

Gomes, L.F.C. et al.



## PESQUISA

**Repercussão funcional da disfunção endotelial venosa em hipertensos - correlação entre função endotelial e variáveis hemodinâmica**

*Functional reperfusion of venous endothelial dysfunction in hypertensive patients - correlation between endothelial function and hemodynamic variables*

*Repercussão funcional da disfunção endotelial venosa em pacientes hipertensos - correlação entre função endotelial e variáveis hemodinâmicas*

Luís Fernando Cunha Gomes<sup>1</sup>, Fernanda Marciano Consolim-Colombo<sup>2</sup>, Júlio César Ayres Filho<sup>3</sup>, Mateus Aguiar da Costa Lopes<sup>4</sup>

## RESUMO

Enquanto há inúmeros trabalhos evidenciando a participação do território arterial na fisiopatologia da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), pouco ainda se conhece da real participação do território venoso nessa doença. Neste protocolo foram avaliados 27 indivíduos do Grupo Controle (GC) e 31 pacientes do Grupo Hipertenso (GH). Curvas de pressão arterial (PA) foram obtidas de forma não invasiva com o Finometer®, durante 10 minutos de repouso na posição supina (basal) e durante 10 minutos em manobra de modulação de volume (Tilt test). Por meio da análise das curvas foram calculadas variáveis hemodinâmicas. Concluiu-se que, na população de hipertensos estudada, há uma coexistência entre disfunção endotelial venosa e menor complacência venosa, porém não ficou evidenciada a correlação entre a disfunção endotelial venosa, a capacitância venosa, a complacência venosa e as variáveis de padrão hemodinâmico. **Descritores:** Hipertensão. Endotélio vascular. Complacência (Medida de distensibilidade).

## ABSTRACT

While there are numerous studies evidencing the participation of arterial territory in the pathophysiology of Systemic Arterial Hypertension (SAH), little is known about the real participation of the venous territory in this disease. In this protocol, 27 individuals from the Control Group (CG) and 31 patients from the Hypertensive Group (GH) were evaluated. Blood pressure (BP) curves were obtained non-invasively with the Finometer®, during 10 minutes of rest in the supine position (basal) and during 10 minutes in a volume modulation (Tilt test) maneuver. Through the analysis of the curves, hemodynamic variables were calculated. It is concluded that, in the hypertensive population studied, there is a coexistence between venous endothelial dysfunction and lower venous compliance, but the correlation between venous endothelial dysfunction, venous capacitance, venous compliance and hemodynamic pattern variables was not evidenced. **Descriptors:** Hypertension. Vascular edema. Complacency (Measurement of distensibility).

## RESUMEN

Mientras hay innumerables trabajos evidenciando la participación del territorio arterial en la fisiopatología de la Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), poco aún se conoce de la real participación del territorio venoso en esa enfermedad. En este protocolo se evaluaron 27 individuos del Grupo Control (GC) y 31 pacientes del Grupo Hipertenso (GH). Las curvas de presión arterial (PA) se obtuvieron de forma no invasiva con Finometer® durante 10 minutos de reposo en la posición supina (basal) y durante 10 minutos en maniobra de modulación de volumen (Tilt test). Por medio del análisis de las curvas, se calcularon variables hemodinámicas. Se concluye que, en la población de hipertensos estudiada, existe una coexistencia entre disfunción endotelial venosa y menor complacencia venosa, pero no quedó evidenciada la correlación entre la disfunción endotelial venosa, la capacitancia venosa, la complacencia venosa y las variables de patrón hemodinámico. **Descriptores:** Hipertensión. Endotélico vascular. Complacencia (Medida de distensibilidad).

<sup>1</sup>Acadêmico do 8º período do curso de Bacharelado em Medicina da faculdade Facid Devry. <sup>2</sup> Doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Professora livre-docente junto ao departamento de cardio-pneumologia, disciplina de cardiologia, pela faculdade de medicina da universidade de são Paulo. <sup>3</sup>Doutor em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). <sup>4</sup>Acadêmico do 8º período do curso de Bacharelado em Medicina da faculdade Facid Devry.

Gomes, L.F.C. et al.

## INTRODUÇÃO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) representa uma entidade clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados da pressão arterial. São aceitos, como linha demarcatória que define HAS, os valores de PA sistólica (PAS) e PA diastólica (PAD)  $\geq 140$  e 90mmHg respectivamente em medidas de consultório (SBC, 2016).

Quanto à etiologia da HAS, pode-se classificá-la em primária (antigamente denominada essencial) e secundária, quando decorrente de alguma patologia prévia como: hiperaldosteronismo primário, feocromocitoma, hiperparatireoidismo, acromegalia, entre outras. A HAS de etiologia secundária é responsável por apenas 3 a 5% dos casos (SBC, 2016).

A origem da HAS primária ainda não está completamente elucidada e, provavelmente, não é devida a uma única causa. Dentre os possíveis fatores ambientais relacionados à HAS primária, podem ser citados: obesidade, consumo excessivo de sal (pelo menos em indivíduos sensíveis ao sal), estresse, idade, sedentarismo, baixo consumo de potássio entre outros (GINER et al., 2000).

Postula-se também que exista uma contribuição genética para a gênese da HAS, tanto primária, como secundária (IRIGOYEN et al., 2003).

Do ponto de vista hemodinâmico, nas fases iniciais da HAS, o achado do débito cardíaco (DC) elevado corresponde ao fator determinante do aumento dos valores da PA, em pelo menos, um terço dos pacientes. Todavia, quando a HAS já se encontra estabelecida, o aumento da resistência vascular periférica (RVP) passa a ser o fator hemodinâmico preponderante (IRIGOYEN et al., 2003).

Inicialmente, o aumento da RVP é ocasionado pela diminuição do calibre das arteríolas, consequente às alterações funcionais que promovem uma vasoconstrição ativa (aumento do tônus simpático, ativação do sistema renina angiotensina e menor biodisponibilidade de óxido nítrico - NO). Entretanto, os mesmos fatores envolvidos na vasoconstrição funcional são indutores de alterações na estrutura do vaso. Dessa forma, todo o sistema vascular desenvolve, em maior ou menor grau, remodelamento vascular, que nas grandes artérias é caracterizado pela hipertrofia do vaso (a relação espessura da parede/diâmetro do vaso é diminuída); e nas pequenas artérias, pelo remodelamento eutrófico (a relação espessura da parede/diâmetro do vaso é mantida). As alterações estruturais mantêm a resistência vascular elevada, de forma mais sustentada, gerando um ciclo vicioso negativo que sustenta os níveis elevados da PA (TEIXEIRA et al., 2014).

Enquanto se reconhece a importância do território arterial na HAS, pouco se sabe sobre o impacto do território venoso sobre a mesma. É possível demonstrar que existem alterações vasculares, tanto no território arterial, como no território venoso em animais hipertensos. Na década de 1980, já se chamou a atenção para a presença de uma elevada pressão venosa central (PVC) e um menor volume sanguíneo venoso total em pacientes hipertensos, sendo estes dados correlacionados com a presença de menor complacência no território venoso (HARVEY et al., 2016). Também foi demonstrada uma menor complacência venosa em indivíduos com HAS inicial e limítrofe e, até mesmo, em filhos de hipertensos. Mas, sem especificação dos mecanismos sendo sugerido que um maior tônus do sistema nervoso simpático poderia contribuir, de forma parcial, para tal alteração.

Após a década de 1980, utilizaram-se várias técnicas para avaliar a função endotelial em humanos em diferentes situações de risco para a ocorrência de doenças cardiovasculares (DCV)

Gomes, L.F.C. et al.

(TEIXEIRA et al., 2014). Atualmente, sabe-se que o endotélio tem a função de modulação do tônus vascular pelo controle das respostas vasoconstrictoras ou vasodilatadoras locais em resposta às alterações no fluxo sanguíneo e à ação de agentes vasoativos. O termo disfunção endotelial traduz um desequilíbrio na produção endotelial de substâncias que regulam sobretudo o tônus vascular (NEVES; OLIVEIRA, 2016). A disfunção endotelial tem sido associada com a presença de doença coronariana e também com diferentes fatores de risco cardiovasculares, tais como: HAS, envelhecimento, menopausa, tabagismo, diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, dislipidemia, dentre outros (SBC, 2016).

Estudos evidenciaram que tanto o endotélio arterial como o endotélio venoso podem ter, de forma muito semelhante, suas funções deterioradas frente aos mesmos fatores que predis põem a lesão vascular (NEVES; OLIVEIRA, 2016). De forma importante, o controle dos fatores de risco cardiovasculares, quer por meio da mudança do estilo de vida, com a realização periódica de atividade física regular, ou por meio de fármacos, pode melhorar a função endotelial dos territórios arterial e venoso (NEVES; OLIVEIRA, 2016).

Desta forma, os conceitos de “função” e “disfunção endotelial” podem ser usados para o território arterial e também ao território venoso, e as manifestações clínicas decorrentes das alterações da função endotelial dependerão do território onde são avaliadas.

Ainda que se reconheça a presença da disfunção venosa em várias condições clínicas, incluindo a HAS, são escassas as informações sobre o impacto funcional desta disfunção. Estudos experimentais sugeriram que células endoteliais de veias de pequeno calibre podem atuar sobre as arteríolas adjacentes, pela liberação de substâncias vasoativas de efeito local, que agem

modulando o tônus das arteríolas (RUBIRA et al., 2007).

Baseado nos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da HAS, pode-se formular a hipótese de que há associação entre disfunção endotelial venosa e complacência venosa, acarretando em um aumento do DC em repouso e durante a manobra de estresse postural em pacientes com HAS.

## METODOLOGIA

O protocolo constou de três fases, que foram realizadas no período matutino, em diferentes dias de avaliação, com intervalo máximo entre as avaliações de 3 semanas:

Fase 1: Avaliação hemodinâmica e da variabilidade da FC (VFC) e da variabilidade da PA (VPA), registradas no repouso (basal), e em resposta ao Tilt test;

Fase 2: Avaliação da capacitância e complacência venosa do antebraço pela técnica da pletismografia;

Fase 3: Avaliação da função endotelial venosa pela técnica de DHV.

Fase1: os voluntários realizaram o registro das variáveis hemodinâmicas na posição supina por um período de 20 minutos, sendo esta etapa considerada basal e, na sequência, a maca foi inclinada a 70° para avaliar a resposta ao *Tilt test* por um período de 10 minutos.

No dia anterior ao exame, o paciente era orientado a se abster de ingerir álcool, não realizar exercícios extenuantes, além de evitar alimentos que contivessem cafeína. No dia do exame, era checado se o paciente não se encontrava em jejum, se não tinha ingerido alimentos proibidos e era solicitado ao mesmo a ir ao banheiro para esvaziar a bexiga. Além disso, a PA do paciente era aferida nas posições sentada e deitada. Durante todo o exame, o paciente permanecia de olhos abertos e em silêncio. Não houve intervalo de tempo entre as fases basal e

Gomes, L.F.C. et al.

tilt

A monitorização da PA foi realizada de maneira contínua e não invasiva com monitor de pressão Finometer® por meio da técnica de fotopletismografia digital.

Conforme esta técnica, um manguito de pressão foi colocado circundando a falange média do terceiro quirodáctilo da mão esquerda.

Em cada exame, os dados antropométricos do paciente (gênero, idade, peso e altura) utilizados nos cálculos das variáveis hemodinâmicas foram registrados.

O sinal das curvas de PA foi arquivado no próprio equipamento e, simultaneamente, em dois outros computadores. No primeiro computador, as curvas de PA eram adquiridas pelo programa Finolink e tiveram suas análises feitas com o programa BeatScope, que calculou as variáveis a seguir discriminadas: PAS em milímetros de mercúrio (mmHg), PAD em mmHg, pressão arterial média (PAM) em mmHg, FC em batimentos por minuto (bpm), DC em litros/minuto (l/min), CI em l/min/m<sup>2</sup>, RVP em unidade arbitrária (U) e PRI em U/m<sup>2</sup>.

O segundo arquivo foi usado para realizar a posterior análise da VFC e da VPA. Neste sentido, a aquisição das curvas foi feita por meio de um sistema de aquisição de sinais biológicos denominado AT/CODAS, em uma frequência de amostragem de 1.000 Hertz (Hz).

Para avaliação da VCF e da VPA, cada batimento cardíaco foi identificado por meio da utilização de algoritmo no programa CODAS/DATAQ que, automaticamente, realizou a detecção dos intervalos de pulso do evento sistólico da onda do sinal de PA (WILKINSON; WEBB, 2002).

Após esta leitura, foi realizada uma verificação por inspeção visual, com o intuito de identificar e/ou corrigir alguma marcação não correta. Em seguida, foi gerada a série temporal de cada sinal a ser estudado, isto é, o intervalo de

pulso cardíaco (tacograma) e da PAS (diferença dos valores sistólicos momento a momento - sistograma) (WILKINSON; WEBB, 2002).

Quando necessário, era utilizada a interpolação linear da série tacograma e sistograma, para retirar as distorções indesejáveis. Os dados foram armazenados em arquivos em formato de texto e utilizados, posteriormente, em um programa de análise espectral, que detectou a frequência central, número e potência de cada.

A faixa de frequência de interesse para análise espectral em humanos encontra-se no intervalo que vai de 0 até 0,4 Hz, tanto para a FC como para a PA. Os componentes de alta frequência (HF) encontram-se na faixa de 0,15 a 0,4 Hz (modulação vagal), os de baixa frequência (LF) na faixa de 0,04 a 0,15 Hz (modulação simpática) e os de muito baixa frequência (VLF) com valores menores que 0,04 Hz; foi ainda realizada a razão entre duas delas (LF/HF) para se avaliar o balanço autonômico.

Os componentes da VFC no domínio da frequência foram analisados e apresentados em sua relação percentual (%); ou seja:

- $LF \% = \text{potência de LF} / (\text{potência LF+HF}) \times 100$
- $HF \% = \text{potência de HF} / (\text{potência LF+HF}) \times 100$
- $LF/HF = \text{relação LF} / \text{HF}$

A análise dos sinais foi realizada respeitando cada momento do protocolo (basal e Tilt), como descrito anteriormente. Para a análise, foram excluídos os 10 primeiros minutos de registro do período basal, a fim de se aguardar a estabilização do sinal, sendo analisado o período a seguir, correspondendo a 10 minutos de registro contínuo. Após a inclinação da maca, foi desprezado o tempo da inclinação (1 minuto) e analisados os 10 minutos seguintes de maneira contínua.

Fase 2: O uso da pletismografia com oclusão venosa foi descrito pela primeira vez em humanos há, aproximadamente, 100 anos.

Gomes, L.F.C. et al.

O princípio da técnica consiste na súbita oclusão venosa do braço, permanecendo o fluxo arterial inalterado, acarretando, pelo aumento linear do fluxo arterial sem escoamento do fluxo venoso, o aumento de volume no segmento. Para a avaliação da capacitância e complacência venosas, utilizou-se o método descrito na revisão de Wilkinson e cols, conforme é apresentado abaixo.

No protocolo, foi utilizado o sistema de pletismografia (Hokanson, Inc., Bellevue, WA, EUA) com sensor de estiramento (Mercury strain gauges) constituído por um tubo de silicone preenchido por mercúrio, que mantém contato com eletrodos de cobre nas extremidades.

A colocação do sensor no antebraço do indivíduo refletia as variações de volume que ocorriam na circunferência do membro por meio de mudanças de resistência elétrica registradas em seus circuitos de ponte, sendo as variações de volume de um segmento transformadas rapidamente em uma variação percentual do fluxo de sangue para a região (ml de sangue para o antebraço/100ml de tecido/min).

Na avaliação da capacitância e complacência venosas do membro superior, a circulação da mão foi ocluída com a insuflação de um manguito colocado no punho com pressão de 200 mmHg, portanto, superior à PAS, 1 minuto, antes da determinação do volume de fluxo e, posteriormente, era realizada a oclusão do retorno venoso (manguito de pressão do braço) com uma pressão de 10mmHg durante 3 minutos. A seguir, os dois manguitos eram desinsuflados. Após um intervalo de 10 minutos, o mesmo processo era repetido por três vezes, com pressões de 20, 30 e 40 mmHg.

Na situação de fluxo normal (sem oclusão), foi registrada uma linha contínua considerada como o padrão do volume basal do membro. Com a oclusão e consequente represamento de sangue, notou-se um incremento do volume do antebraço que atingiu um platô quando a pressão do

território venoso igualava-se à pressão de oclusão. No estado de “equilíbrio”, obviamente, o volume de entrada de sangue era o mesmo volume de saída.

Para a análise, calculou-se o incremento do volume para cada uma das pressões de oclusão, tomando por base a diferença de amplitude entre a linha basal e o platô obtido no tempo de observação, utilizando-se uma calibração inicial do sistema. O valor final de incremento foi assumido, como o volume máximo represado no compartimento para cada pressão: capacitância do sistema. A complacência foi definida pela diferença do volume estocado quando a veia era submetida a uma pressão de 40 mmHg (V4) pelo volume estocado quando a veia era submetida a uma pressão de 10 mmHg (V1) dividido pela variação de pressão de 30 mmHg. (complacência =  $V4 - V1 / 30$ ).

Fase 3: O método escolhido para a avaliação funcional endovenosa foi à técnica da complacência da veia do dorso da mão (DHV), na condição basal e durante a infusão de drogas vasoativas em uma veia do dorso da mão. Durante o exame, foram também monitorizadas a PAS e a FC de forma não invasiva.

Durante todo o procedimento, os participantes permaneceram na posição supina com o antebraço esquerdo em um suporte cômodo, com um ângulo de 30º em relação à horizontal. Uma agulha 23G (butterfly) foi inserida em uma veia do dorso da mão esquerda por uma enfermeira experiente e, em seguida, uma solução fisiológica (SF) a 0.9% era infundida por meio de uma bomba de infusão Harvard (Harvard Apparatus Inc. South Natick, Mass) durante 30 minutos a 0,3 ml/min para possibilitar a recuperação do tônus venoso local ao estado basal, após a vasoconstrição causada pela inserção da agulha. Um transdutor (LVDT, Shaevitz Engineering, Pennsauken, NJ) capaz de detectar pequenos deslocamentos lineares era colocado sobre a superfície dorsal da mão esquerda e afixado firmemente à pele.

Após esse intervalo de tempo, foram feitos dois ou três registros de curvas basais de dilatação

Gomes, L.F.C. et al.

venosa durante infusão de SF a 0,9%, obtidas por meio da oclusão do retorno venoso pela aplicação de 40 mmHg de pressão em manguito do braço. Uma diferença menor ou igual a 10% entre as curvas era necessária para se considerar os registros basais adequados.

Após infusão do SF a 0,9%, foram realizadas infusões de doses crescentes de fenilefrina, a cada 7 minutos, até obter-se uma dose de fenilefrina que se acarreta em uma constrição de 70% da veia em relação ao valor basal, estabelecendo uma linha de base para a avaliação da resposta vascular venosa. A esta dose de fenilefrina, deu-se a denominação de ED70. Após obtenção do ED70, foram preparadas seringas com uma solução composta de ED70, nas quais foram adicionadas a seis doses crescentes de acetilcolina, sendo estas infundidas por 3 minutos, da menor para a maior concentração de acetilcolina, com o intuito de avaliar a vasodilatação dependente do endotélio e se construir uma curva dose-resposta completa.

Respeitando um intervalo de 30 minutos do término da infusão da última acetilcolina, período este necessário para o desaparecimento de quaisquer efeitos daquela droga, foram infundidas soluções composta ED70 com duas ou três doses crescentes de nitroprussiato de sódio a cada 4 minutos, objetivando avaliar a resposta vasodilatadora independente do endotélio.

As seguintes doses foram utilizadas: Fenilefrina = 12-7917 ng/mL Cloridrato de fenilefrina (Winthrop lab, New York, USA). Acetilcolina = 1-12000 ng/mL (Sigma); ampolado na Divisão de Farmácia do Hospital das Clínicas da USP, São Paulo. Nitroprussiato de Sódio: 1562.5 a 6250 ng/mL (Biolab Sanus Farmacêutica Ltda, Brasil).

A comparação entre os Grupos (GC vs GH) foi feita baseada na resposta vasodilatadora máxima à ação da acetilcolina, também chamada de efeito máximo (Emax).

As variáveis classificatórias foram

apresentadas em tabelas contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre estas variáveis foi avaliada com o teste Qui-quadrado<sup>77</sup>.

O teste para normalidade utilizado foi o de Kolmogorov-Smirnov<sup>77</sup>.

As variáveis quantitativas, com distribuição normal, foram apresentadas descritivamente em tabelas, contendo média, desvio-padrão. As médias foram comparadas com o teste t-Student. O correspondente teste não paramétrico utilizado foi Mann-Whitney.

As médias das variáveis, mensuradas em mais de uma condição, foram avaliadas com análise de variância para medidas repetidas, nas quais as três hipóteses básicas foram testadas:

H01: Os perfis de médias são paralelos, ou seja, o comportamento dos grupos é igual ao longo das condições de avaliação (posição);

H02: Os perfis de médias são coincidentes, ou seja, não existe diferença de médias entre os grupos;

H03: Não há efeito de condição de avaliação, ou seja, os perfis são paralelos ao eixo das abscissas.

As variáveis que não apresentaram distribuição normal foram comparadas com testes não paramétricos: Mann-Whitney e sinais de Wilcoxon.

Os coeficientes de correlação de Spearman foram calculados, e os valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes.

## RESULTADO E DISCUSSÃO DOS DADOS

Inicialmente, foram avaliados e incluídos no projeto 58 indivíduos, divididos em dois grupos denominados: GC e GH. O GC foi formado por 27 indivíduos e o GH, por 31 pacientes. Conforme pareamento entre os grupos demonstrado nos dados da Tabela 2, não houve diferenças estatísticas entre os Grupos, em relação à idade e às variáveis antropométricas. Como era esperado, tanto a PAS

Gomes, L.F.C. et al.

como a PAD aferidas no consultório, foram diferentes ( $p < 0,05$ ) entre os Grupos. (Tabela 1).

**Tabela 1 - Variáveis antropométricas gerais dos Grupos Controle e Hipertenso**

<b>Grupos</b>	<b>GC (n=27)</b>	<b>GH (n=31)</b>
Idade (anos)	36,8±9,2	38,2±10,5
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,6±4,6	26,1±3,1
Gênero	14 ♀ 13 ♂	16 ♀ 15 ♂
PAS (mmHg)	111,5±1,5	142,3±1,1*
PAD (mmHg)	73,0±1,0	88,0±3,0*

Índice de massa corporal (IMC); ♂ = sexo masculino. ♀ = sexo feminino; pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD).  
 média ± desvio-padrão  
 \*  $p < 0.05$  (GC vs GH) |

dos exames bioquímicos dos participantes do protocolo está apresentado nos dados da Tabela 2.

**Tabela 2 - Análises bioquímicas e metabólicas dos Grupos Controle e Hipertenso**

<b>Grupos</b>	<b>GC (n=27)</b>	<b>GH (n=31)</b>
Col (ml/dL)	164,2±3,8	160,8±2,4
HDL-Col (ml/dL)	47,6±1,4	49,5±2,1
LDL-Col (ml/dL)	92,2±5,1	88,3±2,7
Glicose (ml/dL)	88,2±0,9	90,7±1,7
TGL (ml/dL)	120,1±3,9	120,4±5,4
Uréia (ml/dL)	33,6±1,2	35,8±1,9
Creatinina (ml/dL) <sup>▫</sup>	0,8 (0,4-1,1)	0,9 (0,6-1,2)
T <sub>4</sub> Livre (ng/dL) <sup>▫</sup>	1,9 (0,8-1,5)	1,0 (0,8-1,6)
TSH (µg/ml) <sup>▫</sup>	2,8 (0,6-5,1)	2,6 (0,7-4,8)

Colesterol total (Col); lipoproteína de alta densidade (HDL Col); lipoproteína de baixa densidade (LDL Col); triglicérides (TGL); tiroxina livre (T<sub>4</sub> Livre); Hormônio Tireoestimulante (TSH). média ± desvio padrão mediana (1<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup> quartis). Não houve diferença entre os Grupos (GC e GH) em nenhuma das variáveis (colesterol total, LDL-Col, HDL-Col, triglicérides, uréia, creatinina, T<sub>4</sub> livre, TSH e glicose). Fonte: pesquisa direta.

Deve-se ressaltar que, dos 58 participantes iniciais do estudo, 37 (17 do GC e 20 do GH) realizaram todas as fases. Isto ocorreu pelos seguintes motivos: 4 indivíduos do GC e 4 do GH

mudaram de endereço, 2 indivíduos do GC desistiram de continuar no protocolo, 4 indivíduos do GC e 2 do GH não conseguiram ser localizados, (o número do telefone que constava no prontuário era errado e

Gomes, L.F.C. et al.

não responderam à solicitação de comparecimento para os exames mandada via correio), 5 indivíduos do GH optaram por seguir o acompanhamento no Posto de Saúde e iniciaram medicações anti-hipertensivas.

A avaliação hemodinâmica realizada pela técnica da fotopleletismografia digital compreendeu 25 indivíduos do GC e 27 do GH. Apesar da diminuição do número de voluntários em ambos os Grupos em relação ao total de participantes, observou-se que tanto o GC como o GH mantiveram-se homogêneos em relação aos parâmetros e semelhantes aos valores do Grupo inicial.

No momento basal (Tabela 3), o padrão hemodinâmico do GC diferiu do GH ( $p < 0,05$ ) nas variáveis: PAS e PAD. Em relação ao DC, CI, PRI e FC, não houve diferença significativa. Em conjunto, esses dados não sugerem um estado circulatório hiperdinâmico, apontando para um quadro compatível com o de HAS estabelecida.

**Tabela 3 - Padrão hemodinâmico do GC e do GH no momento basal e durante o Tilt test**

Grupos	GC (n=25)	
	Basal	Tilt
PAS (mmHg)	112,0 ±9,0	108,2 ±11,8 <sup>#</sup>
PAD (mmHg)	66,5 ±9,4	67,3 ±9,1
FC (bpm)	68,0 ±8,0	80,9 ±9,6 <sup>#</sup>
DC (l/min)	5,8 ±1,2	5,2 ±1,1 <sup>#</sup>
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	3,3 ±0,6	3,0±0,5 <sup>#</sup>
PRI (U / m <sup>2</sup> )	0,5 ±0,2	0,6 ±0,2
GH (n=27)		
	Basal	Tilt
	137,8 ±14,4 <sup>*</sup>	134,0 ±14,4 <sup>#5</sup>
	82,7 ±10,6 <sup>*</sup>	84,5 ±12,8 <sup>5</sup>
	71,4 ±11,4	82,1±13,7 <sup>#</sup>
	6,0 ±1,4	5,5 ±1,5 <sup>#</sup>
	3,1±1,0	3,0±0,7 <sup>#</sup>

0,8 ±0,8

0,7 ±0,3

Pressão arterial sistólica (PAS); pressão arterial diastólica (PAD); frequência cardíaca (FC); índice de resistência periférica (PRI); Índice cardíaco (CI); débito cardíaco (DC).

média ± desvio-padrão

\*  $p < 0,05$  (GC vs GH, condição basal)

#  $p < 0,05$  (basal vs Tilt para cada grupo)

<sup>5</sup>  $p < 0,05$  (GC vs GH, condição Tilt. Fonte: pesquisa direta.

Foram avaliados 25 indivíduos do GC e 27 do GH, cujos dados demográficos (idade, IMC e gênero) não apresentaram diferenças entre eles. Nesta fase, os grupos avaliados nesta fase mantiveram a representatividade dos Grupos inicialmente incluídos (dados não apresentados).

A análise demonstrou que o padrão de distribuição de algumas variáveis não preencheu os critérios de distribuição normal, sendo, portanto, uma distribuição não paramétrica, sendo apresentados como mediana e 1° e 3° quartis.

Nos dados da encontram-se os valores de VFC dos GC e GH nos momentos de avaliação basal e durante o Tilt test.

No basal, pode-se observar que não houve diferença entre os Grupos com relação à FC (representada pelo IP - intervalo de pulso). Os componentes normalizados da VFC, que indicam a atividade simpática (%LF) e atividade vagal (%HF), foram semelhantes. A relação LF/HF, que expressa à modulação autonômica, também foi semelhante entre o GC [1,3 (0,8-1,6)] e o GH [1,4 (0,8-2,1)].

Em resposta ao Tilt test, houve aumento da FC para ambos os Grupos ( $p < 0,05$ ), aumento da atividade simpática caracterizada pelo aumento do %LF no GC (52,5±14,6 vs 72,6±14,4) ( $p < 0,05$ ), o mesmo se observando em relação ao GH (55,6±17,1 vs 63,2±19,9) ( $p < 0,05$ ). Mas, os Grupos foram diferentes em resposta a esta manobra, e o GC apresentou.

uma resposta de maior intensidade de aumento da %LF comparado com o GH (72,6±14,4 vs 63,2±19,9) ( $p < 0,05$ ). A atividade vagal, representada pelo componente %HF, foi reduzida no GC (47,0±14,6 vs 26,5±13,8) ( $p < 0,05$ ) e, de forma semelhante, também no GH (43,2±17,2 vs 35,6±19,5) ( $p < 0,05$ ). Do mesmo modo, os Grupos foram diferentes em



Gomes, L.F.C. et al.

resposta a esta manobra, no qual o GC apresentou uma resposta de maior intensidade de diminuição da %HF comparado ao GH ( $26,5 \pm 13,8$  vs  $35,6 \pm 19,5$ ) ( $p < 0,05$ ).

A relação LF/HF aumentou tanto no GC [1,3 (0,9-1,6) - 3,2 (1,8-4,8)] como no GH [1,4 (0,8-2,1)-1,6(0,6-2,1)] ( $p < 0,05$ ), entretanto, sem diferenças entre os Grupos.

Com relação à VPA, observou-se que, no basal, não há diferença entre os grupos nem quanto à variância total da pressão (VAR PAS) ( $31,9 \pm 18,8$  -  $52,5 \pm 40,9$ ), nem com relação à atividade simpática da PAS (expressa como componente LF da PAS) [5,1 (2,7-6,3) - 4,8 (2,4-7,7)].

A análise da sensibilidade do barorreflexo, representada pelo índice alfa (ALFA LF), também foi semelhante ( $10,1 \pm 5,3$  vs  $9,1 \pm 4,3$ ).

Em resposta à manobra de Tilt test, houve aumento do componente LF da PAS tanto no GC [5,1 (2,7-6,3) - 9,4 (4,5-17,1)] ( $p < 0,05$ ) como no GH [4,8 (2,4-7,7) - 9,8(5,2-15,6)] ( $p < 0,05$ ). Observou-se também um aumento da variância da PAS (VAR PAS) de forma semelhante entre o GC ( $31,9 \pm 18,8$  -  $60,1 \pm 46,3$ ) ( $p < 0,05$ ) e o GH ( $52,5 \pm 40,9$  -  $70,1 \pm 47,8$ ) ( $p < 0,05$ ). A sensibilidade do barorreflexo (ALFA LF) teve uma diminuição no GC ( $10,1 \pm 5,3$  vs  $6,6 \pm 2,9$ ) ( $p < 0,05$ ) e no GH ( $9,1 \pm 4,3$  vs  $5,7 \pm 3,0$ ) ( $p < 0,05$ ). Todas estas alterações foram semelhantes entre os grupos.

Na avaliação da capacitância e complacência venosa participaram 21 indivíduos do GC e 24 pacientes do GH. Quanto aos dados antropométricos (idade, IMC e sexo), não houve diferença ( $p > 0,05$ ) em nenhum dos parâmetros, o que demonstra semelhança entre a população avaliada e o Grupo inicial.

Quando se comparou a mediana da capacitância venosa entre o GC e o GH, não se observou diferença no volume de sangue represado com a pressão de oclusão do membro superior nas pressões de 10 mmHg e 20 mmHg. Ou

seja, nestas pressões, o sistema venoso em ambos os grupos acomodou volumes semelhantes. Todavia, ao comparar o volume represado com pressões de oclusão maiores, como 30 e 40mmHg, foi possível detectar uma maior capacidade de acomodação de volume (capacitância) no GC em relação ao GH, respectivamente [4,8 (3,8-5,7) - 3,6 (2,8-4,6)] e [5,6 (4,8-7,3) - 4,7 (3,8-6,4)] ( $p < 0,05$ ). A complacência venosa com variação de pressão de 30 mmHg foi menor no GH quando comparado ao GH ( $p < 0,05$ ).

Na avaliação da função endotelial venosa, dezoito participantes GC e 22 pacientes do GH realizaram o exame. Quanto aos dados antropométricos (idade, IMC e gênero), não houve diferença significativa em nenhum dos parâmetros.

Os valores obtidos neste método de avaliação também não tiveram distribuição normal (paramétrica), portanto, foram apresentados à mediana (1º e 3º quartis).

Não houve diferença na dose de fenilefrina para a venoconstrição de 70% (ED70%), tanto no GC como no GH. O mesmo ocorreu no que se refere à dose de acetilcolina necessária para a venodilatação máxima. Os dados indicam semelhante reatividade vascular, ou sensibilidade, em resposta às substâncias vasoativas administradas.

A infusão de acetilcolina causou dilatação progressiva nas veias em resposta a cada dose utilizada. Comparando-se a resposta de ambos os Grupos, pode-se evidenciar que o GH apresentou significativa redução na venodilatação quando comparado ao GC [62,9 (38,3-79,9) - 81,7 (65,3-99,1)] ( $p < 0,05$ ). Estes dados sugerem a presença de disfunção endotelial venosa no GH.

Em ambos os grupos, também foi avaliada a venodilatação independente do endotélio, por meio da quantificação da dilatação em resposta ao nitroprussiato de sódio (Nitro Emax). Nesta avaliação, não houve diferença entre a venodilatação máxima de ambos os Grupos. Esses dados sugerem que a capacidade de dilatação da camada muscular da veia está preservada.

Gomes, L.F.C. et al.

Em síntese, o resultado aponta para a presença de disfunção endotelial venosa nos pacientes hipertensos estudados.

Em razão dos motivos já supracitados, nem todos os participantes conseguiram realizar todos os presentes no protocolo métodos.

Ao todo, 17 do GC e 20 do GH fizeram o protocolo completo, sendo essa amostra semelhante à população total estudada. De forma importante, apesar da redução do número de pacientes nos Grupos, pode-se detectar ainda menor dilatação venosa dependente do endotélio e menor complacência venosa.

Não foi observada correlação que atingisse significância estatística entre a complacência venosa e a função endotelial venosa representada pela máxima dilatação da veia após administração de acetilcolina (Ach% Emax) em nenhum dos Grupos.

Não foi observada correlação estatisticamente significativa entre a função endotelial venosa representada pela máxima dilatação da veia, após administração de acetilcolina (Ach% Emax) e o CI em nenhum dos grupos. O mesmo se observou quando a função endotelial venosa (Ach% Emax) foi comparada com o PRI.

Não foi detectada correlação com significância estatística entre a complacência venosa e o CI em nenhum dos dois grupos.

Também não foi detectada correlação de significância estatística entre a complacência venosa e o PRI em nenhum dos grupos.

Não foi observada correlação que atingisse significância estatística nas correlações entre a complacência venosa e componente LF da PAS (modulação simpática da pressão arterial - atividade simpática).

As correlações com DC e com RVP no lugar do CI e do PRI respectivamente, foram feitas com resultados semelhantes aos supracitados.

A análise das correlações foi completada,

com a realização delas com o número total de indivíduos estudados, ou seja, agrupando os indivíduos controles e os hipertensos, em cada uma das avaliações. Os resultados foram todos semelhantes aos já apresentados.

O principal achado de nosso estudo foi demonstrar que há coexistência de disfunção do endotélio venoso e a menor complacência venosa em portadores de HAS nos estágios 1 e 2.

Nossa amostra consistiu de indivíduos adultos (média de 37 anos de idade) com diagnóstico recente de HAS, que não faziam uso de drogas anti-hipertensivas, não tabagistas, não etilistas, sem dislipidemia e diabetes, portanto, sem outros fatores que potencialmente pudessem interferir nas respostas observadas. Com relação às mulheres do estudo, a maioria usava contraceptivo oral, sendo todas estudadas na primeira fase do ciclo menstrual. Deve ser ressaltado que dados prévios da literatura indicam que os contraceptivos orais utilizados não alteram de forma significativa a reatividade vascular (GIRIBELA et al., 2007).

A disfunção endotelial venosa já tinha sido demonstrada em estudo prévio realizado em nosso laboratório, em uma população de hipertensos semelhante do ponto de vista antropométrico à atual. Naquele estudo, foi demonstrada a presença de disfunção endotelial tanto no território arterial como no venoso dos pacientes hipertensos (RUBIRA et al., 2007). Entretanto, o impacto funcional da disfunção venosa ainda não tinha sido demonstrado na literatura.

Sabe-se que tanto o endotélio arterial como o endotélio venoso podem ter, de forma muito semelhante, suas funções deterioradas frente aos mesmos fatores que predispõem à lesão vascular (RUBIRA et al., 2007). Segundo Sousa et al. (2005) ao compararem um grupo de jovens saudáveis fumantes com outro grupo de jovens saudáveis, porém não fumantes, utilizando a técnica DHV com infusão de bradicina e nitroprussiato de sódio antes e após a infusão aguda de ácido ascórbico, observaram que o

Gomes, L.F.C. et al.

grupo de fumantes possuía uma menor vasodilatação dependente do endotélio tanto arterial como venoso e que, após infusão aguda de vitamina C, havia uma melhora da vasodilatação dependente do endotélio arterial e venoso, demonstrando que fatores externos que deterioram a função vascular como o tabagismo acarreta em disfunção tanto a nível arterial quanto venoso (SOUSA et al., 2005).

Na HAS, ocorre a coexistência de menor biodisponibilidade de NO e disfunção endotelial (VALLANCE, 2001). Entretanto, ainda não está definido se a presença de disfunção endotelial no território arterial é causa ou consequência do aumento de PA. Mas, já está comprovado que a presença desta disfunção endotelial está relacionada ao surgimento de lesões em órgãos-alvo, em especial, a doença aterosclerótica (MIGLIACCI et al., 2007), que leva, a um pior prognóstico dos pacientes hipertensos. O endotélio venoso, mesmo estando em situações fisiológicas diferentes do endotélio arterial (menor shear stress e menores concentrações de O<sub>2</sub>), tem sua dilatação dependente, pelo menos em parte, da produção de NO, e deve sofrer as mesmas influências genéticas e de fatores ambientais adversos. De forma importante, o controle dos fatores de risco cardiovasculares, quer por meio da mudança do estilo de vida, com a realização periódica da atividade física regular ou por meio de fármacos, podem melhorar a função endotelial dos territórios arterial e venoso (SOUSA et al., 2005).

O comprometimento funcional da disfunção venosa na HAS é pouco conhecido. Estudos utilizando a técnica de pletismografia, demonstraram que a distensibilidade venosa em antebraço encontrava-se reduzida em pacientes hipertensos comparada com controles normotensos, sugerindo um aumento do tônus venomotor em pacientes com HAS (HARVEY et al., 2016).

Trabalhos posteriores confirmaram o achado de menor complacência venosa em pacientes hipertensos limítrofes e em jovens filhos de hipertensos, também por meio da técnica de oclusão venosa pela pletismografia, no antebraço ou na perna dos pacientes. Após infusão de fentolamina, a complacência venosa apresentou um aumento discreto nos hipertensos limítrofes e jovens filhos de hipertensos, permanecendo, menor em relação aos normotensos, indicando que a complacência venosa reduzida desses indivíduos deve-se apenas em parte ao aumento da venoconstrição mediada por receptores alfa-adrenérgicos (HARVEY et al., 2016).

Nossos resultados concordam com a literatura evidenciando que, em pacientes com HAS nos estágios 1 e 2, existe uma diminuição da capacitância venosa quando o segmento venoso é submetido a pressões de 30 mmHg ou superior, evidenciando uma menor distensibilidade venosa nesses indivíduos. Também observamos uma menor complacência venosa nestes mesmos indivíduos com variação de pressão de 30 mmHg, o que corrobora com a literatura.

Gerhold e Schwartz (2016), estudando veias superficiais da mão, não encontraram evidências do aumento da responsividade à ação vasoconstritora por infusão local de um agonista do receptor alfa-adrenérgico (fenilefrina) e também não demonstraram maior relaxamento com o uso de um antagonista (prazosin), em pacientes com hipertensão essencial quando comparados a normotensos. As respostas à infusão de 5-hydroxitriptamina associadas ou não à noradrenalina não foram diferentes entre pacientes hipertensos e indivíduos normais (GERHOLD; SCHWARTZ, 2016).

Em nosso estudo, ficou evidenciado que, quando comparamos o GC com o GH no basal, não houve diferença da FC (representada pelo IP), da atividade simpática e da atividade vagal, além de mostrar que a modulação autonômica expressada pela relação LF/HF foi também semelhante em ambos os Grupos. Isto demonstra que nosso trabalho

Gomes, L.F.C. et al.

concorda com a literatura vigente quanto a não obrigatoriedade de uma exacerbação do tônus simpático na fisiopatologia da HAS.

Desta forma, podemos inferir que outros elementos devem estar envolvidos na menor capacitância venosa com pressões  $\geq 30$  mmHg, menor complacência venosa de pacientes com HAS, além da atividade do sistema nervoso simpático. Assim, a chamada disfunção endotelial, que se caracteriza funcionalmente pela menor dilatação dependente do endotélio, e que está associada ao aumento de outros fatores vasoconstrictores (como exemplo, angiotensina II, endotelina), e/ou redução de fatores vasodilatadores (como o NO e a bradicina), poderia estar contribuindo nesta resposta.

Nossa hipótese de que havia uma correlação entre disfunção endotelial venosa e uma menor capacitância e complacência venosa não foi evidenciada.

A importância do impacto funcional da disfunção do endotélio venoso vem sendo ampliada recentemente. Murrant e Sarelius (2015) demonstraram que a resposta de vasodilatação arterial que se segue à isquemia é significativamente reduzida quando se lesa o endotélio da vênula, sugerindo que substâncias produzidas pelo endotélio venoso, de forma direta ou indireta, atuam na camada muscular das arteríolas modulando o seu tônus. Na literatura, há a hipótese, de que as vênulas, “sentindo” a produção de metabólitos locais e liberando fatores endoteliais vasoativos, podem afetar arteríolas adjacentes, afetando o tônus vascular e alterando o fluxo de sangue local (MURRANT; SARELIUS, 2015).

Foi demonstrado também que a menor relação entre volume sanguíneo e a capacitância observada na HAS, pode ser decorrente da rarefação da microcirculação (arteríolas, capilares e vênulas). Masson e Michelini (2015) estudando ratos SHR, comparando-os com ratos Wistar-Kyoto,

observaram que a densidade venosa não está afetada pela HAS no grupo hipertenso, mas, houve um aumento significativo do número de vênulas, após 13 semanas de treinamento somente no grupo hipertenso (SHR), não ocorrendo o mesmo no grupo WKY. O crescimento venular consequente ao exercício ocorreu sobretudo em veias menores (com diâmetro  $\leq 36$  micrômetros). Também, pode-se demonstrar uma correlação direta e positiva entre a densidade venular e a redução da PA média, bem como aumento do fluxo sanguíneo para a musculatura durante o exercício, sendo este benefício mantido, mesmo após o término das semanas de treinamento. Os mecanismos pelos quais se obteve esta melhora ainda não estão definidos, mas reforçam as interações entre os territórios venoso e arterial (MASSON; MICHELINI, 2015).

Em humanos, foi descrito que a infusão de citosinas na veia dorsal da mão leva à disfunção endotelial venosa, mediada por ativação em vias inflamatórias. Considerando-se uma semelhança entre os territórios vasculares, os autores extrapolam a observação de indução de inflamação levando à disfunção endotelial, para uma facilitação de um estado protrombótico associado à infecção e a eventos agudos cardiovasculares. Com relação à HAS, a inflamação ocorre em fases muito iniciais dos aumentos pressóricos e é parte central no desenvolvimento das alterações vasculares<sup>84</sup>. Este binômio HAS/inflamação vem sendo discutido e aceito na literatura, como importante mecanismo na gênese e manutenção dos níveis elevados da PA e na lesão de órgãos alvo (VALLANCE, 2001).

Cerca de 70% do volume total de sangue está contido nas veias sistêmicas. A capacidade de acomodação do volume depende da estrutura e da função das veias, e pequenas alterações nos diâmetros desses vasos podem afetar de forma importante o volume de sangue estocado. Em modelos animais, é possível demonstrar que a menor capacidade de acomodação periférica (associada ou não ao aumento do sistema nervoso simpático)

Gomes, L.F.C. et al.

aumenta o retorno venoso e o volume no compartimento central de sangue; a pressão de enchimento aumenta e os mecanismos de Frank-Starling são ativados, como consequência, pode-se detectar aumento de sangue no território arterial, com aumento da pressão desse território (GERHOLD; SCHWARTZ, 2016).

Em nosso trabalho, não conseguimos encontrar uma correlação entre a complacência venosa nem com o CI nem com o DC, tanto em repouso como no Tilt test. Nosso estudo evidenciou alteração da capacitância venosa, quando o vaso foi submetido a cargas maiores de pressões (pressões  $\geq 30$  mmHg), além de demonstrar que a complacência venosa nessa população está também comprometida.

A complacência reduzida nas veias periféricas poderia acarretar em uma centralização do volume sanguíneo e, em última instância, aumentar o DC (DELANEY et al., 2008). Nesse racional, a complacência venosa reduzida estaria associada ao padrão hiperdinâmico detectado em fases iniciais do incremento da PA (hipertensos limítrofes ou borderlines, HAS recente).

No presente estudo, não detectou-se correlação entre capacitância e complacência venosas quando avaliou-se a população como um todo. Quando foram avaliados os GC e GH em separado, também não conseguimos demonstrar correlação entre esses parâmetros funcionais. Este achado vai de encontro com os resultados do estudo prévio com outras formas de avaliação hemodinâmica, que não demonstrou correlação entre menor complacência e padrão hemodinâmico de hipertensos em repouso (HARVEY et al., 2016). Como dissemos, os indivíduos do presente estudo eram adultos sem comorbidade, que não apresentavam características do estado hiperdinâmico (aumento da FC, do DC, do CI, com PRI normal). É possível que os mecanismos de homeostase (controles

redundantes da PA) mantenham o perfil funcional dentro de padrões comparáveis ao GC nesses pacientes, durante o repouso. Como a relação “fluxo-pressão-volume” é uma equação dinâmica, é possível que as diferenças da complacência venosa e seu impacto no retorno venoso sejam evidenciados somente durante a anestesia, quando os reflexos simpáticos e outros mecanismos de compensação encontram-se desativados e mesmo em situações de exercício (MASSON; MICHELINI, 2015).

Quando utilizamos a manobra de Tilt test, constatamos que, do ponto de vista hemodinâmico, a resposta aos mecanismos de adaptação foram semelhantes nos grupos. Nossos dados diferiram de estudos anteriores, que, em resposta ao estresse postural, hipertensos limítrofes apresentaram maior incremento da RVP que o GC, sugerindo a importância da redistribuição de volume e maior ativação simpática nessa situação (RUBIRA et al., 2007).

Ao longo dos anos, evidências foram se acumulando, apoiadas em estudos experimentais e humanos, que o sistema nervoso simpático está cronicamente elevado em subgrupos de pacientes hipertensos (GERHOLD; SCHWARTZ, 2016).

De fato, estudos prévios do nosso laboratório demonstraram que é possível detectar, com uso de diferentes metodologias como microneurografia, o aumento do simpático associado a formas graves de HAS, em hipertensos estabelecidos<sup>95</sup> e mesmo em filhos de hipertensos<sup>46</sup>. Contudo, não foi evidenciado esse aumento por meio da análise da VFC e da PA no presente estudo.

O método de avaliação da variabilidade da VFC, ainda que seja considerado uma medida indireta, é amplamente utilizado para inferir a modulação autonômica do coração (balanço simpático e parassimpático). Na população de hipertensos do presente estudo, os componentes LF% e HF% da VFC, que representam as atividades simpática e parassimpática, respectivamente, para o coração, e a relação LF/HF (modulação simpática),

Gomes, L.F.C. et al.

foram semelhantes entre os grupos, no momento basal. É possível que à avaliação do simpático por meio da dosagem de catecolaminas ou do registro da atividade simpática por meio de microneurografia pudesse ter evidenciado o

### CONCLUSÃO

aumento da atividade simpática no GH (LOPES et al., 2008).

Também não houve diferença entre a sensibilidade do barorreflexo (inferida pelo índice alfa) do GH quando comparada a do GC. De forma semelhante, o uso desse método pode não ter tido sensibilidade suficiente para detectar diferenças entre os grupos em nosso estudo. Na verdade, a sensibilidade do barorreflexo é melhor avaliada por meio alterações na FC que se segue à infusão de drogas vasoativas ou espontaneamente em um período de tempo (análise de sequências) (LOPES et al., 2008).

As respostas que se seguiram ao Tilt test indicaram que, com exceção do componente LF da VPA, que mostrou um aumento mais intenso no GC comparado ao hipertenso, as demais variáveis relacionadas à VFC e da PA foram semelhantes. Assim, na população de hipertensos incluída no estudo, o aumento do simpático não foi maior que o observado no GC.

A análise da VPA vem sendo mais difundida recentemente, à medida que se compreende a participação dos diferentes mecanismos de controle da PA, como componentes do espectro de variabilidade. A atividade simpática para os vasos encontra-se na faixa de oscilação do componente LF da PAS; o tônus miogênico pode ter um impacto no componente VLF, e o componente HF parece conter a influência do sistema renina angiotensina e da função endotelial (STAUSS et al., 2007). A variabilidade total da PAS, bem como do componente simpático para os vasos foram semelhantes entre os Grupos, o que está em coerência com a sensibilidade do barorreflexo

estar igual entre os grupos.

Em conjunto, podemos inferir que, na população de hipertensos incluída no estudo, o aumento da atividade simpática não era o fator predominante ou mantenedor do aumento da RVP e da PA observada. A atividade simpática do coração e dos vasos arteriais não foram evidenciadas.

O trabalho demonstrou que pacientes com HAS nos estágios 1 e 2, quando comparados com indivíduos normotensos apresentam, concomitantemente, disfunção endotelial venosa, menor capacitância venosa para pressões  $\geq 30$  mmHg e menor complacência venosa, além de não observarmos diferenças na atividade simpática em ambos os Grupos (GC e GH).

No presente estudo, não ficou evidenciada a correlação entre a disfunção endotelial venosa, a capacitância venosa, a complacência venosa e as variáveis de padrão hemodinâmico (DC, CI, RVP e PRI) em nenhum dos grupos.

### REFERÊNCIA

VII Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 107, n. 3, supl. 3, p. I-III, 2016.

GIRIBELA, Cassiana Rosa Galvão. et al. Effect of a low-dose oral contraceptive on venous endothelial function in healthy young women: preliminary results. **Clinics**, São Paulo, v. 62, n. 2, p. 151-158, 2007. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1807-59322007000200010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322007000200010&lng=en&nrm=iso)>. access on 07 Dec. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322007000200010>.

RUBIRA, Marcelo Custódio. et al. Venous or Arterial Endothelium Evaluation for Early Cardiovascular Dysfunction in Hypertensive Patients? **Le Jacq. Shelton**, p. 859-865. 9 jul. 2007.

SOUSA, Marcio Goncalves de. et al. Ascorbic acid improves impaired venous and arterial endothelium-dependent dilation in smokers<sup>1</sup>. **Acta Pharmacologica Sinica**, [s.l.], v. 26, n. 4, p.447-452,

Gomes, L.F.C. et al.

abr. 2005. Springer Nature.

<http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-7254.2005.00069.x>.

VALLANCE, P. GENERAL CARDIOLOGY: Endothelial function and nitric oxide. **Heart**, [s.l.], v. 85, n. 3, p.342-350, 1 mar. 2001. BMJ.  
<http://dx.doi.org/10.1136/heart.85.3.342>.

MIGLIACCI, R. et al. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism. **Haematologica**, [s.l.], v. 92, n. 6, p.812-818, 1 jun. 2007.

HARVEY, Adam. et al. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. **Canadian Journal Of Cardiology**, [s.l.], v. 32, n. 5, p.659-668, maio 2016. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.02.070>.

GERHOLD, Kristin A.; SCHWARTZ, Martin A. Ion Channels in Endothelial Responses to Fluid Shear Stress. **Physiology**, [s.l.], v. 31, n. 5, p.359-369, set. 2016.

MURRANT, Coral L.; SARELIUS, Ingrid H.. Local control of blood flow during active hyperaemia: what kinds of integration are important?. **The Journal Of Physiology**, [s.l.], v. 593, n. 21, p.4699-4711, 29 set. 2015. Wiley.  
<http://dx.doi.org/10.1113/jp270205>.

MASSON, Gustavo Santos; MICHELINI, Lisete Compagno. Autonomic Dysfunction, Sympathetic Hyperactivity and the Development of End-Organ Damage in Hypertension: Multiple Benefits of Exercise Training. **Heart Research - Open Journal**, [s.l.], v. 2, n. 2, p.60-69, 5 jun. 2015.

DELANEY, Erin P. et al. Limb venous tone and responsiveness in hypertensive humans. **Journal Of Applied Physiology**, [s.l.], v. 105, n. 3, p.894-901, set. 2008.

LOPES, H.F. et al . Increased sympathetic activity in normotensive offspring of malignant hypertensive parents compared to offspring of normotensive parents. **Braz J Med Biol Res**, Ribeirão Preto , v. 41, n. 10, p. 849-853, Oct. 2008. Available from  
<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-879X2008001000003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2008001000003&lng=en&nrm=iso)>.

STAUSS, Harald M. et al. IDENTIFICATION OF BLOOD PRESSURE CONTROL MECHANISMS BY POWER SPECTRAL ANALYSIS. **Clinical And Experimental Pharmacology And Physiology**, [s.l.], v. 34, n. 4, p.362-368, 23 fev. 2007.

TEIXEIRA, Bruno Costa. et al. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos

cardiovasculares Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. **J. vasc. bras.**, Porto Alegre , v. 13, n. 2, p. 108-115, jun., 2014.

GINER, Vicente. et al. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. **Hypertension**, v. 35, n. 1, p. 512-517, 2000.

IRIGOYEN, Maria Claudia. et al. Fisiopatologia da hipertensão: o que avançamos?. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, p. 20-45, 2003.

NEVES, Josynaria Araújo; NEVES, Josyanne Araújo; OLIVEIRA, Rita de Cássia Meneses. Biomarcadores de função endotelial em doenças cardiovasculares: hipertensão. **J. vasc. bras.**, Porto Alegre , v. 15, n. 3, p. 224-233, set. 2016 . Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-54492016000300224&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492016000300224&lng=pt&nrm=iso)>.

WILKINSON, I. B.; WEBB, D. J. Venous occlusion plethysmography in cardiovascular research: methodology and clinical applications. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 52, n. 6, p.631-646, 24 jan. 2002.

Submissão: 12/05/2018

Aprovação: 18/08/2018