial o óxido nítrico (Panza et al., 1994; Funk, 1997) e ou estruturais como o espessamento da camada média da parede do vaso (Mulvany et al., 1978; Mulvany & Aalkjaer, 1990) provavelmente decorrente da hiperplasia muscular e degeneração hialina presentes na parede dos vasos observadas em hipertensos (Ashton, 1972; Matas, 1977), tanto que a resposta vasoconstritora das arteríolas da retina a oferta de O_2 (Ramalho & Dollery, 1968; Chapman et al., 2000) e a resposta vasodilatadora a oferta de CO_2 foram reduzidas nos hipertensos (Chapman et al., 2000).

V.3. ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERTENSÃO ARTERIAL E MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS E BIOQUÍMICAS

Os hipertensos do nosso estudo apresentaram maior valor do IMC, R C/Q, glicemia e triglicerídeos plasmáticos. Esta associação fundamenta-se na literatura visto que Gerald Reaven (1988) descreveu a associação entre HAS, DM, obesidade, aumento dos triglicerídeos plasmáticos e redução do HDL-Colesterol. Denominou esta associação de fatores de risco cardiovasculares de síndrome “X”. Para Reaven e colaboradores (1996) a resistência insulínica estaria envolvida na fisiopatologia desta síndrome em que há um maior risco de doença da artéria coronária. Os hipertensos, diabéticos e obesos apresentam freqüentemente distúrbios no metabolismo da glicose, insulina e das lipoproteínas. Assim a alta concentração de glicose nos hipertensos resultaria da resistência dos tecido a ação da insulina. A associação destes fatores de risco cardiovasculares já foi descrita em outros momentos com outras denominações: (1) síndrome metabólica, (2) síndrome plurimetabólica, (3) síndrome de resistência insulínica, (4) quarteto da morte, (5) *Dibesity* e (6) *The big 4* (Hansen, 1999). Outros fatores têm sido envolvidos na fisiopatologia desta síndrome é o caso da leptina (Zimmet et al., 1999) e processo inflamatório sistêmico (Das, 2002) em função dos diversos marcadores de processo inflamatório associados aos componentes desta síndrome. A associação entre a síndrome metabólica e a lesão do globo ocular é um tema controverso e desafiador, pois, Isomaa e colaboradores (2001) estudaram 85 pacientes com síndrome metabólica e 85 pacientes diabéticos tipo II que não preenchiam os critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica e observaram que a prevalência da retinopatia foi igual nos dois grupos. E somente a HAS foi um fator de risco independente para a retinopatia. Cuspidi e colaboradores (2004a) analisaram a lesão de órgãos-

alvo da pressão arterial em 135 pacientes com síndrome metabólica e 312 pacientes sem síndrome metabólica. Concluíram que a lesão de órgãos-alvo foi mais freqüente nos pacientes com síndrome metabólica. Neste estudo o globo ocular não foi investigado talvez em função da limitação em diagnosticar o envolvimento ocular observado em outro estudo do mesmo autor (Cuspidi et al., 2004b). Recentemente a síndrome metabólica foi associada ao envolvimento ocular de forma discreta. Wong e colaboradores (2004a) estudaram 11.265 indivíduos com idade entre 49 e 73 anos e observaram associação entre a síndrome metabólica e alterações quantitativas microvasculares da retina. Neste estudo os autores apresentaram seus resultados em percentuais de variação do diâmetro arteriolar e venular da retina e não em forma de razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular como habitualmente apresentado em outros estudos. Wong e colaboradores (2002a) observaram em 2405 participantes (entre eles diabéticos e hipertensos) o enfraquecimento da associação entre a pressão arterial e as alterações microvasculares da retina. Segundo os pesquisadores, a justificativa seria o efeito do DM e da glicose sobre a fisiologia e anatomia da microcirculação da retina mascarando esta associação entre a elevação da pressão arterial e a redução do diâmetro arteriolar da retina. Também observamos recentemente neste serviço associação positiva e significativa da a glicemia plasmática e a duração do DM com o diâmetro venular e arteriolar da retina (Silva, 2005). O controle do peso, a atividade física, parar o hábito de fumar e dieta saudável são as estratégias não medicamentosas propostas no tratamento da síndrome metabólica. Quando necessário são associados os medicamentos específicos para os diversos componentes da síndrome (Abate, 2000; Nambi, 2002).

V.4. EFEITO DA PRESSÃO ARTERIAL E DA IDADE NO DIÂMETRO MICROVASCULAR DA RETINA

Evidenciamos em nosso estudo que a idade dos participantes da amostra correlacionou-se com o DAT e a R DA/DV. Por este motivo, ajustamos a idade e observamos que a correlação da PAS (casual e MAPA) com o DAQS e a R DA/DV QS mantiveram-se independente da idade. Após a análise de regressão linear observamos que a pressão arterial justificou em 16% a redução do diâmetro arteriolar e a idade, redução do diâmetro arteriolar na ordem de 7 %. A influência da idade sobre o padrão microvascular da retina já foi revelada em outros estudos e sabidamente dificulta a análise qualitativa do fundo de olho, conseqüentemente o diagnóstico da RH. Isto porque com o avançar da idade surgem alterações no fundo de olho semelhantes às aquelas encontradas nos hipertensos (Gelfand, 1979; Hayreh, 1989b). Além de comprometer a avaliação qualitativa, o avançar da idade reduz o diâmetro das arteríolas e das vênulas da retina. A cada década após os 79 anos as arteríolas diminuem 4.8 μm , as vênulas reduzem 4.1 μm e a razão diâmetro arteriolar / diâmetro venular reduz 0.1, respectivamente (Leung et al., 2003b). Entre 43 e 54 anos o aumento de 10 mmHg da pressão arterial reduz o diâmetro arteriolar em 7.0 μm e entre 75 e 84 anos o aumento de 10 mmHg na pressão arterial reduz o diâmetro arteriolar em 2.5 μm . Este enfraquecimento da associação entre a diâmetro arteriolar da retina e a pressão arterial em idosos, provavelmente reflita maior esclerose das arteríolas da retina e impede que a severidade do estreitamento acompanhe a elevação da pressão arterial como observado em indivíduos mais jovens (Wong et al., 2003b).

V.5. IMPORTÂNCIA DA METODOLOGIA QUANTITATIVA DIGITALIZADA E SEMI-AUTOMATIZADA

Em função das alterações microvasculares da retina associadas a HAS encontrados em nosso estudo e de outros estudos da literatura (Stanton et al., 1995a; Stanton et al., 1995b; Hubbard et al., 1999; Wong et al., 2004d; Pose-Reino et al., 2005), torna-se inegável a investigação quantitativa da microvascularidade da retina em hipertensos. Some-se a isso que: (1) há dificuldade na interpretação da relação normal entre diâmetro das arteríolas e vênulas que estão lado-a-lado (Stoke & Torner, 1966); (2) a análise do fundo de olho de forma qualitativa gera erro por interpretação dos sinais de RH (Chasis, 1974; Dimmitt et al., 1989; Hayreh, 1989b; Fuchs et al., 1995; Cuspidi et al., 2001a; Cuspidi et al., 2004b); (3) os sinais que caracterizam a maior severidade da RH, como a presença de hemorragia intra-retiniana, dos exsudatos duro e algodonosos, são achados pouco freqüentes na RH o que leva os pesquisadores a agruparem estes sinais em uma única categoria com o intuito de melhorar a distribuição dos casos da amostra (Hofman et al., 1973; Zaniolo et al., 1994; Sharp et al., 1995; Pache et al., 2002); e (4) a classificação da RH de KWB confere um caráter errôneo de progressão da RH sugerindo maior severidade a HAS (Hayreh, 1989).

Com freqüência, o globo ocular é considerado uma câmara transparente (Leishman, 1957), uma janela natural (Ellemberg, 1979), cujas alterações vasculares permitem tirar conclusões relativas ao comprometimento dos vasos sangüíneos em outros órgãos ou sistemas orgânicos (Nover, 1981). Atualmente devemos analisar este conceito com reservas por dois motivos: (1) embora controversa, a literatura descreve que a artéria central da retina após atravessar a lâmina crivosa no disco óptico perde o suprimento de inervação do sistema nervoso autônomo

(Hayreh, 1989a) e (2) com isso os principais fatores reguladores do fluxo sanguíneo nos ramos da artéria central da retina são as necessidades metabólicas locais. Desta forma o globo ocular é o único local do corpo humano onde podem ser observadas as arteríolas (Coles 1994) diretamente de forma não invasiva, porém talvez seja impróprio (Heagerty & Izzard, 1995) considerar que as alterações vasculares da retina, mediante a elevação da pressão arterial, sejam obrigatoriamente as mesmas de outros leitos vasculares como o coração, o cérebro, os vasos e os rins.

A metodologia quantitativa digitalizada e semi-automatizada proporcionou a análise do padrão microvascular nos diversos quadrantes da retina, dado este pouco explorado nos hipertensos, mas que tem sido muito focado nos diabéticos (Falck & Laatikainen, 1995; Kristinsson et al., 1997) porque além de detectar um sinal precoce da microangiopatia diabética, permite retratar as alterações fisiopatológicas da microcirculação da retina (Pakola & Grunwald, 1993). Os métodos quantitativos para a análise da microvascularidade da retina provavelmente nos darão a oportunidade para: (1) fazer diagnóstico precoce da RH, (2) investigar o comportamento vascular da retina na HAS, (3) caracterizar o padrão quantitativo da microcirculação que pode servir como um indicador para a incidência de HAS, (4) definir a indicação e estratégia terapêutica com maior precisão, (5) investigar relações da HAS e outras enfermidades como o DM (Coles, 1944), a obesidade (Wong et al., 2003d), a dislipidemia (Dodson et al., 1981; Polak et al., 2001; Badhu et al., 2003) e a degeneração macular relacionada à idade (Wang et al., 2004). O estudo do padrão quantitativo microvascular da retina ajudará a esclarecer a fisiopatologia envolvida na HAS como, por exemplo, a resistência insulínica (Tunçkale et al., 2004).

V.6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Todos os participantes mantiveram seu tratamento anti-hipertensivo durante a coleta dos dados. Fato este que pode ter amenizado as diferenças entre médias nos grupos de hipertensos e normotensos, ou amenizado as correlações entre os parâmetros estudados. Uma forma de interferir contrária a esta limitação seria atribuir a média da pressão arterial dos hipertensos não controlados aos hipertensos controlados, como fez Wong e colaboradores (2004b) para analisar o diâmetro arteriolar da retina como risco de HAS. Entretanto as normas para estudo em seres humanos recomendam não suspender a medicação durante investigação científica.

A redução do diâmetro das arteríolas nos hipertensos deve ser interpretada com cautela por dois aspectos: (1) os vasos da retina variam de 15 a 130 μm (Bock, 1984) e (2) quantificamos o diâmetro dos vasos com diâmetro maior e igual a 30 μm em função da imprecisão dos seus limites. Este fato pode ter prejudicado a análise da relação entre a pressão arterial e a microvascularidade da retina, pois os vasos de menor diâmetro são os que mais sofrem com a elevação da pressão arterial (Dollery, 1969).

VI. CONCLUSÃO

VI. CONCLUSÃO

A metodologia quantitativa digitalizada e semi-automatizada empregada permitiu observar com maior precisão os efeitos da pressão arterial sobre a microcirculação da retina. O DAT e a R DA/DV nos quadrantes superiores da retina apresentaram correlação negativa e significativa com a elevação dos parâmetros hemodinâmicos (PAS, PAD, PP e PAM) mesmo após o ajuste da idade, o que caracterizou a redução do diâmetro arteriolar nos hipertensos. Desta forma a avaliação do padrão microvascular da retina por meio de um método quantitativo e computadorizado é um importante instrumento que gera substrato para caracterizar a lesão do globo ocular como órgão-alvo da HAS e ajudar a entender melhor seus aspectos fisiopatológicos. A avaliação da pressão arterial pela monitorização ambulatorial da pressão arterial permitiu classificar com maior precisão os pacientes hipertensos com níveis pressóricos controlados e não controlados. Os hipertensos não controlados apresentaram maior comprometimento microvascular da retina. Estes resultados sugerem efeito benéfico do tratamento medicamentoso na evolução da lesão deste órgão-alvo.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abate N (2000). Obesity and cardiovascular disease pathogenetic role of the metabolic syndrome and therapeutic implications. *J Diabetes Complications*, 14: 154-174.
- Aoki N. epidemiological evaluation of fundoscopic findings in cerebrovascular diseases. II. A multivariate analysis of fundoscopic findings. *Jpn Circ J*, 39: 271-282.
- Arnold JV, Gates JWC & Taylor KM (1993). Possible errors in the measurement of retinal lesions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34: 2576-2580.
- Ashton N (1972). The Eye in Malignant Hypertension. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 76: 17-40.
- Awan AM, Ojiambo HP & Ogada T (1974). Hypertensive retinopathy. *East Afr Med J*, 51: 304-320.
- Badhu B, Dulal S, Baral N, Lamsal M, Shrestha JK & Koirala S (2003). Serum level of low-density lipoprotein cholesterol in hypertensive retinopathy. *Southeast Asian J trop Med Public Health*, 34: 199-201.
- Becker RA (1990). Hypertension and arteriosclerosis. In: Tasman W, Jaeger EA (Editors), *Duane's Clinical Ophthalmology*. Harper & Row, Philadelphia.
- Behrendt T (1990). Ophthalmoscopic and the normal fundus. In: Tasman W & Jaeger EA. (Editors), *Duane's Clinical Ophthalmology*. Harper & Row Inc, Philadelphia.
- Benetos A, Safar M, Rudnicki A, Smulyan H, Richard J-L, Ducimetière P & guize L (1997). Pulse pressure. A predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population. *Hypertension*, 30: 1410-1415.
- Biesenbach G & Zazgornik J (1994). High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol*, 41: 211-218.
- Bihorac A, Tezcan H, Özener Ç, Oktay A & Akoglu E (2000). Association between salt sensitivity and target organ damage in essential hypertension. *AJH*, 13: 864-872.

- Birkenhäger WH & Leeuw PW (1992). Determining hypertensive end-organ damage in trials: a review of current methodologies and techniques. *J Cardiovasc Pharmacol*, 19(suppl 5):S43-50.
- Bock KD (1984). Regression of retinal vascular changes by antihypertensive therapy. *Hypertension* 6(SupplIII): III-158--III-162.
- Bracher D, Dozzi M & Lotmar (1979). Measurement of vessel width on fundus photographs. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 211: 35-48.
- Breckenridge A, Dollery CT & Parry EHO (1970). Prognosis of treated hypertension. *Q J Med*, 39: 411-429.
- Breslin DJ, Gifford RWJ, Fairbairn JF & Kearns TP (1966). Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA*, 195: 91-94.
- Brinckmann-Hansen O, Christensen CC & Myhre K (1990). The response of the light reflex of retinal vessels to reduced blood pressure in hypertensive patients. *Acta Ophthalmologica*, 68: 155-161.
- Brinckmann-Hansen O & Engvold O (1986). Microphotometry of the blood column and the light streak on retinal vessels in fundus photographs. *Acta Ophthalmologica*, 179: 9-19.
- Brinckmann-Hansen O & Myhre K (1989). Blood pressure, intraocular pressure, and retinal vessels after high altitude mountain exposure. *Aviat Space Environ Med*, 60(10 PT1): 970-976.
- Chapman N, Haimes G, Stanton AV, Thom SA & Hughes AD (2000). Acute effects of oxygen and carbon dioxide on retinal vascular network geometry in hypertensive and normotensive subjects. *Clin Sci*, 99: 483-488.
- Chapman N, Mohamudally, A, Cerutti A, Stanton A, Sayer AA, Cooper C, Barker D, Rauf A, Evans J, Wormald R, Sever P, Hughes A & Thom S (1997). Retinal vascular network architecture in low-birth-weight men. *J Hypertens*, 15: 1449-1453.
- Chapman N, Witt N, Gao X, Bharath AA, Stanton AV, Thom SA & Hughes AD (2001). Computer algorithms for the automated measurement of retinal arteriolar diameters. *Br J Ophthalmol*, 85: 74-79.

- Chasis H (1974). Appreciation of the Keith, Wagener, and Barker classification of hypertensive disease. *Am J med Sci*, 268: 347-351.
- Chung HS, Harris A, Halter PJ, Kagemann L, Roff EJ, Garzozi HJ, Hosking SL & Martin BJ (1999). Regional differences in retinal vascular reactivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 40: 2448-2453.
- Cockburn DM (1999). Diabetic retinopathy: classification, description and optometric management. *Clin Exp Optom*, 82: 59-73.
- Coles WH (1994). Hypertension and retinal vessels. *Heart Disease and Stroke*, 3: 304-308.
- Costa AG, Noal A & Tischler UM (1985). Estudo comparativo sobre retinopatia hipertensiva no Hospital Universitário de Santa Maria. *Saúde*, 11: 23-29.
- Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B et al (2001a). Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative fundoscopic examination? *Ital Heart J*, 2: 702-706.
- Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, Michev I, Salerno M, Magrini F & Zanchetti A (2001b). Target organ damage and non-dipping pattern defined by two session of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens*, 19: 1539-1545.
- Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Leonetti G, Magrini F & Zanchetti A (2004a). Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens*, 22: 1991-1998.
- Cuspidi C, Meani S, Maurizio S, Fusi V, Severgnini B, Valério C, Catini E, Espósito A, Magrini F & Zanchetti A (2004b). Retinal microvascular changes and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens*, 22: 2095-2102.
- Çakmakçı S, Kadayifçılar S, Aydın P & Bilgin N (1998). Dramatic regression of hypertensive retinopathy following renal transplantation: A case report. *Transplant Proc*, 30: 788-789.
- Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L (1989). Pulsatile versus steady component of blood pressure: A cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension*, 13: 392-400.

Das UN (2002). Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med*, 227: 989-997.

Davis BA, Crook JE, Vestal RE & Oates JA (1979). Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med*, 301: 1273-1276.

De Leonardis V, Becucci A, De Scalzi M & Cinelli P (1992). Low incidence of cardiac hypertrophy in essential hypertensives with no retinal changes. *Int J Cardiol*, 35: 95-99.

Dias JFP (1994). Retinopatia hipertensiva. In: Dias JFP, Ribeiro-Gonçalves E, Barsante C (Editors), *Diabetes e Hipertensão Arterial*. Cultura Médica, Rio de Janeiro.

Dimmitt SB, Eames SM, Gosling P, West JNW, Gibson JM & Littler WA (1989). Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet*, 1103-1105.

Dodson PM, Galton DJ & Winder AF (1981). Retinal vascular abnormalities in the hyperlipidaemias. *Trans Ophthalmol Soc*, 101: 17-21.

Dollery CT (1969). The retinal circulation in hypertension and diabetes. *Sci Basis Med Annu Rev* :42-59.

Dyer AR, Atamler J, shekelle RB, Schoenberger JA, Stamler R, Shekelle S, Collette P, Berkson DM, Paul O, Lepper MH & Lindberg HA (1982). Pulse pressure – III. Prognostic significance in four Chicago Epidemiologic studies. *J Chron Dis*, 35: 283-294.

Eaton AM & Hatchell DL (1988). Measurement of retinal blood vessel width using computadorized image analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 29: 1258-1264.

Ellenberger CJ (1979). Ischemic optic neuropathy as a possible early complication of vascular hypertension. *Am J Ophthalmol*, 88: 1045-1051.

Falck A & Laatikainen L (1995). Retinal vasodilation and hyperglycaemia in diabetic children and adolescents. *Acta Ophthalmol Scand*, 73: 119-124.

- Friedman E, Smith TR, Kuwabara T & Beyer CCK (1964). Choroidal vascular patterns in hypertension. *Arch Ophthalmol*, 71: 842-850.
- Funk RHW (1997). Blood supply of the retina. *Ophthalmic Res*, 29: 320-325. 0133
- Fuchs FD, Maestri MK, Bredemeier M, Cardozo SEC, Moreira FC, Wainstein MV, Moreira WD & Moreira LB (1995). Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *J Hum Hypertens*, 9: 547-551.
- Garner A & Ashton N (1979). Pathogenesis of hypertensive retinopathy: a review. *J R Soc Med*, 72: 362-365.
- Garner A, Ashton N, Tripathi R, Kohner EM, Bulpitt CJ & Dollery CT (1975). Pathogenesis of hypertensive retinopathy: An experimental study in the monkey. *Br J Ophthalmol*, 59: 3-43.
- Gelfand M (1979). Hypertensive retinopathy: a suggested modified classification. *The Cent Afr J Med*, 25: 110-111.
- Gillum RF & Hyattsville (1991). Retinal arteriolar findings and coronary heart disease. *Am Heart J*, 122: 262-263.
- Groop L (2000). Genetics of the metabolic syndrome. *Br J Nutr*, 83(Suppl1): S39-S48.
- Grunwald JE, Riva CE, Baine J & Brucker AJ (1992). Total retinal volumetric blood flow rate in diabetic patients with poor glycemic control. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33: 356-363.
- Hall JK, Andrews AP, Walker R & Piltz-Seymour JR (2001). Association of retinal vessel caliber and visual field defects in glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 132: 855-859.
- Hansen BC (1999). The metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sci*, 892:1-24.
- Harnish A & Pearce ML (1973). Evolution of hypertensive retinal vascular disease: correlation between clinical and postmortem observations. In Harnish A & Pearce ML (Editors), *Medicine*. The Williams & Wilkins Company, Baltimore.

- Hayreh SS (1989a). Hypertensive retinopathy: introduction. *Ophthalmologica*, 198: 173-177.
- Hayreh SS (1989b). Classification of hypertensive fundus changes and their order of appearance. *Ophthalmologica*, 198: 247-260.
- Hayreh SS, Servais GE & Viridi PS (1985a). Fundus lesions in malignant hypertension: IV. Focal intraretinal periarteriolar transudates. *Ophthalmology*, 92: 60-73.
- Hayreh SS, Servais GE & Viridi PS (1986a). Fundus lesion in malignant hypertension: V. Hypertensive optic neuropathy. *Ophthalmology*, 93: 74-87.
- Hayreh SS, Servais GE & Viridi PS (1986b). Fundus lesions in malignant hypertension: VI. Hypertensive choroidopathy. *Ophthalmology*, 93: 1383-1400.
- Hayreh SS, Servais GE & Viridi PS (1989a). Retinal arteriolar changes in malignant arterial hypertension. *Ophthalmologica*, 198: 178-196.
- Hayreh SS, Servais GE & Viridi PS (1989b). Cotton-wool spots (inner retinal ischemic spots) in malignant arterial hypertension. *Ophthalmologica*, 198: 197-215.
- Hayreh SS, Servais GE, Viridi PS, Marcus ML, Rojas P & Woolson RF (1985b). Fundus lesions in malignant hypertension: III. Arterial blood pressure, biochemical, and fundus changes. *Ophthalmology*, 92: 45-59.
- Heagerty AM & Izzard AS (1995). Small-artery changes in hypertension. *J Hypertens*, 13: 1560-1565.
- Heidbreder E, Hüller U, Schäfer B & Heidland A (1987). Severe hypertensive retinopathy. *Am J Nephrol*, 7: 394-400.
- Hofman O, Komancová E, Kolar M, Reisenauer & Matousek V (1973). V. Significance of the differences in the prevalence of certain ophthalmoscopic findings between normotensive and hypertensive subjects. *Acta Universitatis Carolinae Medica*, 19: 635-650.
- Houben AJHM, Canoy MCW, Paling HA, Derhaag PJFM & Leeuw PW (1995). Quantitative analysis of retinal vascular changes in essential and renovascular hypertension. *J Hypertens*, 1995;13:1729-1733.

- Hubbard LD, Brothers RJ, King WN, Clegg LX, Klein R, Cooper LS et al (1999). Methods for evaluation of retinal microvascular abnormalities associated with hypertension/sclerosis in the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology*, 106:2269-80.
- Hurcomb PG, Wolffsohn JS & Napper GA (2001). Ocular signs of systemic hypertension: a review. *Ophthal Physiol Opt*, 21: 430-440.
- Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC & for the Age-related Degeneration Risk Factors Study Group (2000). Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*, 117: 351-358.
- Isomma B, Henricsson M, almgren P, Tuomi T, Taskinen M-R & Groop L (2001). The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia*, 44: 1148-1154.
- Jain IS, Nagpal KC & Wahi PL (1971). Correlation of retinal grounds with systemic signs of hypertension. *J Indian Med Assoc*, 61: 308-312.
- Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holmann I & Naumann GOH (1988a). Variability of the real dimensions of normal human optic discs. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 226: 332-336.
- Jonas JB, Gusek GC & Naumann GOH (1988b). Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 29: 1151-1158.
- Jonas JB & Naumann (1989). Parapapillary retinal vessel diameter in normal and glaucoma eyes. II. Correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 30: 1604-1611.
- Jonas JB & Papastathopoulos K (1995). Ophthalmoscopic Measurement of the optic disc. *Ophthalmology*, 102: 1102-1106.
- Kagan A, Aurell E, Dobree J, McKendrick C, Michaelson I, Shaper G & Sundarresan T (1966). A note on signs in the fundus oculi and arterial hypertension: conventional assessment and significance. *Bull World Health Organ*, 34: 955-960.
- Kagan A, Aurell E & Tibblin G (1967). Signs in the fundus oculi and arterial hypertension. *Bull World Health Organ*, 36: 231-241.
- Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ (1971). Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Cardiol*, 27: 335-346.

- Keith NM, Wagener HP & Barker NW (1939). Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci*, 197: 332-343.
- King LA, Stanton AV, Sever PS, Thom SA & Hughes AD (1996). Arteriolar length-diameter (L:D) ratio: a geometric parameter of the retinal vasculature diagnostic of hypertension. *J Hypertens*, 10: 417-418.
- Kishi S, Tso MOM & Hayreh SS (1985a). Fundus lesions in malignant hypertension: II. A pathologic study of experimental hypertensive optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*, 103: 1198-1206.
- Kishi S, Tso MOM & Hayreh SS (1985b). Fundus lesions in malignant hypertension: I. A pathologic study of experimental hypertensive choroidopathy. *Arch Ophthalmol*, 103: 1189-2297.
- Klein R, Klein BEK, Moss SE & Wang Q (1994). Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol*, 112: 92-98.
- Klein R, Klein BEK, Moss SE, Wong TY, Hubbard L, Cruickshanks KJ & Palta M (2004). The relation of retinal vessel caliber to the incidence and progression of diabetic retinopathy. XIX: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 122: 76-83.
- Klein R, Sharret AR, Klein BEK, Chambless LE, Cooper LS, Hubbard LD & Evans G (2000). Are retinal arteriolar abnormalities related to atherosclerosis? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20: 1644-1659.
- Knudtson MD, Klein BEK, Klein R, Wong TY, Hubbard LD, Lee KE, Mauer SM & Bulla CP (2004). Variation associated with measurement of retinal vessel diameters at different points in the pulse cycle. *Br J Ophthalmol*, 88: 57-61.
- Kohara K & Hiwada K (1995). End-organ damage in essential hypertension in the elderly. *J Hypertens*, 9: 717-721.
- Körber N, Jung F, Kiesewetter H, Wolf S, Prünke C & Reim M (1986). Microcirculation in the conjunctival capillaries of Healthy and hypertensive patients. *Klinische Wochenschrift*, 19: 953-955.
- Kristinsson JK, Gottfredsdóttir MS & Stefánsson E (1997). Retinal vessel dilatation and elongation precedes diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*, 81: 274-278.

- Kutschbach P, Wolf S, Sieveking M, Ittel TH, Schulte K & Reim M (1998). Retinal capillary density in patients with arterial hypertension: 2-year follow-up. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 236: 410-414.
- Lack A, Adolph W, Ralston W, Leiby G, Winsor T & Griffith G (1949). Biomicroscopy of conjunctival vessels in hypertension. *Am Heart J*, 38: 654-664.
- Ladipo GOA (1981). Hypertensive retinopathy in nigerians: a prospective clinical study of 350 cases. *Tropical and Geographical Medicine*, 33: 311-316.
- Lafaut BA, Vruse ASP & Stulting AA (1997). Fundus fluorescein angiography of patients with severe hypertensive nephropathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, 235: 749-754.
- Landau J & Davis E (1957). Capillary thinning and high capillary blood-pressure in hypertension. *Lancet*, 29: 1327-1330.
- Leavitt JA, Pruthi S & Morgenstern BZ (1997). Hypertensive retinopathy mimicking neuroretinitis in a twelve-year-old girl. *Surv Ophthalmol*, 41: 477-480.
- Leishman (1957). The eye in general vascular disease. Hypertension and arteriosclerosis. *Brit J Ophthalmol*, 41:641-701.
- Lenders JWM (1995). Hypertension and target organ damage. *Neth J Med*, 47: 141-144.
- Leske MC, Wu S-Y, Hennis A, Connell AM, Hyman L, Schachat A (1999). Diabetes , hypertension, and central obesity as cataract risk factors in a black population. The Barbados eye study. *Ophthalmology*, 106: 35-41.
- Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Hubbard LD, Klein R & Mitchell P (2003a). Computer-assisted retinal vessel measurement in an older population: correlation between right and left eyes. *Clin Experiment Ophthalmol*, 31: 326-330.
- Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, tan AG, Wong TY, Klein R, Hubbard LD & Mitchell P (2003b). Relationships between age, blood pressure, and retinal vessel diameters in an older population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44: 2900-2904.

- Lin J-M, Hsu K-L, Chiang F-T, Tseng C-D & Tseng Y-Z (1995). Influence of isolated diastolic hypertension identified by ambulatory blood pressure on target organ damage. *Int J Cardiol*, 48: 311-316.
- Lira RPC, Figueira Filho JC, Lira PC & Barbosa FAC (1996). Retinopatia na crise hipertensiva em pacientes atendidos na emergência do Hospital da Restauração. *Ann Fac Univ Fed Pernamb*, 41:55-58.
- Lira RPC, Selva AAP, Lira PC & Barbosa FAC (1997). Utilidade da oftalmologia na hipertensão arterial sistêmica aguda. *Arq Bras Oftal*, 6: 294-297.
- Lois N, Halfyard AS, Bird AC & Fitzke FW (2000). Quantitative evaluation of fundus autofluorescence imaged “in vivo” in eyes with retinal disease. *Br J Ophthalmol*, 84: 741-745.
- Lowenthal MN & Zimlichman R (1993). Resolution of hypertensive retinopathy despite persistent high diastolic pressure. *South Med J*, 86: 190-193.
- Lucena DRL & Siqueira RC (2000). Os dez mais frequentes diagnósticos angiofluoresceinográficos de um serviço de referência em retina e vítreo. *Ver Bras Oftal*, 59: 594-596.
- Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH (1994). Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension*, 23: 395-401.
- Maggio F, DeFrancesco TC, Atkins CE, Pizzirana S, Gilger C & Davidson MG (2000). *J Am Vet Med Assoc*, 217: 695-702.
- Martinez-Perez ME, Hugles AD, Stanton AV, Thom SA, Chapman N, Bharath AA & Parker KH (2002). Retinal vascular tree morphology: a semi-automatic quantification. *Ieee Trans Biomed Eng*, 49: 912-917.
- Matas BR (1977). The Optic fundus and hypertension. *Med Clin North Am*, 61: 547-564.
- Mcallister Jr RG (1981). Hypertensive crisis and myocardial infarction after fluorescein angiography. *South Med J*, 74: 508-509.
- Mcgregor E, Isles CG, Jay JL, Lever AF & Murray GD (1986). Retinal changes in malignant hypertension. *BMJ*, 292: 233-234.

- McMahon TT & Maino JH (1982). Hypertensive choroidopathy. *Optometry*, 53: 713-717.
- Michelson EL, Morganroth J, Nichols CW & MacVaugh H (1979). Retinal arteriolar changes as an indicator of coronary artery disease. *Arch Intern Med*, 139: 1139-1141.
- Mion Jr. D, Machado CA, Gomes MAM, Nobre F, Kohlmann Jr. O, Praxedes JN & Giorgi DMA (2005). IV Diretriz para uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial. *Arq Bras Cardiol*, 85(suppl II):1-18.
- Mulvany MJ & Aalkjær C (1990). Structure and function of small arteries. *Physiol Rev*, 70: 921-961.
- Mulvany MJ, Hansen PK & Aalkjær (1978). Direct evidence that the greater contractility of resistance vessels in spontaneously hypertensive rats is associated with a narrowed lumen, a thickened media, and an increased number of smooth muscle cell layers. *Circulation Research*, 43: 854-864.
- Murphy RP & Chew EY (1994). Hypertension [CD-ROM]. In: Laurel Craven (Editor). *Retina*.
- Nambi V, Hoogwerf BJ & Sprecher DL (2002). A truly deadly quartet: obesity, hypertension, hypertriglyceridemia, and hyperinsulinemia. *Cleve Clin J Med*, 69: 985-989.
- Newsom RSB, Sullivan PM, Rassam MB, Jagoe R & Kohner EM (1992). Retinal vessel measurement: comparison between observer and computer driven methods. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 230: 221-225.
- Nobre F, Coelho EB & Geleillete T (2004). *Monitorização ambulatorial da pressão arterial como método diagnóstico*. In: Mion D Jr, Oigman W & Nobre F (Editores), MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial. Atheneu, São Paulo.
- Nover A (1981). O fundo de olho. *Técnica de exploração e achados característicos*. 4º ed. Editora Manole Ltda.
- Pach J, Pennell DO & Romano PE (1989). Optic disc photogrammetry: magnification factors for eye position, centration, and ametropias, refractive and axial; and their application in the diagnosis of optic nerve hypoplasia. *Ann Ophthalmol*, 21:454-462.

- Pache M, Kube T, Wolf S & Kutschbach P (2002). Do angiographic data support a detailed classification of hypertensive fundus changes? *J Hum Hypertens*, 16: 405-410.
- Pakola SJ & Grunwald JE (1993). Effects of oxygen and carbon dioxide on human retinal circulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 34: 2866-2870.
- Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM & Quyyumi AA (1994). Impaired endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension: evidence that the abnormality is not at the muscarinic receptor level. *J Am Coll Cardiol*, 23: 1610-1616.
- Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D & Mancia G (1987). Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens*, 5:93-98.
- Parr JC (1974). Hypertensive generalised narrowing of retinal arteries. *Trans Ophthalmol Soc N Z*, 26: 55-60.
- Parr JC & Spears GFS (1974a). General caliper of the retinal arteries expressed as the equivalent width of the central retinal artery. *Am J Ophthalmol*, 77: 472-477.
- Parr JC & Spears GFS (1974b). Mathematic relationships between the width of a retinal artery and the widths of its branches. *Am J Ophthalmol*, 77: 478-483.
- Polak K, Schmetterer L, Luksch A, Gruber S, Polska E, Peterzell V, Bayerle-Eder M, Wolzt M, Krebs M & Roden M (2001). Free fatty acids/triglycerides increase ocular and subcutaneous blood flow. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 280: R56-R61.
- Pose-Reino A, Gomez-Ulla F, Hayik B, Rodriguez-Fernandez M, Carreira-Nouche MJ, Mosquera-Gonzalez A, Gonzalez-Penedo M & Gude F (2005). Computerized measurement of retinal blood vessel calibre: description, validation and use to determine the influence of ageing and hypertension. *J Hypertens*, 23: 843-850.
- Rader J, Feuer WJ & Anderson D (1994). Peripapillary vasoconstriction in the glaucomas and the anterior ischemic optic neuropathies. *Am J Ophthalmol*, 117: 72-80.

- Ramalho PS, & Dollery CT (1968). Hypertensive retinopathy. Caliber change in retinal blood vessels following blood-pressure reduction and inhalation of oxygen. *Circulation*, 37: 580-588.
- Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, MacGregor GA, Poston L, Potter JF, Poulter NR & Russel G (1999). British hypertension society guidelines for hypertension management 1999: Summary. *BMJ*, 319: 630-635.
- Rassam SMB, Patel V, Chen HC & Kohner EM (1996). Regional retinal blood flow and vascular autorregulation. *Eye* 10: 331-337.
- Reaven GM (1988). Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37:1595-1607.
- Reaven G, Lithell H & Landsberg L (1996). Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*, 334: 374-382.
- Remky A, Arend O, Beausencourt E, Elsner AE & Bertram B (1996). Retinale Gefäße vor und nach photokoagulation bei diabetischer retinopathie. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 209: 79-83.
- Rigo WF, Silva APB & Rauber TW (2002a). Identificação semi-automática do disco óptico, através do processamento de imagem, para uso na fundoscopia quantitativa. In: CBIS'2002 – VIII Congresso Brasileiro de Informática em saúde, Natal, RN.
- Rigo WF, Silva APB & Rauber TW (2002b). Semi-automatic identification of optic disc by image processing for quantitative funduscopy. In: SIBGRAPI'02, Brazilian symposium on computer graphics and image processing, Fortaleza, CE.
- Robinson F, Riva CE, Gunwald JE, Petring BL & Sinclair SH (1986). Retinal blood flow autoregulation in response to an acute increase in blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 27: 722-726.
- Rudnicka AR, Burk ROW, Edgar DF & Fitzke FW (1998). Magnification characteristics of fundus imaging systems. *Ophthalmology*, 105:21-2192.
- Schouten EG, Vandenbroucke JP, Heide-Wessel CVD & Heide RVD (1986). Retinopathy as an independent indicator of all-causes mortality. *Int J Epidemiol*, 15:234-6.

- Schwartz B, Harris A, Takamoto T, Kagemann L, Evans D & Chung HS (2000). Regional differences in optic disc and retinal circulation. *Acta Ophthalmol Scand*, 78: 627-631.
- Shakin EP & Lucier AC (1994). Hypertension [CD-ROM]. In: Laurel Craven (Editor). *Clinical Decision in Medical Retinal Disease*.
- Sharp PS, Chaturvedi N, Wormald R, Mckeigue PM, Mamot MG & Young SM (1995). Hypertensive retinopathy in afro-caribbeans and europeans: prevalence and risk factor relationships. *Hypertension*, 25: 1322-1325.
- Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD Brothers RJ, Nieto FJ, Pinsky JP & Klein R (1999). Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol*, 150: 263-270.
- Silva AVB (2005). Análise quantitativa da microvascularidade da retina em diabéticos e não diabéticos – ES[Vitória]. Dissertação de Mestrado.
- Scheie H. Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis (1953). *Arch Ophthalmol*, 49: 117-138.
- Shigematsu Y, Hamada M, Mukai M, Matsuoka H, Sumimoto T & Hiwada K (1995). Clinical evidence for an association between left ventricular geometric adaptation and extracardiac target organ damage in essential hypertension. *J Hypertens*, 13: 155-160.
- Shigematsu Y, Hamada M, Ohtsuka T, Hashida H, Ikeda S, Kuwara T, Hara Y, Kodama K & Hiwada K (1998). Left ventricular geometry as an independent predictor for extracardiac target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens*, 11: 1171-1177.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia (2004). IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*, 82 (suppl IV): 1-14.
- Stanton AV, Mullaney P, Mee F, O'Brien ET & O'Malley K (1995a). A method of quantifying retinal microvascular alterations associated with blood pressure and age. *J Hypertens*, 13: 41-48.

- Stanton AV, Wasan B, Cerutti A, Ford S, Marsh R, Sever PP, Thom SA & Hughes AD (1995b). Vascular network changes in the retina with age and hypertension. *J Hypertens*, 13: 1724-1728.
- Stoke NL (1975). Clinical assessment of the hypertensive fundus. *Trans Ophthalmol Soc*, 95: 463-471.
- Stoke NL & Turner RWD (1966). Normal retinal vascular pattern: arteriovenous ratio as a measure of arterial calibre. *Br J Ophthalmol*, 50: 21-40.
- Struijker Boudier HAJ, Cohuet GMS, Baumann M & Safar ME (2003). The heart, macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. *J Hypertens*, 21(suppl 3): S19-S23.
- Sugiyama T, Cshwartz B, Takamoto T & Azuma I (2000). Evaluation of the circulation in the retina, peripapillary choroid and optic disk in naormal-tension glaucoma. *Ophthalmic Research*, 32: 79-86.
- The Seventh Report of the Joint National committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – JNC 7 (2003). <http://www.infodoctor.org>.
- Tseng Y-Z, Tseng C-D, LoH-M, Chiang F-t & hsu K-L (1994). Characteristic abnormal findings of ambulatoriy blood pressure indicative of hypertensive target organ complications. *Eur Heart J*, 15: 1037-1043.
- Tso MOM & Jampol LM (1982). Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthamology*, 89: 1132-1145.
- Tunçkale A, Aran SN, Karpuz H & Dirican A (2004). Relationship between insulin resistance and end-organ damage in white coat hypertension. *AJH*, 17: 1011-1016.
- UK Prospective Diabetes Study Group (1988). Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*, 317: 703-712.
- Van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA & Polak BCP (2002). Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy. *Diabetes Care*, 25: 1320-1325.
- Vannas S & Raitta C (1968). Retinal circulation in high blood pressure. *Int Ophthalmol Clin*, 8:291-335.

- Veloso JCB, Ventura AG, Escarião PHG, Neto AQL & Dias S (2001). Angiofluoresceinografia em serviço de referência: frequência diagnóstica. *Na Fac Méd Univ Fed Pernamb*, 46: 45-47.
- Venecia G, Wallow I, Houser D & Wahlstrom M (1980). The Eye in accelerated hypertension: I. Elschnig's spots in nonhuman primates. *Arch Ophthalmol*, 98: 913-918.
- Vera TV, Juliá JMG, Romo MCC, Romero MAPJ & Salazar E (1988). Retinopatía hipertensiva en pacientes con coartación aórtica. *Arch Inst Cardiol Mex*, 58: 563-568.
- Wallace J (1970). Vessel measurements in diabetic fundi. *Proc Roy Soc Med*, 63: 16-19.
- Walsh JB (1982). Hypertensive retinopathy: description, classification, and prognosis. *Ophthalmology*, 89: 1127-1131.
- Wang JJ, Mitchell P, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY & Klein R. Retinal vessel wall signs and the 5 year incidence of age related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol*, 88: 104-109.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Durrington PN & Perry IJ (1998). Hypertension, serum insulin, obesity and the metabolic syndrome. *J Hum Hypertens*, 12: 735-741.
- Wolf S, Arend O, Schulte K, Ittel TH & Reim M (1994). Quantification of retinal capillary density and flow velocity in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 23: 464-467.
- Wong TY, Duncan BB, Golden SH, Klein R, Couper DJ, Klein BER, Hubbard LD, Sharret AR & Schmidt MI (2004a). Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the atherosclerosis risk in communities study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45: 2949-2954.
- Wong TY, Hubbard LD, Klein R, Marino EK, Kronmal R, Sharret AR, Siscovick DS, Burke G & Tielsch JM (2002a). Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the cardiovascular health study. *Br J Ophthalmol*, 86: 1007-1013.
- Wong TY, Klein R, Duncan BB, Nieto FJ, Klein BEK, Couper DJ, Hubbard LD & Sharret AR (2003a). Racial differences in the prevalence of hypertensive retinopathy. *Hypertension* 41: 1086-1091.

- Wong TY, Klein R, Klein BEK, Meuer SM & Hubbard LD (2003b). Retinal vessel diameters and their associations with age and blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 44: 4644-4650.
- Wong Ty, Klein R, Klein BEK, Tielsch JM, Hubbard L & Nieto FJ (2001). Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol*, 46: 59-80.
- Wong TY, Klein R, Nieto FJ, Klein BEK, Sharret AR, Meuer SM, Hubbard LD & Tielsch JM (2003c). Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality. A population-based case-control study. *Ophthalmology*, 110:933-940.
- Wong TY, Klein R, Sharret AR, Duncan BB, Couper DJ, Klein BEK, Hubbard LD & Nieto J (2004b). Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med*, 140: 248-255.
- Wong TY, Klein R, Sharret AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BEK & Hubbard LD (2002b). Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The atherosclerosis risk in communities study. *JAMA*, 287:1153-1159.
- Wong TY, Klein R, Sharret AR, Manolio TA, Hubbard LD, Marino EK, Kuller L, Burke G, Tracy RP, Polak JF, Gottdiener JS & Siscovick DS (2003d). The prevalence and risk factors of retinal microvascular abnormalities in older persons. The cardiovascular health study. *Ophthalmology*, 110: 658-666.
- Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BEK & Hubbard L (2003e). A prospective cohort study of retinal arteriolar narrowing and mortality. *Am J Epidemiol*, 159: 1598-1605.
- Wong TY, Knudtson MD, Klein R, Klein BEK, Meuer SM & Hubbard LD (2004c). Computer-assisted measurement of retinal vessel diameters in the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 111: 1183-1190.
- Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BEK & Hubbard LD (2004d). Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *BMJ*, 329: 329-339.
- World Health Organization (1989). Measuring obesity: classification and description of anthropometric data. Copenhagen: WHO, 1989. (Nutr UD, EUR/ICP/NUT 125).

- Yoshida A, Feke GT, Ogasawara H, Goger DG & McMeel JW (1996). Retinal hemodynamics in middle-aged normal subjects. *Ophthalmic Res*, 28: 343-350.
- Yoshimoto H & Maurata M (1976). Ultrastructural aspects of hyperpermeability of the retinal blood vessels of spontaneously hypertensive rats. *Jap J Ophthalmol*, 20: 497-513.
- Yu T, Mitchell P, Berry G, Li W & Wang JJ (1998). Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. *Arch Ophthalmol*, 116: 83-89.
- Zamir M & Medeiros JA (1982). Arterial branching in man e monkey. *J Gen Physiol*, 79: 353-360.
- Zamir M, Medeiros JA & Cunningham TK (1979). Arterial bifurcations in the human retina. *J Gen Physiol*, 74: 537-548.
- Zaniolo S, ramos ARB, Santos L, Moreira Jr. CA & Nazareno ER (1994). Avaliação da retinopatia hipertensiva em pacientes com hipertensão arterial sistêmica com controle clínico em centro de saúde de Curitiba. *Arq Bras Oftal*, 57: 170-174.
- Zimmet P, Boyko EJ, Collier GR & Courten M (1999). Etiology of the metabolic syndrome: potencial role of insulin resistance, leptin resistance, and other players. *Ann N Y Acad Sci*, 18: 25-44.

