

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:

CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

FACULDADE DE MEDICINA

**RESPOSTA HIPERTENSIVA NO TESTE ERGOMÉTRICO: CRITÉRIOS
DIAGNÓSTICOS E DESEMPENHO PROGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL E
ALTERAÇÕES CARDÍACAS**

TESE DE DOUTORADO

JOÃO OTAVIO ZANETTINI

Porto Alegre

2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

FACULDADE DE MEDICINA

**RESPOSTA HIPERTENSIVA NO TESTE ERGOMÉTRICO: CRITÉRIOS
DIAGNÓSTICOS E DESEMPENHO PROGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL E
ALTERAÇÕES CARDÍACAS**

Orientador: Prof. Dr. Flávio Danni Fuchs

João Otavio Zanettini

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia
e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Doutor

Porto Alegre

2008

À minha esposa e filhos

Jacira

Giovana, Juliana e Marco Tulio

AGRADECIMENTOS

À minha esposa Dra Jacira Pisani Zanettini pela sua participação no dia a dia da clínica, na realização e análise dos dados de ecocardiografia e de MAPA e principalmente pela compreensão nos momentos de ausência ao convívio com a família.

À Giovana e Juliana, filhas queridas com suas sempre palavras de incentivo; ao Marco Túlio, filho querido, presença constante em quase todos os momentos desta caminhada.

Ao meu pai Reimundo Zanettini, *in memoriam*, eterno em meu pensamento.

À minha mãe Yone Maria Fedrizzi Zanettini por suas lições de vida.

Ao Prof. Dr. Flávio Danni Fuchs, meu orientador nos cursos de mestrado e doutorado, incentivador contumaz na busca do aperfeiçoamento científico e da pesquisa médica, pela imensa satisfação de poder ter compartilhado proveitosas horas no delineamento deste trabalho.

Aos colaboradores da clínica, pelos ajustes sempre pertinentes na agenda de tarefas.

Aos pacientes, anônimos, tolerantes, exultantes, cobradores ou estimulantes, que nos períodos de minha ausência, compreenderam o real sentido desta missão.

A Deus pela saúde e pela vida.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	7
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE TABELAS	9
1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1 Resposta Pressórica Aumentada ao Exercício e Incidência de Hipertensão Arterial..	11
2.2 Resposta Pressórica Aumentada ao Exercício e Alterações Cardíacas Detectadas por Ecocardiograma	13
2.3 Resposta Pressórica ao Exercício e Monitorização Arterial da Pressão Arterial	14
2.4 Resposta Pressórica Aumentada ao Exercício, Ecocardiograma e MAPA	15
3. DELIMITAÇÃO DA QUESTÃO DE PESQUISA	17
4. OBJETIVOS	17
4.1 OBJETIVO GERAL	17
4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	17
5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA	18
6. ARTIGO EM INGLÊS: Correction of the hypertensive response in the treadmill testing by the work performance improves the prediction of hypertension by ambulatory blood pressure monitoring and incidence of cardiac abnormalities by echocardiography: results of an eight years follow-up study	21
ABSTRACT	22
INTRODUCTION	23
METHODS	23
BASELINE DATA COLLECTION	23
FOLLOW-UP AND PROCEDURES	24
ANALYSIS	24
RESULTS	25
DISCUSSION	26
REFERENCES	29

7. ARTIGO EM PORTUGUÊS: Resposta hipertensiva à ergometria corrigida para o trabalho desenvolvido melhora a predição de hipertensão arterial à monitorização ambulatorial da pressão arterial e proporciona maior detecção de anormalidades á ecocardiografia: resultados de oito anos de acompanhamento	38
RESUMO	39
INTRODUÇÃO	40
MÉTODOS	40
COLETA DOS DADOS DE BASE	40
SEGUIMENTO	41
ANÁLISE	41
RESULTADOS	42
DISCUSSÃO	43
REFERÊNCIAS	46
8. ANEXOS	55
ANEXO I	55
ANEXO II	56

LISTA DE ABREVIATURAS

PA	PRESSÃO ARTERIAL
HAS	HIPERTENSÃO ARTERIAL
PAS	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA
PAD	PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA
TE	TESTE ERGOMÉTRICO
RH	RESPOSTA HIPERTENSIVA
MAPA	MONITORIZAÇÃO ARTERIAL DA PRESSÃO ARTERIAL
AVC	ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL
DAC	DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA
TRIV	TEMPO DE RELAXAMENTO ISOVOLUMÉTRICO

LISTA DE FIGURAS

Figura do artigo em inglês

Figure 1 - Incidence of hypertension in the office and in different periods of ABP monitoring by different definitions of hypertensive response (HR) at the baseline evaluation 37

Figura do artigo em português

Figura 1 - Incidência de hipertensão segundo PA casual e parâmetros de MAPA por diferentes definições de resposta hipertensiva na avaliação basal 54

LISTA DE TABELAS

Tabelas do artigo em inglês

Table 1 - Anthropometric, demographic, echocardiographic and ABP monitoring parameters by tertiles of blood pressure response by MET at the baseline evaluation (mmHg/MET) 31

Table 2 - Office blood pressure, ABP monitoring parameters, and echocardiographic measurements by baseline tertiles of blood pressure response by MET in the follow-up visit (mmHg/MET) 32

Table 3 - Variation of office and ambulatory blood pressure measurements and echocardiographic parameters by baseline tertiles of blood pressure response by MET (mmHg/MET) 33 - 34

Table 4 - Incidence of hypertension (n and percentage) defined by office and ABP monitoring by baseline tertiles of blood pressure response by MET (mmHg/MET) in the baseline treadmill test 35

Table 5 - Incidence of hypertension (n and percentage) defined by office and ABP monitoring by baseline top versus lower tertiles of blood pressure response by MET (mmHg/MET) and by peak systolic blood pressure ≥ 210 mmHg in the baseline treadmill test 36

Tabelas do artigo em português

Tabela 1 - Parâmetros antropométricos, demográficos ecocardiográficos e de MAPA por tercís de resposta pressórica por MET na avaliação de base (mmHg/MET) 48

Tabela 2 - Pressão arterial casual, parâmetros de MAPA e medidas ecocardiográficas nos tercís de pressão arterial por MET no seguimento (mmHg/MET) 49

Tabela 3 - Variação de PA casual e ambulatorial (MAPA) e de medidas ecocardiográficas por tercís de resposta pressórica (mmHg/MET) na avaliação de base e no seguimento 50 - 51

Tabela 4 - Incidência de hipertensão (n e percentagem) definida por PA casual e à MAPA por tercís de resposta pressórica por MET (mmHg/MET) no teste ergométrico na avaliação basal 52

Tabela 5 - Incidência de hipertensão (n e percentagem) definida por PA casual e à MAPA por tercil superior versus tercís inferiores de resposta pressórica corrigida pelo MET (mmHg/MET) e pela PAS de pico de resposta pressórica menor versus maior ou igual a 210 mmHg no teste ergométrico basal 53

1. INTRODUÇÃO

A medida da pressão arterial (PA) representa a força exercida pelo sangue sobre as paredes de um vaso durante a sístole ventricular e a pressão sobre o endocárdio ventricular durante a diástole cardíaca. A PA tem por finalidade promover a perfusão tecidual permitindo trocas metabólicas adequadas. A PA normal é aquela capaz de garantir a perfusão tecidual de todos os órgãos nas diferentes condições funcionais do organismo, tais como posição ortostática e exercício (1).

A dinâmica da PA obedece a um ritmo circadiano. Sua variabilidade é dependente de mecanismos fisiológicos internos e de estímulos externos. Elevações transitórias na PA podem ocorrer em decorrência de elevação no débito cardíaco, estresse e por vasodilatação esplâncnica. Na posição supina normalmente os níveis de PA são mais elevados.

Elevação sustentada da pressão arterial, em níveis que excedem as necessidades hemodinâmicas fisiológicas, se associam com dano vascular e cardíaco, caracterizando a hipertensão arterial sistêmica (HAS). A associação entre elevação de PA e risco para doenças cardiovasculares e renais foi consistentemente demonstrada em análise conjunta de 61 grandes estudos de coorte (2). Um milhão de indivíduos sob risco foram avaliados (12,7 milhões de pessoas/ano), com uma incidência de 56.000 mortes por evento cardiovascular. O risco para eventos cardiovasculares aumenta de forma constante a partir de 75 mmHg de pressão diastólica usual e de 115 mmHg de pressão sistólica usual, dobrando a cada 10 mmHg no primeiro caso e a cada 20 mmHg no segundo. Valores usuais de PA superiores a 115/75 mmHg explicam a ocorrência de 49% dos eventos coronarianos e 62% dos eventos vasculares cerebrais. Apesar dos riscos detectados nestes níveis, o diagnóstico de hipertensão arterial em indivíduos não diabéticos é feito com PA igual ou superior a 140/90 mmHg, valores em que a elevação do risco torna-se mais acentuada. Para estes valores, HAS explica 40% das mortes por acidente vascular cerebral (AVC) e 25% por doença arterial coronariana (DAC) (3).

Inquéritos de base populacional realizados em algumas cidades do Brasil mostram prevalência de HAS (PA \geq 140/90 mmHg) de 22,3% a 43,9% (4-7).

No Brasil, o alto custo social da HAS é responsável por cerca de 40% dos casos de aposentadoria precoce e de absenteísmo no trabalho (8).

Além deste risco basal detectado em faixas reconhecidas como normais, há elevação da PA com a idade. A identificação de indivíduos de maior risco para a elevação da PA com a idade baseia-se na caracterização do perfil de risco familiar e ambiental de cada indivíduo. Além disso, procura-se identificar outras características que possam predizer o risco. Entre elas encontra-se a resposta pressórica ao exercício físico.

Durante a atividade física ocorre elevação fisiológica da PA, com a finalidade de manter adequada a relação entre oferta e consumo de oxigênio e, com isso, permitir melhor desempenho. Há uma proporção de indivíduos hígidos que apresentam acentuadas elevações da PA durante o esforço em teste ergométrico. Há muitos anos se discute se estes indivíduos estão sob risco aumentado de apresentar HAS (9).

Considera-se uma resposta pressórica normal ao esforço quando os níveis pressóricos estão dentro dos limites normais no repouso prévio e há aumento progressivo da PAS de acordo com a carga de trabalho. Na maioria dos casos equivale a um aumento de 10 mmHg para cada 50 watts de carga. A PAD usualmente aumenta até 10 mmHg, mantendo-se inalterada ou até diminuindo ligeiramente com o aumento da carga de trabalho (10).

A seguir, segue a revisão da literatura sobre a associação entre resposta pressórica ao exercício e o desenvolvimento de hipertensão arterial e suas conseqüências.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Resposta pressórica anormal em indivíduos normotensos deve ser definida a partir da observação de valores pressóricos no exercício que se associam com probabilidade aumentada de desenvolver-se hipertensão arterial ou alterações em órgão-alvo.

2.1. Resposta Pressórica Aumentada ao Exercício e Incidência de Hipertensão Arterial

Mundal e colaboradores em estudo de coorte, analisaram testes ergométricos em 1999 homens saudáveis, com idade entre 40 e 59 anos, entre 1972 e 1975, seguidos por 16 anos. Mediram a PAS ao esforço usando carga de trabalho fixa de 100 watts,

subdividindo grupos com diferentes faixas de resposta pressórica ao exercício: respostas abaixo de 160 mmHg, entre 160 e 179 mmHg, de 180 a 199 mmHg e igual ou maior do que 200 mmHg. Homens com pressão sistólica casual ≥ 140 mmHg e pressão sistólica ≥ 200 mmHg ao esforço tiveram um risco relativo (RR) de 2,0 de morte por causa cardiovascular quando comparados a homens com pressão sistólica casual ≥ 140 mmHg que não atingiram 200 mmHg de pressão sistólica no teste de esforço (IC 95% 1,1 – 4,0; $p=0,025$). Depois de ajuste para outros fatores de risco, o risco relativo (RR) foi de 1,9 quando comparou homens com pressão arterial sistólica casual < 140 mmHg com resposta pressórica sistólica < 200 mmHg e ≥ 200 mmHg, respectivamente (IC 95% 1,3 – 3,3; $p= 0,003$ e IC 1,1 – 3,9, $p= 0,034$) (11).

Singh e colaboradores em estudo de coorte do Framingham Offspring Study, analisaram 1026 homens e 1284 mulheres normotensos com idade entre 20 e 69 anos submetidos a TE com protocolo de Bruce, que apresentaram medida casual da pressão arterial normal e TE com resposta hipertensiva. Após 8 anos de acompanhamento, 228 homens (22%) e 207 mulheres (16%) desenvolveram HAS definida por PAS ≥ 140 mmHg e PAD ≥ 90 mmHg em repouso ou por necessidade de uso de medicação anti-hipertensiva. O critério de resposta da PAS e da PAD ao exercício baseou-se em percentil de 95%, ajustado para idade. Após análise multivariada, a resposta hipertensiva da PAD, constituiu-se em fator de risco independente para a incidência de HAS em homens (OR, 4,16; 95% IC, 2,15 - 8,05) e em mulheres (OR, 2,17; 95% IC, 1,19 - 3,96) (12).

Tanji e colaboradores observaram a evolução de 26 mulheres adultas jovens com PA de repouso normal que submeteram-se a TE. Após período de 10 anos, das 10 que apresentaram resposta hipertensiva ao TE na base, 9 estavam hipertensas e das 12 que apresentaram resposta pressórica normal ao TE na base, 11 estavam normotensas (13).

Matthews e colaboradores estudaram 5386 homens normotensos hígidos que realizaram TE máximo. Em análise de regressão múltipla e após correção de fatores de confusão, concluíram que uma exagerada resposta pressórica ao exercício foi independentemente associada (OR = 3,0, 1,5-6,1) com HAS futura, podendo ser considerado importante fator determinante de risco de hipertensão (14).

Miyai e colaboradores estudaram 54 homens sedentários com idade de 39 ± 4 anos com PA casual normal. Vinte e sete apresentaram exagerada resposta hipertensiva

e foram comparados a outros 27 com resposta normotensiva de esforço. Esses pacientes foram submetidos a MAPA, TE, ecocardiograma e testes de atividade simpática. As medidas de MAPA foram significativamente maiores no grupo hiperreativo. Apenas a medida de parede posterior de VE ao ecocardiograma foi significativamente maior nos pacientes hiperreativos. Concluíram que os pacientes com resposta hipertensiva tinham maior atividade neuro-simpática e risco aumentado para desenvolvimento de cardiopatia (15).

Em coorte de 4.7 anos, Miyai e colaboradores avaliaram uma resposta hipertensiva ao TE como preditor de hipertensão futura em 1036 indivíduos normotensos sem medicação anti-hipertensiva. Após o seguimento e com perda de quase 30% da amostra inicial, detectou incidência de 15% de hipertensão. Concluíram que os percentis superiores de PAS ao esforço se associaram independentemente com desenvolvimento de HAS e que o teste ergométrico pode identificar indivíduos sob risco aumentado de desenvolvimento de HAS (16).

Tsumura e colaboradores avaliaram pacientes com pressões normais em repouso e após exercício. Concluíram que resposta hipertensiva da PAS ao exercício foi associado a aumento de risco de desenvolvimento de HAS após múltiplos ajustes, independentemente da pressão de repouso (17).

2.2 Resposta Pressórica Aumentada ao Exercício e Alterações Cardíacas Detectadas por Ecocardiograma

Na investigação entre resposta pressórica ao exercício e alterações cardíacas procura-se identificar, especialmente com ecocardiograma, a ocorrência de alterações cardíacas associadas com esta resposta. Pacientes hipertensos têm, em geral e de forma proporcional ao tempo e gravidade de hipertensão arterial, alterações na função diastólica do VE (18) tais como aumento do tempo de relaxamento isovolumétrico (19), alterações no fluxograma da mitral (20) e hipertrofia de paredes de VE (21).

Gottdiener e colaboradores compararam indivíduos com e sem resposta hipertensiva da PAS acima de 210 mmHg e observaram que, na ausência de HAS, uma resposta hipertensiva ao exercício associava-se a HVE ao ecocardiograma com OR de 0,64 (IC 0.41 a 0.83). A massa de VE teve correlação linear ($r = 0.65$, $p < 0.001$) com a PA em exercício máximo (22).

Molina e colaboradores estudaram 380 homens saudáveis com idade entre 20 e 60 anos com TE máximo e ecocardiograma. Resposta hipertensiva foi definida quando a PAS ≥ 210 mmHg; houve associação entre índice de massa de VE e resposta hipertensiva ≥ 210 mmHg com OR 3,16 (23).

Sung e colaboradores reportaram associação independente e significativa entre PAS máxima ao TE e massa ventricular esquerda obtida por ressonância magnética. Concluíram que resposta pressórica sistólica máxima ao esforço pode ser um marcador de hipertrofia ventricular esquerda em idosos (24).

Estudo nacional mostrou que a massa de VE e o índice de massa de VE foram as alterações mais freqüentemente encontradas em hipertensos quando comparados a normotensos entre 18 e 40 anos. Os autores sugerem ser o índice de massa de VE uma ferramenta diagnóstica mais sensível na detecção de lesão em órgão alvo do que os marcadores de disfunção diastólica de VE à ecocardiografia (25).

2.3 Resposta Pressórica ao Exercício e Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial

A MAPA constitui-se em importante ferramenta propedêutica, pois permite múltiplas aferições da pressão arterial nas 24 horas, identificando inúmeros aspectos diagnósticos e prognósticos em hipertensão arterial. Vários de seus parâmetros mostram-se com poder prognóstico superior ao da aferição da pressão arterial segundo a medida tradicional (26).

Lima e colaboradores estudaram 30 indivíduos normotensos sedentários (42 ± 4 anos), 15 com PAS ao TE < 220 mmHg comparados com outros 15 com PAS ≥ 220 mmHg. À MAPA, a média nas 24 horas (PAS, 127 ± 5 versus 142 ± 4 mmHg, $p < 0.01$; PAD, 82 ± 4 versus 92 ± 3 mmHg, $p < 0.01$), a média diurna (PAS, 130 ± 6 versus 144 ± 4 mmHg, $p < 0.01$; PAD, 84 ± 4 versus 92 ± 4 mmHg, $p < 0.01$) e a média noturna (PAS, 116 ± 7 versus 132 ± 6 mmHg, $p < 0.01$; PAD, 72 ± 6 versus 85 ± 6 mmHg, $p < 0.01$) foram significativamente maiores nos indivíduos com exagerada resposta pressórica ao exercício. Neste trabalho não foram observadas diferenças significativas na morfologia do VE. Concluem que indivíduos com PA normal alta e resposta hipertensiva da PAS ao TE mostram valores significativamente aumentados de MAPA, mas sem associação com HVE (27).

Franco e colaboradores estudaram 70 pacientes com pressão arterial normal em repouso submetidos a TE em esteira segundo protocolo de Bruce e à MAPA de 24 horas. Quarenta e dois pacientes tiveram TE normal e 28 apresentaram resposta hipertensiva ao esforço (variação da PAS > 10 mmHg/MET ou da PAD > 11 mmHg). Ambos os grupos eram similares quanto a sexo, idade e índice de massa corpórea. Houve significância estatística na PAD de 24 horas, PAD do dia, carga pressórica sistólica do dia e da noite. Concluíram que os pacientes com resposta hipertensiva ao TE tinham carga pressórica diastólica e níveis altos de pressão arterial diastólica à MAPA (28).

2.4 Resposta Pressórica Aumentada ao Exercício, Ecocardiograma e MAPA

A partir de uma coorte de 1200 homens com idade entre 35 e 50 anos, sedentários, normotensos que se submeteram a uma avaliação anual com TE, Herkenhoff e colaboradores identificaram 2 grupos de 20 pacientes, de acordo com a presença de resposta pressórica ao exercício (PAS \geq 220 mmHg). Não identificaram diferenças entre medidas ecocardiográficas e de MAPA entre os dois grupos, não se podendo excluir sua existência devido ao baixo poder estatístico do estudo (29).

Devereux e Pickering afirmam que existe relação entre massa ventricular esquerda e medidas de MAPA independentemente de medidas de pressão em repouso e que as medidas de pressão no esforço submáximo ou máximo predizem melhor o aumento da massa ventricular que a medida da pressão de repouso (30).

Polónia e colaboradores estudaram 582 homens entre 35 e 71 anos, dividindo-os em 3 grupos, de acordo com a pressão de consultório e no teste ergométrico. O grupo 1 foi constituído por 60 homens com pressão casual de repouso normal e PAS < 210 mmHg no teste ergométrico. Os 60 participantes do grupo 2 tinham pressão casual de repouso normal e PAS \geq 210 mmHg no teste ergométrico e o grupo 3 era constituído por 40 homens com HAS leve a moderada não tratada e PAS ao TE > 210 mmHg. Ao ecocardiograma, a média dos valores de espessura de septo interventricular (S), diâmetro diastólico de VE e átrio esquerdo (AE) foi significativamente maior no grupo 2 do que no 1.

Usando critério para separar pessoas normais daquelas com aumento no índice de massa de VE, hipertrofia de VE ($\geq 135 \text{ g/m}^2$) foi observada em 11,7 % dos participantes do grupo 1, em 51,7% dos do grupo 2 e em 57,5% dos indivíduos do grupo 3. A média dos valores de massa de VE e índice de massa de VE foi significativamente maior no grupo 2 do que no grupo 1 e maior no grupo 3 do que no grupo 2. Quando todos os 160 pacientes foram considerados, o índice de massa de VE mostrou uma correlação linear estatisticamente significativa com idade e com PAS medida antes e no pico máximo do teste ergométrico. A PAS durante o exercício $\geq 210 \text{ mmHg}$ teve sensibilidade de 88,5%, especificidade de 53,5% e valor preditivo positivo de 54% para detecção de HVE. Na MAPA, a carga pressórica diurna, isto é, o número de medidas válidas acima dos valores máximos do normal durante o dia, foi significativamente maior no grupo 2 do que no 1 e no 3 do que no 2. A PAS noturna na MAPA foi significativamente maior no grupo 2 do que no grupo 1. Entre todos os parâmetros medidos pela MAPA, a carga pressórica e a média da PAS do dia foram intimamente correlacionados com índice de massa de VE, quando os grupos foram considerados conjuntamente e também nos grupos 2 e 3 isoladamente (31).

Zanettini e colaboradores identificaram em indivíduos normotensos, através de delineamento transversal, a associação entre resposta pressórica ao exercício medida de diferentes formas e parâmetros ecocardiográficos e de MAPA, que uma resposta pressórica sistólica, especialmente se corrigida pela intensidade do trabalho desenvolvido, associava-se com um maior índice de massa corporal, maior espessura da parede posterior do VE e com maior pressão arterial sistólica medida pela MAPA (32).

3. DELIMITAÇÃO DA QUESTÃO DE PESQUISA

De longa data, busca-se preditor eficiente de HAS. A resposta hipertensiva ao teste ergométrico inscreve-se entre estes potenciais marcadores. A melhor forma de caracterizar a resposta hipertensiva, no entanto, não está clara. A proposta de corrigir a variação de pressão arterial no teste ergométrico pelo trabalho desenvolvido é atraente, mas não foi testada em estudos longitudinais. Igualmente, não há relatos de predição de hipertensão arterial diagnosticada por Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial (MAPA). E, por fim, não se descreveram, comparativamente, associações entre diferentes definições de resposta pressórica e incidência de alterações estruturais e funcionais cardíacas. Estas questões delimitam os objetivos da presente tese.

4. OBJETIVOS

4.1 GERAL

Avaliar o poder prognóstico do teste ergométrico como preditor de HAS.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

4.2.1 Avaliar o poder da resposta hipertensiva corrigida para o trabalho desenvolvido ao teste ergométrico como preditor de HAS.

4.2.2 Avaliar o poder das medidas de pressão arterial à MAPA e as repercussões cardíacas à ecocardiografia em indivíduos normotensos de consultório com resposta hipertensiva à ergometria após acompanhamento médio de 8 anos.

5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Fuchs, F.D. Hipertensão Arterial Sistêmica. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ. *Medicina Ambulatorial: Condutas Clínicas em Atenção Primária*. Segunda edição. Porto Alegre: Editora Artes Médicas, 1996.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903-1913.
3. The Seventh Report of the Joint Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
4. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev SBH* 2006: 5-48.
5. Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M. Prevalence, Awareness, and Control of Systemic Arterial Hypertension in the State of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol* 2004;83:429-33.
6. Matos AC, Ladeia AM. Assessment of Cardiovascular Risk Factors in a Rural Community in the Brazilian State of Bahia. *Arq Bras Cardiol* 2003;81:297-302.
7. Fuchs FD, Moreira LB, Moraes RS. Prevalência de Hipertensão e fatores associados na região urbana de Porto Alegre. *Arq Bras Cardiol* 1994;63: 473-79.
8. III Consenso Brasileiro de Hipertensão Arterial, Ministério da Saúde, 1998.
9. Iskandrian AS, Heo J. Exaggerated systolic blood pressure response to exercise: a normal variant or a hyperdynamic phase of essential hypertension? *Int J Cardiol* 1988; 18: 207-21.
10. Sbissa AS, Sbissa LA. Testes Ergométricos em Cardiopatias não isquêmicas. In: Araujo WB. *Ergometria e Cardiologia Desportiva*. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica Ltda, 1986.
11. Mundal, R, Kjeldsen, SE, Sandvik, L, Erikssen.G, Thaulow, E, Erikssen J. Exercise blood pressure predicts cardiovascular mortality in middle-aged men. *Hypertension* 1994; 24: 56-62.
12. Singh, JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lawer M, Evans JC et al. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new onset hypertension – The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 99:1831-36.
13. Tanji JL, Champlin JJ, Wong GY, Lew EY, Brown TC, Amsterdam EA. Blood pressure recovery curves after submaximal exercise. A predictor of hypertension at ten-year follow-up. *Am J Hypertens* 1989; 2:135-8.
14. Matthews CE, Pate RR, Jackson KL, Ward DS, Macera CA, Kohl HW, Blair SN. Exaggerated blood pressure response to dynamic exercise and risk of future hypertension. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 29-35.
15. Miyai N, Arita M, Morioka I, Takeda S, Miyashita K. Ambulatory blood pressure, sympathetic activity and left ventricular structure and function in middle-aged normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Méd Sci Monit* 2005; 10: 478-84.

16. Miyai N, Arita M, Morioka I, Shiraishi T, Nishio I. Blood pressure response to heart rate during exercise test and the risk of future hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 761-72.
17. Tsumura Y, Hasashy JT, Hamada C, Endo G, Fugii S, Okada KSO. Blood pressure after two-step exercise as a powerful predictor of hypertension: the Osaka Hearth Survey. *J. Hypertens* 2002; 20: 1507-12.
18. Dreslinski GR, Frohlich ED, Dunn FG, Messerli FH, Suarez DH, Reisin E. Echocardiographic diastolic ventricular abnormality in hypertensive heart disease: atrial emptying index. *Am J Cardiol* 1981; 47:1087-90.
19. Rosa EC, Moysés VA, Rivera I, da Cintra Sesso R, Kohlmann N, Zanella MT, Ribeiro AB, Kohlmann O Jr. Left ventricular diastolic function in essential hypertensive patients: influence of age and left ventricular geometry. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:466-77.
20. Danzmann LC, de Freitas VC, Araújo LF, Torres MA. Assessment of left ventricular diastolic function in hypertensive patients under different hemodynamic conditions: comparative study between transmitral and tissue Doppler echocardiography. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87:121-7.
21. Cuspidi C, Valerio C, Sala C, Muiesan ML, Grandi AM, Palumbo G, Pini C, Leonetti G, Zanchetti A, Mancia G. The Hyper-Pract Study : a multicentre survey on the accuracy of the echocardiographic assessment of hypertensive left ventricular hypertrophy in clinical practice. *Blood Press.* 2008;17:124-8.
22. Gottdiener JS, Brown J, Zoltick J, Fletcher RD. Left ventricular hypertrophy in men with normal blood pressure: relation to exaggerated blood pressure response to exercise. *Ann Intern Med* 1990; 112:161-6.
23. Molina L, Elosua R, Marrugat J, Pons S. Relation of maximum blood pressure during exercise and regular physical activity in normotensive men with left ventricular mass and hypertrophy. *Am J Cardiol* 1999; 84:890-3.
24. Sung J, Ouyang P, Silber HA, Bacher AC, Turner KL, DeRegis RJ, Hees PS et al. Exercise blood pressure response is related to left ventricular mass. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 333-8.
25. Macedo FDC, Macedo FIB, Macedo DB, Ballaguarda EAL, Iany F, Bulcão I, Gondim AP. Ecodopplercardiograma na avaliação de sinais precoces de comprometimento cardíaco decorrente de diferentes níveis de HAS em pacientes de 18 a 40 anos. *Revista Brasileira de Eco* 2005; 11: 31-36.
26. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure - Current Evidence and Clinical Implications. *Hypertension* 2000; 35:844-51.
27. Lima EG, Spritzer N, Herkenhoff FL, Bermudes A, Vasquez EC. Noninvasive ambulatory 24-hour blood pressure in patients with high normal blood pressure and exaggerated systolic pressure response to exercise. *Hypertension* 1995; 26:1121-4.
28. Franco M, Mazzeo A, Epifânio M, Lemos A, Moreira JC, Gil T, Soares V, Garcia N, Belém L, Domenico C. The ambulatory blood pressure monitoring in patients with hypertension response in treadmill test. *JACC* 1998; Suppl C, 26-30.

29. Herkenhoff L, Lima EG, Gonçalves RA, Souza AC, Vasquez EC, Mill JG. Doppler echocardiographic indexes and 24-h ambulatory blood pressure data in sedentary middle-age men presenting exaggerated blood pressure response during dynamical exercise test. *Clin Exp Hypertens* 1997; 19 :1101-16.
30. Devereux RB, Pichering TC. Relationship between ambulatory of exercise blood pressure and left ventricular structure: prognostic implications. *J Hypertens* 1990; Suppl 8: 5125-35.
31. Polónia J, Martins L, Faria DB, Macedo F, Coutinho J, Simões L. Higher left ventricle mass in normotensives with exaggerated blood pressure responses to exercise associated with higher ambulatory blood pressure load and sympathetic activity. *Eur Heart J* 1992; Suppl 13, 30-6.
32. Zanettini JO, Zanettini JP, Zanettini MT, Fuchs FD. Is Hypertensive Response in Treadmill Testing Better Identified with Correction for Working Capacity? A Study with Clinical, Echocardiographic and Ambulatory Blood Pressure Correlates. *Blood Pressure* 2004; 13:225-229.

6. ARTIGO EM INGLÊS

Correction of the hypertensive response in the treadmill testing by the work performance improves the prediction of hypertension by ambulatory blood pressure monitoring and incidence of cardiac abnormalities by echocardiography: results of an eight years follow-up study

João Otavio Zanettini^{1,2,3}, Jacira Pisani Zanettini², Marco Tulio Zanettini², Flávio Danni Fuchs¹

From the ¹Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS, ²Eletrocor Clinics, Caxias do Sul, and ³School of Medicine, Universidade de Caxias do Sul

Running title: hypertensive response and incidence of hypertension

Conflict of interest: we do not have any potential conflict of interest in regard to the content of this manuscript

Address for correspondence:

Flávio Danni Fuchs
Serviço de Cardiologia, sala 2061
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Ramiro Barcelos, 2350
90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil
Phone/FAX: + 5551-2101-8420
E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

ABSTRACT

Background: Studies of the association between hypertensive response (HR) in the exercise treadmill testing (ETT) and end organ damage are mostly cross-sectional and have not used ABPM. We investigated the association of different definitions of HR with incidence of hypertension by ABPM and development of cardiac structural abnormalities.

Methods: Normotensive individuals were submitted to ETT and had clinical, office BP, ABPM, and echocardiogram done in the baseline evaluation and after 8.1 ± 1.0 years of follow-up. The variation of these parameters and the incidence of hypertension by tertiles of BP response corrected by MET and by the absolute variation of BP were tested in multivariate models.

Results: Sixty nine of the 75 (92%) participants were examined in the follow-up. The higher baseline office BP and ABPM, BMI and left atrial dimension in individuals classified at the top tertile persisted in the follow-up. Posterior wall (8.7 ± 1.4 , 9.0 ± 1.2 , 10.0 ± 1.2 mm, $P = 0.005$), septum thickness (9.4 ± 1.7 , 10.1 ± 2.3 , 11.0 ± 1.6 mm, $P = 0.030$), and isovolumetric relaxation time (0.73 ± 0.19 , 0.76 ± 0.15 , 0.85 ± 0.14 sec, $P = 0.044$) became significantly higher in the follow-up visit in the top tertile. The incidence of hypertension by ABPM was higher in individuals with HR defined by the top tertile in comparison with the absolute response ≥ 210 mmHg.

Conclusions: The correction of the HR in the ETT by MET may improve the prediction of hypertension by ABPM and of cardiac structural abnormalities.

Abstract word count: 250 words.

Key Words: hypertensive response; exercise treadmill testing; hypertension; cardiac structural abnormalities

Introduction

Hypertensive response in the exercise treadmill testing (ETT) has been associated with end organ damage (1-3) and with an increasing incidence of hypertension (4-9). The definition of hypertensive response has employed quite different criteria, since some used absolute blood pressure values (1, 3, 4, 5, 10), others used different deltas of variation between resting and exercise blood pressure (11–13), and still others employed the variation of blood pressure by the intensity and duration of exercise performed (14). Not all cohort studies, however, have shown that ETT hypertensive response is predictive of hypertension (15), and a consensus statement did not recommend ETT with this objective, mainly because of the absence of a standardized definition of hypertensive response (16). We reported the influence of the correction of the variation of blood pressure during the ETT by the work performance over the associations of hypertensive response with blood pressure measured by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and cardiac abnormalities by echocardiogram (17). Individuals classified at the top tertile of SBP response corrected by the metabolic equivalent task (MET) (≥ 11.3 mmHg/MET) had higher ABP and a trend for having higher left ventricular septal and posterior wall thickness than individuals classified in the lower tertiles (17). These differences were more pronounced than the differences observed between individuals with and without a peak exercise blood pressure higher than 210 mmHg.

Studies of the association between hypertensive response and end organ damage are mostly cross-sectional. Moreover, studies of the association between hypertensive response in the ETT with incident hypertension have employed the diagnosis of hypertension done on the basis of office measurements. In this report, we explored the association between different definitions of hypertensive response with the variation of blood pressure, the incidence of hypertension by ABPM, and the incidence of echocardiographic abnormalities in a longitudinal study.

Methods

Baseline data collection: patients from this cohort were investigated in our cross-sectional study (17). They were selected from a large data base of patients submitted, for clinical purposes, to an ETT, ABPM and a color Doppler echocardiogram. From 347

patients that had the three examinations done at the same year between 1995 and 1999, 75 had normal untreated blood pressure in the office and no evidence of structural cardiac disease. They had unspecific complaints and all were free of cardiovascular or other relevant diseases. All individuals performed a maximal treadmill exercise test with the Bruce's protocol (Imbramed® KT – 10100 system). All exams were done by a board certified cardiologist. ABPM was set to take blood pressure at intervals of 15 minutes in the daytime and intervals of 20 minutes in the nighttime (Cárdio Sistemas®, DynaMapa oscilometric software). Two-dimensional echocardiograms with color Doppler were done by the same observer in ESAOTE Biomédica® SIM 7000 CFM system. The ejection fraction was calculated by the Teicholtz method.

Follow-up and procedures: The participants from the baseline study were contacted in a mean follow-up time of 8.1 ± 1.0 years (5 to 9.9 years). Three individuals were not found and three did not agree to be examined again. Sixty nine (92%) patients were submitted to a new clinical examination, office blood pressure determination, ABPM and echocardiogram with color Doppler. The echocardiogram was done in the follow-up examination with ESAOTE Biomédica® AU3 system. ABPM was done with devices of the same brand employed in the baseline evaluation. All participants did not present any cardiovascular event during the follow-up time. Blood pressure-lowering agents were suspended for two before the examinations. The incidence of office hypertension was based on $BP \geq 140/90$ mmHg after wash-out. The corresponding values for 24 hours, daily and nightly hypertension in the ABP monitoring were 130/80, 135/85 and 120/70 mmHg, respectively.

Analysis

The same definitions of hypertensive response during the baseline ETT were employed as explanatory variables in the follow-up study. They consisted of tertiles of the deltas between pre-exercise resting blood pressure and the peak exercise blood pressure in the ETT corrected by MET. Only the systolic response was included in the follow-up analysis, since the diastolic response was less consistently associated with ABPM and echocardiographic parameters in the baseline evaluation (17). Office blood pressure, 24 hour, daily and nightly ABP, and echocardiographic parameters in the follow-up

examination by tertiles of blood pressure response by MET were tested by means of two-way ANOVA, testing for contrasts by the Scheffé's multiple-comparison method (18). The variation of the same variables between the baseline and the follow-up examination were computed and the deltas by tertile of blood pressure response were tested by means of a one-way ANOVA. In a multivariate linear model (ANCOVA) the deltas were adjusted for age, body mass index and the corresponding baseline blood pressure or echocardiographic parameter. The incidence of hypertension (BP \geq 140/90 mmHg after wash-out) by tertiles of blood pressure response, by the top tertile versus the lower tertiles and by absolute elevation of systolic blood pressure in the ETT to \geq 210 mmHg (yes or no) were tested by a Chi-square. In a logistic regression model, the incidence of hypertension by hypertensive response was adjusted for age and baseline systolic blood pressure. In addition, we compared the incidence of hypertension by different combinations of hypertensive response by the top tertile of blood pressure response corrected by MET and by the absolute response (\geq 210 mmHg).

The study was approved by Ethical Committee of the University of Caxias do Sul and all participants signed an informed consent to participate.

Results

In the total, 69 of the 75 (92%) participants of the baseline evaluation agreed to participate in the follow-up evaluation. Table 1 shows demographic, anthropometric, office and 24 hours, nightly and daily ABP, and echocardiographic parameters of the participants classified by hypertensive response in the baseline evaluation. Age, BMI, almost all BP means in ABPM, and left atrial dimension were greater in the top tertiles of blood pressure response by MET. The differences of 24 h and daily ABP and left atrial dimension persisted after more than 5 years of follow-up (table 2). The differences by tertiles of hypertensive response by MET of office SBP, posterior wall and septum thickness, and isovolumetric relaxation time became significant in the follow-up visit (table 2).

Table 3 shows the crude and adjusted (for age, BMI and the corresponding baseline value) variation of BP and echocardiographic parameters by tertiles of blood pressure response by MET between the baseline and the follow-up evaluation. All parameters increased between the baseline and the follow-up examination ($P < 0.05$ for most within group comparisons). Individuals with hypertensive response in the top tertile had a higher

adjusted enlargement in the dimension of the left atrium. The increase in the posterior wall thickness showed a trend for a higher increment in the top tertile. The remaining BP means and echocardiographic parameters increased similarly in the three groups.

Table 4 shows that the incidence of hypertension in the office and at each period of ABPM increased in parallel with the tertiles of hypertensive response by MET. In a logistic regression model, adjusting for age and the corresponding baseline blood pressure, the incidence of hypertension in the office or by ABPM was still above the null (risk ratio = 1.0) but was no longer significant. The adjusted risk ratios for incidence of hypertension in the top tertile versus the lower tertile were 2.1 (95% CI 0.4 to 10.1, P = 0.364) for office blood pressure, 1.2 (0.3 to 5.2, P = 0.835) for 24 h ABP, 2.7 (0.6 to 11.9, P = 0.185) for daily ABP, and 1.2 (0.3 to 5.4, P = 0.778) for nightly ABP.

Table 5 presents the incidence of hypertension by the top tertile of hypertensive response versus the lower tertiles, and the incidence of hypertension in individuals with absolute systolic blood pressure response ≥ 210 mmHg in the treadmill test. The incidence of hypertension in the office and by ABPM tended to be more consistently higher when the definition of hypertensive response was based on the top tertile of blood pressure response by MET. For ABPM, this tendency was attributed to individuals who had hypertensive response defined by the top tertile but not by the absolute response ≥ 210 mmHg (Figure 1).

Discussion

In this cohort study, we identified that normotensive individuals with a hypertensive response in the ETT had a higher probability to developing hypertension than individuals without such response in a follow-up time of 8.1 ± 1.0 years. The risk for developing hypertension in the office was previously demonstrated in most (4, 8, 9, 12, 19) but not all (15) cohort studies. As far we know, we demonstrated by the first time that a hypertensive response in the ETT was a risk factor for hypertension diagnosed by ABP measurement as well. Hypertensive response based on tertiles of blood pressure variation corrected by the amount of work developed during exercise were associated with a parallel increasing in the risk of hypertension. Higher risk for developing hypertension with blood pressure response corrected by heart rate during exercise was reported before (20). In this larger cohort, the cumulative incidence of hypertension increased progressively with percentile

curves of systolic and diastolic blood pressure responses to relative heart rate increments during submaximal exercise.

Individuals classified in the top tertile of hypertensive response by MET had already higher ABP and left ventricular septal and posterior wall thickness than individuals classified in the lower tertiles in the baseline evaluation of this cohort (15). Blood pressure measured at office and by ABPM and of most echocardiographic parameters increased in parallel among the three tertiles of blood pressure response. The increasing in the left atrium dimension was higher in individuals classified in top tertile, and the increasing in the posterior wall thickness tended to be higher. Taking together, our findings and those of cross-sectional studies that identified a higher frequency of end-organ damage in subjects with a hypertensive response (1, 2, 3, 17, 21, 22, 23) demonstrate that individuals with hypertensive response in the ETT are in a tracking to the full development of hypertension and its consequences. The higher increasing in left atrial dimension and posterior wall thickness in individuals classified at the top tertile of blood pressure response suggest that this condition confer an additional risk for the development of structural cardiac abnormalities.

The present study allowed to studying further definitions of hypertensive response. Systolic and diastolic blood pressure response, defined in absolute terms (1, 2, 3, 17, 22) or by amplitude of variation (11-12), and blood pressure variation corrected by the amount of work developed during exercise (14, 20) have been proposed as criteria of hypertensive response. In the cross-sectional evaluation of these subjects, we had already demonstrated that the correction of systolic blood pressure response by the amount of work could improved the detection of abnormalities associated a hypertensive response (17). In this regard, the present findings confirm this trend in a relatively long follow-up study. Individuals in the top tertile of blood pressure response (approximately 11 mmHg of variation in systolic blood pressure by MET) were at higher risk to develop hypertension than individuals with hypertensive response defined exclusively by the absolute systolic blood pressure response.

Our study has some limitations that deserve mention. The more important is the small sample size. The absence of some differences between subjects with and without a hypertensive response may be secondary to a beta error. By the same way, the loss of significance of the risk for hypertension after adjustment for age and the corresponding baseline blood pressure may be ascribed to a beta error. The overall trend, however, was

quite clear, and demonstrated that individuals with a hypertensive response in the ETT are in a tracking to the increasing in blood pressure and incidence of cardiac consequences. The presence of a hypertensive response in a routine ETT should alert about the risks of these patients. The losses during the follow-up were small and occurred evenly among the three groups. We could not control for drug treatment for hypertension between the two evaluations. If the participants with a hypertensive response, and consequently at higher risk of developing hypertension, had been effectively treated between the evaluations, their differences from the subjects without hypertensive response could have been softened. The relatively short period of wash-out could be insufficient to allow the return of blood pressure to the usual levels. Both the treatment of hypertension and the short wash-out period would have decreased the differences between individuals with and without hypertensive response. Therefore, they can be considered conservative bias.

Our findings have a clear clinical perspective. The detection of a hypertensive response during the ETT, particularly by the variation of systolic blood pressure corrected by MET, suggests that the primary prevention of hypertension by non-drug interventions in these individuals should be reinforced. A close follow-up of these subjects, in order to start blood pressure-lowering drugs precociously, may be considered.

In conclusion, individuals with hypertensive response at the exercise treadmill test, particularly if defined by the variation of blood pressure corrected by the amount of work, are at higher risk to develop hypertension in the office and by ambulatory blood pressure monitoring. These individuals are also at higher risk to develop cardiac structural abnormalities typical of hypertensive heart disease.

References

1. Gottdiener JS, Brown J, Zoltick J, Fletcher RD. Left ventricular hypertrophy in men with normal blood pressure: relation to exaggerated blood pressure response to exercise. *Ann Intern Med* 1990; 112: 161–66.
2. Molina L, Elosua R, Marrugat J, Pons S. Relation of maximum blood pressure during exercise and regular physical activity in normotensive men with left ventricular mass and hypertrophy. *Am J Cardiol* 1999; 84: 890–93.
3. Polónia J, Martins L, Faria DB, Macedo F, Coutinho J, Simões L. Higher left ventricle mass in normotensives with exaggerated blood pressure responses to exercise associated with higher ambulatory blood pressure load and sympathetic activity. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl A): 30–36.
4. Dlin RA, Hanne N, Silverberg DS, Bar-Or O. Follow-up of normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Am Heart J* 1983; 106: 316–20.
5. Wilson NV, Meyer BM. Early prediction of hypertension using exercises blood pressure. *Prev Med* 1981; 10: 62–68.
6. Falkner B, Onesti G, Hamstra B. Stress response characteristics of adolescents with genetic risk of essential hypertension. A five year follow-up. *Clin Exp Hypertens* 1981; 3: 583–91.
7. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new onset hypertension – The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 1831–36.
8. Tanji JL, Champlin JJ, Wong GY, Lew EY, Brown TC, Amsterdam EA. Blood pressure recovery curves after sub maximal exercise. A predictor of hypertension at ten-year follow-up. *Am J Hypertens* 1989; 2: 135–38.
9. Matthews CE, Pate RR, Jackson KL, Ward DS, Macera CA, Kohl HW, Blair SN. Exaggerated blood pressure response to dynamic exercise at risk of future hypertension. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 29–35.
10. Herkenhoff FL, Lima EG, Gonçalves RA, Souza AC, Vasquez EC, Mill JG. Doppler echocardiographic indexes and 24-h ambulatory blood pressure data in sedentary middle-age men presenting exaggerated blood pressure response during dynamical exercise test. *Clin Exp Hypertens* 1997; 19: 1101–16.
11. Smith DG, Neutel JM, Graettinger WF, Myers J, Froelicher VF, Weber MA. Impact of left ventricular hypertrophy on blood pressure responses to exercise. *Am J Cardiol* 1992; 69: 225–28.
12. Miyai N, Arita M, Morioka I, Miyashita K, Nishio I, Takeda S. Exercise BP response in subjects with high-normal BP: exaggerated blood pressure response to exercise and risk of future hypertension in subjects with high-normal blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1626–31.

13. Criqui MH, Haskell WL, Heiss G, Tyroler HA, Green P, Rubenstein CJ. Predictors of systolic blood pressure response to treadmill exercise: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1983; 68: 225–33.
14. de Queiroz Carreira MA, Ribeiro JC, Caldas JA, Tavares LR, Nani E. Response of blood pressure to maximum exercise in hypertensive patients under different therapeutic programs. *Arq Bras Cardiol* 2000; 75: 285–88.
15. Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1994; 7:234-41.
16. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36:533-53.
17. Zanettini JO, Fuchs FD, Zanettini MT, Zanettini JP. Is hypertensive response in treadmill testing better identified with correction for working capacity? A study with clinical, echocardiographic and ambulatory blood pressure correlates. *Blood Pressure* 2004; 13: 225-229.
18. Scheffé H. A method for judging all contrasts in the analysis of variance. *Biometrika* 1953; 40:87-104.
19. Majahalme S, Turjanmaa V, Tuomisto M, Lu H, Uusitalo A. Blood pressure responses to exercise as predictors of blood pressure level after 5 years. *Am J Hypertens* 1997; 10: 106–16.
20. Miyai N, Arita M, Miyashita K, Morioka I, Shiraishi T, Nishio I. Blood pressure response to heart rate during exercise test and risk of future hypertension. *Hypertension* 2002; 39:761-66.
21. Lima EG, Spritzer N, Herkenhoff FL, Bermudes A, Vasquez EC. Noninvasive ambulatory 24-hour blood pressure in patients with high normal blood pressure and exaggerated systolic pressure response to exercise. *Hypertension* 1995; 26: 1121–24.
22. Miyai N, Arita M, Morioka I, Takeda S, Miyashita K. Ambulatory blood pressure, sympathetic activity, and left ventricular structure and function in middle-aged normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Med Sci Monit* 2005; 11:CR478-84.
23. Sung J, Ouyang P, Silber HA, Bacher AC, Turner KL, DeRegis JR, Hees PS, Shapiro EP, Stewart KJ. Exercise blood pressure response is related to left ventricular mass. *J Hum Hypertens* 2003; 17:333-38.

Table 1. Anthropometric, demographic, echocardiographic and ABP monitoring parameters by tertiles of blood pressure response by MET at the baseline evaluation (mmHg/MET).

	TERTILE 1 < 7.3 N = 23	TERTILE 2 7.3 – 11.3 N = 24	TERTILE 3 ≥ 11.3 N = 22	P
Age (years)	33.3 ± 10.9	38.7 ± 9.6	43.9 ± 9.9	0.004
Males	14 (60.9)	12 (50.0)	16 (72.7)	0.288
Current smokers	4 (17.4)	1 (4.2)	5 (22.7)	0.180
Heart rate (bpm)	67.0 ± 9.9	70.5 ± 7.5	65.6 ± 8.3	0.141
Body mass index (kg/m ²)	24.1 ± 3.7	26.9 ± 4.4	28.0 ± 3.0	0.002
Office SBP (mmHg)	121.7 ± 12.5	126.9 ± 10.9	127.0 ± 9.2	0.185
Office DBP (mmHg)	79.1 ± 7.2	78.6 ± 8.6	82.5 ± 6.9	0.175
24 h ambulatory SBP (mmHg)	115.4 ± 11.6	118.7 ± 9.2	125.3 ± 9.4	0.006
24 h ambulatory DBP (mmHg)	72.2 ± 8.7	74.2 ± 7.9	78.3 ± 6.4	0.031
Daily ambulatory SBP (mmHg)	118.8 ± 12.5	122.1 ± 9.9	129.0 ± 10.0	0.008
Daily ambulatory DBP (mmHg)	75.5 ± 9.3	77.5 ± 8.5	81.6 ± 6.3	0.044
Nightly ambulatory SBP (mmHg)	105.2 ± 11.2	108.9 ± 9.8	114.7 ± 9.6	0.010
Nightly ambulatory DBP (mmHg)	66.3 ± 8.4	65.2 ± 7.4	68.4 ± 8.2	0.024
Systolic dipping (%)	11.2 ± 6.5	10.7 ± 6.3	10.9 ± 6.0	0.960
Diastolic dipping (%)	17.4 ± 6.1	15.6 ± 7.6	15.5 ± 7.6	0.608
Left atrium dimension (cm)	2.3 ± 0.5	2.6 ± 0.5	2.7 ± 0.6	0.029
Left ventricle mass index (g/m ²)	94.9 ± 26.0	94.5 ± 20.8	105.0 ± 26.0	0.273
Ejection fraction (%)	67.1 ± 7.5	67.0 ± 5.6	63.7 ± 6.3	0.147
Posterior wall thickness (mm)	8.4 ± 1.1	8.7 ± 1.1	9.3 ± 1.6	0.070
Septum thickness (mm)	9.2 ± 1.9	9.5 ± 1.9	10.4 ± 1.9	0.114
Isovolumetric relaxation time (sec)	0.74 ± 0.16	0.73 ± 0.13	0.78 ± 0.13	0.423

SBP = systolic blood pressure

DBP = diastolic blood pressure

Table 2. Office blood pressure, ABP monitoring parameters, and echocardiographic measurements by baseline tertiles of blood pressure response by MET in the follow-up visit (mmHg/MET).

	TERTILE 1 < 7.3 N = 23	TERTILE 2 7.3 – 11.3 N = 24	TERTILE 3 ≥ 11.3 N = 22	P
Office SBP (mmHg)	132.7 ± 13.6 ^{a*}	138.5 ± 17.0 ^{a,b}	144.1 ± 14.3 ^b	0.048
Office DBP (mmHg)	89.8 ± 11.5	90.7 ± 11.4	94.1 ± 11.3	0.403
24 h ambulatory SBP (mmHg)	122.9 ± 15.6	125.0 ± 11.6	131.8 ± 9.3	0.051
24 h ambulatory DBP (mmHg)	78.6 ± 12.0	80.9 ± 9.6	83.1 ± 6.6	0.289
Daily ambulatory SBP (mmHg)	126.1 ± 16.1 ^a	128.6 ± 12.0 ^{a,b}	136.2 ± 9.3 ^b	0.028
Daily ambulatory DBP (mmHg)	81.5 ± 12.0	83.6 ± 0.05	86.9 ± 7.0	0.198
Nightly ambulatory SBP (mmHg)	110.0 ± 14.7	113.3 ± 13.4	117.6 ± 10.3	0.153
Nightly ambulatory DBP (mmHg)	67.3 ± 11.9	69.6 ± 8.1	72.6 ± 8.6	0.195
Systolic dipping (%)	12.9 ± 6.3	11.8 ± 6.4	14.0 ± 4.8	0.464
Diastolic dipping (%)	17.5 ± 7.9	16.3 ± 6.4	17.1 ± 6.9	0.839
Left atrium dimension (cm)	3.2 ± 0.4 ^a	3.3 ± 0.3 ^a	3.7 ± 0.4 ^b	< 0.001
Left ventricle mass index (g/m ²)	107.7 ± 26.8	111.7 ± 27.7	125.7 ± 24.5	0.063
Ejection fraction (%)	68.6 ± 8.3	69.5 ± 6.2	65.7 ± 8.1	0.218
Posterior wall thickness (mm)	8.7 ± 1.4 ^a	9.0 ± 1.2 ^a	10.0 ± 1.2 ^b	0.005
Septum thickness (mm)	9.4 ± 1.7 ^a	10.1 ± 2.3 ^{a,b}	11.0 ± 1.6 ^b	0.030
Isovolumetric relaxation time (sec)	0.73 ± 0.19	0.76 ± 0.15	0.85 ± 0.14	0.044

SBP = systolic blood pressure

DBP = diastolic blood pressure

*The values with different superscripts for each tertile of blood pressure response by MET are statistically significantly different (Scheffé)

Table 3. Variation of office and ambulatory blood pressure measurements and echocardiographic parameters by baseline tertiles of blood pressure response by MET (mmHg/MET).

VARIABLE	TERTILES	BEFORE	AFTER	DELTA	P	Adjusted* (CI 95%)	P
Office SBP (mmHg)	1	121.7 ± 12.5	132.7 ± 13.5	11.0 ± 13.1	0.266	10.7 (4.8 – 16.5)	0.368
	2	126.9 ± 10.9	138.5 ± 17.0	11.7 ± 15.8		12.4 (7.1 – 17.7)	
	3	127.0 ± 9.2	144.1 ± 14.3	17.0 ± 11.0		16.6 (10.8 – 22.4)	
Office DBP (mmHg)	1	79.1 ± 7.2	89.8 ± 11.5	10.7 ± 10.8	0.931	10.7 (5.8 – 15.6)	0.902
	2	78.6 ± 8.6	90.7 ± 11.4	11.9 ± 12.5		11.2 (6.6 – 15.7)	
	3	82.5 ± 6.9	94.1 ± 11.3	11.6 ± 11.2		12.3 (7.3 – 17.3)	
24 h ambulatory SBP (mmHg)	1	115.4 ± 11.6	122.9 ± 15.6	7.5 ± 13.0	0.932	7.1 (2.4 – 11.8)	0.856
	2	118.7 ± 9.2	125.0 ± 11.6	6.4 ± 8.4		5.9 (1.6 – 10.1)	
	3	125.3 ± 9.4	131.8 ± 9.3	6.6 ± 10.5		7.5 (2.7 – 12.3)	
24 h ambulatory DBP (mmHg)	1	72.2 ± 8.7	78.6 ± 12.0	6.3 ± 9.9	0.706	6.4 (2.9 – 9.9)	0.850
	2	74.2 ± 7.9	80.9 ± 9.6	6.7 ± 6.1		6.4 (3.2 – 9.6)	
	3	78.3 ± 6.4	83.1 ± 6.6	4.8 ± 7.2		5.1 (1.6 – 8.7)	
Daily ambulatory SBP (mmHg)	1	118.8 ± 12.5	126.1 ± 16.1	7.3 ± 12.9	0.962	6.8 (1.9 – 11.6)	0.754
	2	122.1 ± 9.9	128.6 ± 12.0	6.5 ± 8.9		5.9 (1.5 – 10.3)	
	3	129.0 ± 10.0	136.2 ± 9.3	7.2 ± 11.6		8.4 (3.5 – 13.3)	
Daily ambulatory DBP (mmHg)	1	75.5 ± 9.3	81.5 ± 12.0	6.3 ± 9.9	0.925	5.9 (2.4 – 9.5)	0.993
	2	77.5 ± 8.5	83.6 ± 10.5	6.7 ± 6.1		5.8 (2.5 – 9.1)	
	3	81.6 ± 6.3	86.9 ± 7.0	4.8 ± 7.1		5.6 (2.0 – 9.3)	
Nightly ambulatory SBP (mmHg)	1	105.2 ± 11.2	110.0 ± 14.7	4.8 ± 13.9	0.862	4.4 (-0.9 – 9.6)	0.990
	2	108.9 ± 9.8	113.3 ± 13.4	4.4 ± 11.8		4.0 (-0.7 – 8.7)	
	3	114.7 ± 9.6	117.6 ± 10.3	2.9 ± 11.2		3.9 (-1.4 – 9.1)	
Nightly ambulatory DBP (mmHg)	1	66.3 ± 8.4	67.3 ± 11.9	5.0 ± 10.3	0.854	4.5 (0.8 – 8.1)	0.994
	2	65.2 ± 7.4	69.6 ± 8.1	4.4 ± 6.5		4.2 (0.9 – 7.5)	
	3	68.4 ± 8.2	72.6 ± 8.6	3.6 ± 8.0		4.4 (0.75 – 8.1)	
Left atrium dimension (cm)	1	2.3 ± 0.5	3.2 ± 0.4	0.87 ± 0.52	0.472	0.74 (0.5 – 0.9)	0.014
	2	2.6 ± 0.5	3.3 ± 0.3	0.74 ± 0.60		0.76 (0.6 – 0.9)	
	3	2.7 ± 0.6	3.7 ± 0.4	0.94 ± 0.58		1.1 (0.9 – 1.2)	
Left ventricle mass index (g/m ²)	1	94.9 ± 26.0	107.7 ± 26.8	10.9 ± 25.5	0.303	10.2 (0.7 – 19.7)	0.205
	2	94.5 ± 20.8	111.7 ± 27.7	17.2 ± 16.1		16.0 (7.6 – 24.4)	
	3	105.0 ± 26.0	125.7 ± 24.5	20.8 ± 21.5		22.8 (13.6 – 32.0)	
Posterior wall thickness (mm)	1	8.4 ± 1.1	8.7 ± 1.4	0.3 ± 0.11	0.539	0.2 (-0.3 – 0.6)	0.091
	2	8.7 ± 1.1	9.0 ± 1.2	0.3 ± 0.09		0.2 (-0.2 – 0.7)	
	3	9.3 ± 1.6	10.0 ± 1.2	0.6 ± 0.14		0.9 (0.4 – 0.13)	
Septum thickness (mm)	1	9.2 ± 1.9	9.4 ± 1.7	0.1 ± 0.12	0.313	0.0 (-0.6 – 0.6)	0.115
	2	9.5 ± 1.9	10.1 ± 2.3	0.7 ± 0.11		0.6 (0.1 – 0.12)	

	3	10.4 ± 1.9	11.0 ± 1.6	0.6 ± 0.15		0.8 (0.3 – 0.14)	
Isovolumetric relaxation time (sec)	1	0.74 ± 0.16	0.73 ± 0.19	-0.01 ± 0.16	0.326	0.02 (-0.04 – 0.08)	0.528
	2	0.73 ± 0.13	0.76 ± 0.15	0.03 ± 0.16		0.01 (-0.05 – 0.07)	
	3	0.78 ± 0.13	0.85 ± 0.14	0.07 ± 0.16		0.06 (-0.01 – 0.12)	

*Adjusted for age, BMI and the corresponding baseline blood pressure or echocardiographic parameter

Table 4. Incidence of hypertension (n and percentage) defined by office and ABP monitoring by baseline tertiles of blood pressure response by MET (mmHg/MET) in the baseline treadmill test.

	TERTILE 1 < 7.3 N = 23	TERTILE 2 7.3 – 11.3 N = 24	TERTILE 3 ≥ 11.3 N = 22	P#
Office	09 (39.1)	12 (50.0)	16 (72.7)	.025
24 h ABP	10 (43.5)	14 (58.3)	16 (72.7)	.048
Daily ABP	6 (26.1)	12 (50.0)	15 (68.2)	.005
Nightly ABP	9 (39.1)	11 (45.8)	15 (68.2)	.054

#P for trend

Table 5. Incidence of hypertension (n and percentage) defined by office and ABP monitoring by baseline top versus lower tertiles of blood pressure response by MET (mmHg/MET) and by peak systolic blood pressure ≥ 210 mmHg in the baseline treadmill test.

	TERTILE 1-2 < 11.3 N = 47	TERTILE 3 ≥ 11.3 N = 22	P#	Peak SBP < 210 mmHg N = 45	Peak SBP ≥ 210 mmHg N = 24	P#
Office	21 (44.7)	16 (72.7)	.039	20 (44.4)	17 (70.8)	.045
24 h ABP	24 (51.1)	16 (72.7)	.119	23 (51.1)	17 (70.8)	.132
Daily ABP	18 (38.3)	15 (68.2)	.037	18 (40.0)	15 (62.5)	.084
Nightly ABP	20 (42.6)	15 (68.2)	.070	20 (44.4)	15 (62.5)	.208

#Chi-square

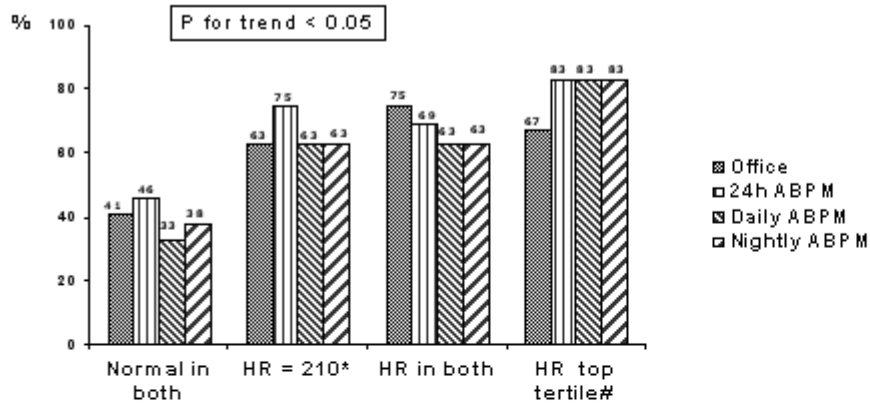


Figure 1. Incidence of hypertension in the office and in different periods of ABP monitoring by different definitions of hypertensive response (HR) at the baseline evaluation (* mmHg; # top tertile of systolic blood pressure response by MET, mmHg/MET).

7. ARTIGO EM PORTUGUÊS

Resposta hipertensiva à ergometria corrigida para o trabalho desenvolvido melhora a predição de hipertensão arterial à monitorização ambulatorial da pressão arterial e proporciona maior detecção de anormalidades á ecocardiografia: resultados de oito anos de acompanhamento

João Otavio Zanettini^{1,2,3}, Jacira Pisani Zanettini², Marco Tulio Zanettini², Flávio Danni Fuchs¹

¹ Departamento de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS

² Clínica Eletrocor, Caxias do Sul

³ Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul

Conflito de interesse: nós não possuímos qualquer potencial conflito de interesse com relação aos dados contidos nesse estudo

Endereço para correspondência

Flávio Danni Fuchs

Serviço de Cardiologia, sala 2061

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Ramiro Barcelos, 2350

90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil

Fone/Fax: + 5551-2101-8420

E-mail: ffuchs@hcpa.ufrgs.br

Resumo

Base Teórica: Estudos de associação entre resposta hipertensiva ao teste ergométrico e danos em órgãos alvo são, em grande parte, transversais e sem a utilização da MAPA. Nós investigamos a associação de diferentes definições de resposta hipertensiva, incidência de HAS à MAPA e desenvolvimento de anormalidades estruturais cardíacas.

Métodos: Indivíduos normotensos foram avaliados na linha de base e após 8.1 ± 1.0 anos utilizando dados clínicos, PA casual, teste ergométrico, ecocardiograma e MAPA. A variação desses parâmetros e a incidência de HAS por tercís de resposta pressórica corrigida pelo MET e por variação absoluta da PA foram testados em modelos multivariados.

Resultados: Sessenta e nove de 75 (92%) participantes foram re-examinados no seguimento. Os pacientes que tiveram maiores PA casual e à MAPA, IMC, diâmetro atrial esquerdo e que foram classificados no tercil 3 de resposta pressórica à ergometria persistiram com esses parâmetros mais elevados no seguimento. Medidas de parede posterior de VE (8.7 ± 1.4 , 9.0 ± 1.2 , 10.0 ± 1.2 mm, $P = 0.005$), septo interventricular (9.4 ± 1.7 , 10.1 ± 2.3 , 11.0 ± 1.6 mm, $P = 0.030$) e tempo de relaxamento isovolumétrico (0.73 ± 0.19 , 0.76 ± 0.15 , 0.85 ± 0.14 seg, $P = 0.044$) persistiram significativamente mais elevados no seguimento nos pacientes do tercil superior. A incidência de HAS à MAPA foi maior nos pacientes com resposta hipertensiva pelo critério do tercil superior em relação àqueles com PAS de pico ≥ 210 mmHg.

Conclusões: A correção da resposta pressórica à ergometria pelo MET melhora a predição de HAS à MAPA e a detecção de anormalidades estruturais cardíacas.

Palavras chave: resposta hipertensiva; teste ergométrico; hipertensão; anormalidades estruturais cardíacas.

Introdução

Resposta hipertensiva ao teste ergométrico tem sido associada a dano em órgão alvo (1-3) e incidência aumentada de hipertensão (4-9). A definição de resposta hipertensiva tem utilizado diferentes critérios: valores absolutos de pico (1, 3, 4, 5, 10), deltas de variação entre a PA de repouso e a PA de exercício (11-13) e variação pressórica conforme intensidade e tempo de exercício (14). Nem todos os estudos de coorte, entretanto, tem demonstrado que resposta hipertensiva é preditora de hipertensão (15). Assim, os consensos não recomendam o teste ergométrico para esse propósito, principalmente, pela falta de padronização de critérios diagnósticos (16). Nós relatamos a influência da variação da pressão arterial durante o teste ergométrico corrigida pelo trabalho desenvolvido sobre a associação de resposta hipertensiva com medidas de pressão arterial pela MAPA e anormalidades estruturais detectadas à ecodopplercardiografia (17). Indivíduos classificados no tercil superior de resposta pressórica sistólica corrigida pelo equivalente metabólico (MET) (> 11.3 mmHg/MET) tiveram maior pressão arterial à MAPA e tendência a maiores medidas de septo e parede posterior à ecocardiografia em relação aos indivíduos classificados nos tercís inferiores (17). Essas diferenças foram mais pronunciadas que aquelas observadas entre os indivíduos classificados com e sem resposta pressórica de pico da PAS maior que 210 mmHg.

Estudos de associação entre resposta hipertensiva e dano em órgão alvo são, em grande parte, transversais. Além disso, estudos de associação entre resposta hipertensiva à ergometria com incidência de hipertensão foram executados através de medidas casuais de pressão arterial.

Neste estudo, em delineamento longitudinal, nós exploramos a associação entre diferentes definições de resposta hipertensiva com a incidência de hipertensão à MAPA e a incidência de anormalidades estruturais à ecodopplercardiografia.

Métodos

Coleta dos dados de base: os pacientes dessa coorte foram investigados em

nosso estudo transversal (17). Eles foram selecionados de uma grande base de dados de pacientes submetidos, por diversas indicações, a teste ergométrico, MAPA e ecodopplercardiograma.

De 347 pacientes que realizaram os 3 exames no mesmo ano, entre 1995 a 1999, 75 eram normotensos de consultório e não tinham evidências de doença estrutural cardíaca. Esses indivíduos tinham queixas inespecíficas e estavam livres de doença cardíaca ou outro distúrbio relevante. Todos os indivíduos realizaram TE máximo utilizando o protocolo de Bruce (sistema Imbramed® KT – 10100). Todos os exames foram realizados por um único cardiologista proficiente e experiente.

A MAPA foi programada para medir a PA em intervalos de 15 minutos no período diurno e de 20 minutos à noite (Cárdio Sistemas®, DynaMapa oscilometric software).

Ecocardiograma bidimensional com Doppler colorido foi realizado em todos os indivíduos pelo mesmo pesquisador utilizando equipamento ESAOTE Biomédica® SIM 7000 CFM system. A fração de ejeção do VE foi calculada pela fórmula de Teicholtz.

Seguimento: Os participantes do estudo basal foram contactados em média 8.1 ± 1.0 anos após a avaliação inicial (5.0 a 9.9 anos). Três indivíduos não foram localizados e 3 se recusaram a participar do estudo. Sessenta e nove (92%) pacientes foram submetidos a uma nova avaliação clínica, com medida da PA casual, estudo de MAPA e ecocardiograma transtorácico. O ecodopplercardiograma foi realizado com equipamento ESAOTE Biomédica® AU3 system e a MAPA utilizou as mesmas ferramentas da avaliação de base. Nenhum paciente apresentou qualquer evento cardiovascular no período de seguimento. Agentes anti-hipertensivos foram suspensos em 2 pacientes previamente à reavaliação. A incidência de HAS casual foi definida como PA $\geq 140/90$ mmHg após o período de *wash-out*. Os valores de HAS à MAPA nas 24h, diurna e noturna foram, respectivamente, 130/80, 135/85 e 120/70mmHg.

Análise: as mesmas definições de resposta hipertensiva utilizadas no TE de base foram empregadas como variáveis explanatórias no seguimento. Foram utilizados tercis de deltas entre a PA de repouso pré-teste e a pressão de pico no TE corrigido pelo MET. Somente a pressão arterial sistólica foi incluída na análise do seguimento, visto que a pressão arterial diastólica se associou menos consistentemente com medidas de MAPA e de ecocardiograma na avaliação de base (17). No seguimento, a pressão arterial casual,

a MAPA de 24h, diurna e noturna e os parâmetros ecocardiográficos com os respectivos tercils de resposta pressórica corrigida pelo MET foram testados pela ANOVA bi-caudal e pelo teste de contraste de comparação múltipla de Scheffé (18). A variação das mesmas variáveis entre a linha de base e o seguimento foi computada e os deltas por tercils de resposta pressórica foram testados para médias pela ANOVA uni-caudal. Em modelo linear multivariado (ANCOVA), os deltas foram ajustados para idade, IMC, PA casual de base e parâmetros ecocardiográficos. O teste do qui-Quadrado analisou a incidência de HAS nos tercils de resposta pressórica ($PA \geq 140/90$ mmHg após período de *wash-out*), considerando o tercil superior em relação aos inferiores e a medida absoluta da PA de pico no TE ($PAS \geq 210$ mmHg).

Em modelo de regressão logística, a incidência de HAS pela resposta hipertensiva foi ajustada para idade e PAS na linha de base. Adicionalmente, nós comparamos a incidência de HAS de acordo com os diferentes critérios de resposta hipertensiva, pelo terceiro tercil de resposta pressórica corrigida pelo MET e pela resposta de valor absoluto (≥ 210 mmHg).

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Caxias do Sul e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

No total, 69 de 75 (92%) participantes da avaliação de base aceitaram participar na avaliação do seguimento. A tabela 1 demonstra parâmetros demográficos, antropométricos, PA casual, PA à MAPA e medidas ecocardiográficas dos participantes classificados com resposta hipertensiva na linha de base. Idade, IMC, múltiplas medidas de pressão arterial à MAPA e diâmetro atrial esquerdo foram maiores no tercil superior de resposta hipertensiva corrigida pelo MET. As diferenças nas medidas da PA de 24h e diurna à MAPA e diâmetro de átrio esquerdo persistiram após seguimento de mais de 5 anos (tabela 2). As diferenças por tercils de resposta pressórica corrigida pelo MET da PAS casual, espessura de parede posterior e do septo interventricular e tempo de relaxamento isovolumétrico persistiram significativas no seguimento (tabela 2).

A tabela 3 mostra a variação bruta e ajustada (para idade e IMC) de pressão arterial e parâmetros ecocardiográficos por tercils de resposta pressórica corrigida pelo MET entre a avaliação de base e o seguimento. Todos os parâmetros aumentaram entre a avaliação de base e o seguimento ($p < 0.05$ para a maior da comparação entre grupos). Indivíduos do tercil superior de resposta pressórica tiveram maior aumento do diâmetro atrial esquerdo quando ajustado aos fatores de confusão. Houve tendência a aumento da espessura da parede posterior de VE no terceiro tercil. As demais medidas pressóricas e parâmetros ecocardiográficos aumentaram de maneira similar entre os grupos.

A tabela 4 demonstra que a incidência de HAS definida por medida de PA no consultório e em cada período da MAPA teve tendência de aumento com os tercils de resposta pressórica corrigida pelo MET. Em modelo de regressão logística, a incidência de HAS no consultório ou à MAPA esteve ainda acima do nulo (Razão de Risco=1.0) mas sem significância estatística após ajuste para idade e PA de base. A razão de risco, após ajuste, para incidência de HAS do tercil superior em relação aos inferiores foi 2.1 (95% IC 0.4-10.1; $P = 0.364$) para PA casual, 1.2 (95% IC 0.3- 5.2; $P = 0.835$) para PA de 24h, 2.7 (95% IC 0.6 – 11.9; $P = 0.185$) para PA diurna e 1.2 (95% IC 0.3 – 5.4; $P = 0.778$) para PA noturna à MAPA.

A tabela 5 apresenta a incidência de HAS comparando o tercil superior de resposta pressórica pelo MET com os tercils inferiores e incidência de HAS em indivíduos com PAS de pico no TE na avaliação basal menor de 210 mmHg com igual ou maior que 210 mm Hg. A incidência de HAS pela medida da PA casual e parâmetros de MAPA tendeu a ser consistentemente superior quando a definição de resposta hipertensiva utilizada foi a do tercil corrigido pelo MET. À MAPA, esta tendência foi atribuída àqueles indivíduos com resposta hipertensiva com correção para o trabalho desenvolvido mas não àqueles definidos pelo critério absoluto (figura 1).

Discussão

Neste estudo de coorte, nós identificamos que indivíduos normotensos com resposta hipertensiva à ergometria tiveram maior probabilidade de desenvolver HAS do que indivíduos sem tal resposta no seguimento de 8.1 ± 1.0 anos. O risco de desenvolvimento de HAS de acordo com a PA casual foi demonstrado em muitas (4, 8, 9,

12, 19) mas não em todas as coortes (15). Nós demonstramos, num primeiro tempo, que a resposta hipertensiva à ergometria é fator de risco para HAS também diagnosticada por medidas de MAPA. Resposta hipertensiva definida por tercís de resposta pressórica corrigida pelo trabalho desenvolvido durante o TE foi associada com risco aumentado de HAS. Risco aumentado de desenvolvimento de HAS através da resposta pressórica corrigida pela frequência cardíaca durante o TE já foi reportado (20). Nessa grande coorte, a incidência cumulativa de HAS aumentou progressivamente com os percentis das curvas de resposta pressórica sistólica e diastólica em relação ao aumento da FC durante o exercício submáximo.

Indivíduos classificados no tercil superior de resposta hipertensiva pelo MET já tinham maiores medidas de MAPA e medidas de septo interventricular e parede posterior à ecocardiografia em relação aos tercís inferiores na avaliação de base nessa coorte (17). Pressão arterial de consultório e à MAPA e grande parte dos parâmetros ecocardiográficos aumentaram em paralelo nos 3 tercís de resposta pressórica. O aumento do diâmetro atrial esquerdo foi maior no terceiro tercil e a medida da espessura da parede posterior mostrou tendência para tal. Conjuntamente, nossos dados e de diversos estudos transversais, que associaram resposta hipertensiva ao TE com maior incidência de dano em órgão alvo (1, 2, 3, 17, 21, 22, 23) dão embasamento a teoria de que indivíduos com resposta hipertensiva à ergometria tendem a evoluir para franca hipertensão e suas conseqüências. O maior aumento do diâmetro atrial esquerdo e da espessura da parede posterior de VE em indivíduos classificados no terceiro tercil de resposta pressórica sugere que essa condição confere risco adicional para desenvolvimento de anormalidades estruturais cardíacas.

O presente estudo permitiu avaliar definições adicionais de resposta hipertensiva. Resposta pressórica sistólica e diastólica, definida em termos absolutos (1, 2, 3, 17, 22) ou por amplitude de variação de PA (11-12) e pela variação da pressão corrigida pelo trabalho desenvolvido (14, 20) têm sido propostos como critérios de resposta hipertensiva. Na avaliação transversal desses indivíduos, nós já tínhamos demonstrado que a correção da PAS para o trabalho desenvolvido poderia melhorar a detecção de anormalidades associadas à resposta hipertensiva (17). Assim, os achados do presente estudo confirmam essa tendência em um tempo de seguimento relativamente longo. Indivíduos do tercil superior de resposta pressórica (aproximadamente 11.0 mmHg de variação da PAS por MET desenvolvido) tiveram maior risco de desenvolvimento de HAS do que

indivíduos com resposta hipertensiva exclusivamente definida por resposta pressórica de pico da PAS.

Nosso estudo tem algumas limitações a serem citadas. A mais importante é a amostragem reduzida. A ausência de algumas diferenças entre sujeitos com e sem resposta hipertensiva podem ser secundárias a erro beta. Da mesma forma, a ausência de significância do risco de hipertensão após ajuste para idade e pressão arterial de base pode ter contribuído para o erro beta. Demonstrou-se claramente, entretanto, que indivíduos com resposta hipertensiva ao TE estão caminhando para um aumento no risco de elevação da pressão arterial e suas conseqüências. A presença de resposta hipertensiva em TE de rotina deveria despertar alerta sobre o risco desses pacientes. As perdas durante o seguimento foram pequenas e ocorreram nos 3 grupos. Não houve controle para tratamento medicamentoso de HAS entre as 2 avaliações. Se os participantes com resposta hipertensiva e conseqüentemente maior risco de desenvolvimento de HAS tivessem sido efetivamente tratados entre as avaliações, essas diferenças poderiam ter sido atenuadas. O relativamente curto período de *wash-out* poderia ser insuficiente para permitir o retorno dos níveis pressóricos aos níveis habituais. Ambos, o tratamento da HAS e o curto período de *wash-out* poderiam ter diminuído as diferenças entre os indivíduos com e sem resposta hipertensiva. Assim, podem ser considerados como vieses.

Nossos achados apontam uma clara perspectiva clínica. A detecção de uma resposta hipertensiva ao TE, particularmente pela variação da pressão arterial sistólica corrigida pelo MET, sugere que a prevenção primária de HAS por intervenções não medicamentosas nesses indivíduos deveria ser reforçada. Um acompanhamento rigoroso desses indivíduos, iniciando precocemente com drogas anti-hipertensivas, deveria ser considerado.

Em conclusão, indivíduos com resposta hipertensiva ao teste ergométrico em esteira rolante, particularmente se definidos pela variação da pressão arterial corrigida para o trabalho desenvolvido, estão sob risco aumentado de desenvolvimento de hipertensão segundo pressão arterial casual e monitorização de vinte e quatro horas da pressão arterial. Esses indivíduos estão também sob risco aumentado de desenvolvimento de anormalidades estruturais cardíacas típicas de cardiopatia hipertensiva.

Referências

1. Gottdiener JS, Brown J, Zoltick J, Fletcher RD. Left ventricular hypertrophy in men with normal blood pressure: relation to exaggerated blood pressure response to exercise. *Ann Intern Med* 1990; 112: 161–66.
2. Molina L, Elosua R, Marrugat J, Pons S. Relation of maximum blood pressure during exercise and regular physical activity in normotensive men with left ventricular mass and hypertrophy. *Am J Cardiol* 1999; 84: 890–93.
3. Polónia J, Martins L, Faria DB, Macedo F, Coutinho J, Simões L. Higher left ventricle mass in normotensives with exaggerated blood pressure responses to exercise associated with higher ambulatory blood pressure load and sympathetic activity. *Eur Heart J* 1992; 13 (Suppl A): 30–36.
4. Dlin RA, Hanne N, Silverberg DS, Bar-Or O. Follow-up of normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Am Heart J* 1983; 106: 316–20.
5. Wilson NV, Meyer BM. Early prediction of hypertension using exercises blood pressure. *Prev Med* 1981; 10: 62–68.
6. Falkner B, Onesti G, Hamstra B. Stress response characteristics of adolescents with genetic risk of essential hypertension. A five year follow-up. *Clin Exp Hypertens* 1981; 3: 583–91.
7. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new onset hypertension – The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 1831–36.
8. Tanji JL, Champlin JJ, Wong GY, Lew EY, Brown TC, Amsterdam EA. Blood pressure recovery curves after sub maximal exercise. A predictor of hypertension at ten-year follow-up. *Am J Hypertens* 1989; 2: 135–38.
9. Matthews CE, Pate RR, Jackson KL, Ward DS, Macera CA, Kohl HW, Blair SN. Exaggerated blood pressure response to dynamic exercise at risk of future hypertension. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 29–35.
10. Herkenhoff FL, Lima EG, Gonçalves RA, Souza AC, Vasquez EC, Mill JG. Doppler echocardiographic indexes and 24-h ambulatory blood pressure data in sedentary middle-age men presenting exaggerated blood pressure response during dynamical exercise test. *Clin Exp Hypertens* 1997; 19: 1101–16.
11. Smith DG, Neutel JM, Graettinger WF, Myers J, Froelicher VF, Weber MA. Impact of left ventricular hypertrophy on blood pressure responses to exercise. *Am J Cardiol* 1992; 69: 225–28.
12. Miyai N, Arita M, Morioka I, Miyashita K, Nishio I, Takeda S. Exercise BP response in subjects with high-normal BP: exaggerated blood pressure response to exercise and risk of future hypertension in subjects with high-normal blood pressure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1626–31.

13. Criqui MH, Haskell WL, Heiss G, Tyroler HA, Green P, Rubenstein CJ. Predictors of systolic blood pressure response to treadmill exercise: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1983; 68: 225–33.
14. de Queiroz Carreira MA, Ribeiro JC, Caldas JA, Tavares LR, Nani E. Response of blood pressure to maximum exercise in hypertensive patients under different therapeutic programs. *Arq Bras Cardiol* 2000; 75: 285–88.
15. Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1994; 7:234-41.
16. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36:533-53.
17. Zanettini JO, Fuchs FD, Zanettini MT, Zanettini JP. Is hypertensive response in treadmill testing better identified with correction for working capacity? A study with clinical, echocardiographic and ambulatory blood pressure correlates. *Blood Pressure* 2004; 13: 225-229.
18. Scheffé H. A method for judging all contrasts in the analysis of variance. *Biometrika* 1953; 40:87-104.
19. Majahalme S, Turjanmaa V, Tuomisto M, Lu H, Uusitalo A. Blood pressure responses to exercise as predictors of blood pressure level after 5 years. *Am J Hypertens* 1997; 10: 106–16.
20. Miyai N, Arita M, Miyashita K, Morioka I, Shiraishi T, Nishio I. Blood pressure response to heart rate during exercise test and risk of future hypertension. *Hypertension* 2002; 39:761-66.
21. Lima EG, Spritzer N, Herkenhoff FL, Bermudes A, Vasquez EC. Noninvasive ambulatory 24-hour blood pressure in patients with high normal blood pressure and exaggerated systolic pressure response to exercise. *Hypertension* 1995; 26: 1121–24.
22. Miyai N, Arita M, Morioka I, Takeda S, Miyashita K. Ambulatory blood pressure, sympathetic activity, and left ventricular structure and function in middle-aged normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Med Sci Monit* 2005; 11:CR478-84.
23. Sung J, Ouyang P, Silber HA, Bacher AC, Turner KL, DeRegis JR, Hees PS, Shapiro EP, Stewart KJ. Exercise blood pressure response is related to left ventricular mass. *J Hum Hypertens* 2003; 17:333-38.

Tabela 1. Parâmetros antropométricos, demográficos ecocardiográficos e de MAPA por tercís de resposta pressórica por MET na avaliação de base (mmHg/MET).

	TERCIL 1 < 7.3 N = 23	TERCIL 2 7.3 – 11.3 N = 24	TERTIL 3 > 11.3 N = 22	P
Idade (anos)	33.3 ± 10.9	38.7 ± 9.6	43.9 ± 9.9	0.004
Homens	14 (60.9)	12 (50.0)	16 (72.7)	0.288
Fumantes	4 (17.4)	1 (4.2)	5 (22.7)	0.180
Frequência cardíaca (bpm)	67.0 ± 9.9	70.5 ± 7,5	65.6 ± 8.3	0.141
Índice de Massa Corporal (kg/m ²)	24.1 ± 3.7	26.9 ± 4.4	28.0 ± 3.0	0.002
PAS casual (mmHg)	121.7 ± 12.5	126.9 ± 10.9	127.0 ± 9.2	0.185
PAD casual (mmHg)	79.1 ± 7.2	78.6 ± 8.6	82.5 ± 6.9	0.175
PAS de 24h na MAPA (mmHg)	115.4 ± 11.6	118.7 ± 9.2	125.3 ± 9.4	0.006
PAD de 24h na MAPA (mmHg)	72.2 ± 8.7	74.2 ± 7.9	78.3 ± 6.4	0.031
PAS diurna na MAPA (mmHg)	118.8 ± 12.5	122.1 ± 9.9	129.0 ± 10.0	0.008
PAD diurna na MAPA (mmHg)	75.5 ± 9.3	77.5 ± 8.5	81.6 ± 6.3	0.044
PAS noturna na MAPA (mmHg)	105.2 ± 11.2	108.9 ± 9.8	114.7 ± 9.6	0.010
PAD noturna na MAPA (mmHg)	66.3 ± 8.4	65.2 ± 7.4	68.4 ± 8.2	0.024
Descenso sistólico (%)	11.2 ± 6.5	10.7 ± 6.3	10.9 ± 6.0	0.960
Descenso diastólico (%)	17.4 ± 6.1	15.6 ± 7.6	15.5 ± 7.6	0.608
Dimensão de AE (cm)	2.3 ± 0.5	2.6 ± 0.5	2.7 ± 0.6	0.029
Índice de Massa de VE (g/m ²)	94.9 ± 26.0	94.5 ± 20.8	105.0 ± 26.0	0.273
Fração de Ejeção do VE (%)	67.1 ± 7.5	67.0 ± 5.6	63.7 ± 6.3	0.147
Espessura de PP do VE (mm)	8.4 ± 1.1	8.7 ± 1.1	9.3 ± 1.6	0.070
Espessura septal do VE (mm)	9.2 ± 1.9	9.5 ± 1.9	10.4 ± 1.9	0.114
TRIV (seg)	0.74± 0.16	0.73± 0.13	0.78± 0.13	0.423

Tabela 2. Pressão arterial casual, parâmetros de MAPA e medidas ecocardiográficas nos tercís de pressão arterial por MET no seguimento (mmHg/MET).

	TERCIL 1 < 7.3 N = 23	TERCIL 2 7.3 – 11.3 N = 24	TERCIL 3 ≥ 11.3 N = 22	P
PAS casual (mmHg)	132.7 ± 13.6 ^{a*}	138.5 ± 17.0 ^{a,b}	144.1 ± 14.3 ^b	0.048
PAD casual (mmHg)	89.8 ± 11.5	90.7 ± 11.4	94.1 ± 11.3	0.403
PAS de 24h na MAPA (mmHg)	122.9 ± 15.6	125.0 ± 11.6	131.8 ± 9.3	0.051
PAD de 24h na MAPA (mmHg)	78.6 ± 12.0	80.9 ± 9.6	83.1 ± 6.6	0.289
PAS diurna na MAPA (mmHg)	126.1 ± 16.1 ^a	128.6 ± 12.0 ^{a,b}	136.2 ± 9.3 ^b	0.028
PAD diurna na MAPA (mmHg)	81.5 ± 12.0	83.6 ± 0.05	86.9 ± 7.0	0.198
PAS noturna na MAPA (mmHg)	110.0 ± 14.7	113.3 ± 13.4	117.6 ± 10.3	0.153
PAD noturna na MAPA (mmHg)	67.3 ± 11.9	69.6 ± 8.1	72.6 ± 8.6	0.195
Descenso sistólico na MAPA (%)	12.9 ± 6.3	11.8 ± 6.4	14.0 ± 4.8	0.464
Descenso diastólico na MAPA (%)	17.5 ± 7.9	16.3 ± 6.4	17.1 ± 6.9	0.839
Diâmetro atrial esquerdo (cm)	3.2 ± 0.4 ^a	3.3 ± 0.3 ^a	3.7 ± 0.4 ^b	< 0.001
Índice de massa de VE (g/m ²)	107.7 ± 26.8	111.7 ± 27.7	125.7 ± 24.5	0.063
Fração de ejeção de VE (%)	68.6 ± 8.3	69.5 ± 6.2	65.7 ± 8.1	0.218
Espessura de PP de VE (mm)	8.7 ± 1.4 ^a	9.0 ± 1.2 ^a	10.0 ± 1.2 ^b	0.005
Espessura septal de VE (mm)	9.4 ± 1.7 ^a	10.1 ± 2.3 ^{a,b}	11.0 ± 1.6 ^b	0.030
TRIV (seg)	0.73 ± 0.19	0.76 ± 0.15	0.85 ± 0.14	0.044

*Os valores assinalados em cada tercil de resposta pressórica por MET são estatisticamente diferentes (Scheffé). Letras a b correspondem a valores médios estatisticamente diferentes entre os tercís pela análise da variância (ANOVA) com o pós-teste de Scheffe, para p<0.05.

Tabela 3. Variação de PA casual e ambulatorial (MAPA) e de medidas ecocardiográficas por tercís de resposta pressórica (mmHg/MET) na avaliação de base e no seguimento.

VARIÁVEL	TERCIS	ANTES	APÓS	DELTA	P	AJUSTADO* (CI 95%)	P
PAS casual (mmHg)	1	121.7 ± 12.5	132.7 ± 13.5	11.0 ± 13.1	0.266	10.7 (4.8 – 16.5)	0.368
	2	126.9 ± 10.9	138.5 ± 17.0	11.7 ± 15.8		12.4 (7.1 – 17.7)	
	3	127.0 ± 9.2	144.1 ± 14.3	17.0 ± 11.0		16.6 (10.8 – 22.4)	
PAD casual (mmHg)	1	79.1 ± 7.2	89.8 ± 11.5	10.7 ± 10.8	0.931	10.7 (5.8 – 15.6)	0.902
	2	78.6 ± 8.6	90.7 ± 11.4	11.9 ± 12.5		11.2 (6.6 – 15.7)	
	3	82.5 ± 6.9	94.1 ± 11.3	11.6 ± 11.2		12.3 (7.3 – 17.3)	
PAS de 24h na MAPA (mmHg)	1	115.4 ± 11.6	122.9 ± 15.6	7.5 ± 13.0	0.932	7.1 (2.4 – 11.8)	0.856
	2	118.7 ± 9.2	125.0 ± 11.6	6.4 ± 8.4		5.9 (1.6 – 10.1)	
	3	125.3 ± 9.4	131.8 ± 9.3	6.6 ± 10.5		7.5 (2.7 – 12.3)	
PAD de 24h na MAPA (mmHg)	1	72.2 ± 8.7	78.6 ± 12.0	6.3 ± 9.9	0.706	6.4 (2.9 – 9.9)	0.850
	2	74.2 ± 7.9	80.9 ± 9.6	6.7 ± 6.1		6.4 (3.2 – 9.6)	
	3	78.3 ± 6.4	83.1 ± 6.6	4.8 ± 7.2		5.1 (1.6 – 8.7)	
PAS diurna na MAPA(mmHg)	1	118.8 ± 12.5	126.1 ± 16.1	7.3 ± 12.9	0.962	6.8 (1.9 – 11.6)	0.754
	2	122.1 ± 9.9	128.6 ± 12.0	6.5 ± 8.9		5.9 (1.5 – 10.3)	
	3	129.0 ± 10.0	136.2 ± 9.3	7.2 ± 11.6		8.4 (3.5 – 13.3)	
PAD diurna na MAPA (mmHg)	1	75.5 ± 9.3	81.5 ± 12.0	6.3 ± 9.9	0.925	5.9 (2.4 – 9.5)	0.993
	2	77.5 ± 8.5	83.6 ± 0.05	6.7 ± 6.1		5.8 (2.5 – 9.1)	
	3	81.6 ± 6.3	86.9 ± 7.0	4.8 ± 7.1		5.6 (2.0 – 9.3)	
PAS noturna na MAPA(mmHg)	1	105.2 ± 11.2	110.0 ± 14.7	4.8 ± 13.9	0.862	4.4 (-0.9 – 9.6)	0.990
	2	108.9 ± 9.8	113.3 ± 13.4	4.4 ± 11.8		4.0 (-0.7 – 8.7)	
	3	114.7 ± 9.6	117.6 ± 10.3	2.9 ± 11.2		3.9 (-1.4 – 9.1)	
PAD noturna na MAPA (mmHg)	1	66.3 ± 8.4	67.3 ± 11.9	5.0 ± 10.3	0.854	4.5 (0.8 – 8.1)	0.994
	2	65.2 ± 7.4	69.6 ± 8.1	4.4 ± 6.5		4.2 (0.9 – 7.5)	
	3	68.4 ± 8.2	72.6 ± 8.6	3.6 ± 8.0		4.4 (0.75 – 8.1)	
Diâmetro atrial esquerdo (cm)	1	2.3 ± 0.5	3.2 ± 0.4	0.87 ± 0.52	0.472	0.74 (0.5 – 0.9)	0.014
	2	2.6 ± 0.5	3.3 ± 0.3	0.74 ± 0.60		0.76 (0.6 – 0.9)	
	3	2.7 ± 0.6	3.7 ± 0.4	0.94 ± 0.58		1.1 (0.9 – 1.2)	
Índice de massa de VE(g/m2)	1	94.9 ± 26.0	107.7 ± 26.8	10.9 ± 25.5	0.303	10.2 (0.7 – 19.7)	0.205
	2	94.5 ± 20.8	111.7 ± 27.7	17.2 ± 16.1		16.0 (7.6 – 24.4)	
	3	105.0 ± 26.0	125.7 ± 24.5	20.8 ± 21.5		22.8 (13.6 – 32.0)	
Espessura de PP de VE (mm)	1	8.4 ± 1.1	8.7 ± 1.4	0.3 ± 0.11	0.539	0.2 (-0.3– 0.6)	0.091
	2	8.7 ± 1.1	9.0 ± 1.2	0.3 ± 0.09		0.2 (-0.2– 0.7)	
	3	9.3 ± 1.6	10.0 ± 1.2	0.6 ± 0.14		0.9 (0.4 – 0.13)	

Espessura Septal de VE (mm)	1	9.2 ± 1.9	9.4 ± 1.7	0.1 ± 0.12	0.313	0.0 (-0.6– 0.06)	0.115
	2	9.5 ± 1.9	10.1 ± 2.3	0.7 ± 0.11		0.6 (0.1 – 0.12)	
	3	10.4 ± 1.9	11.0 ± 1.6	0.6 ± 0.15		0.8 (0.3 – 0.14)	
TRIV (seg)	1	0.74 ± 0.16	0.73 ± 0.19	-0.01± 0.16	0.326	0.02 (-0.04– 0.08)	0.528
	2	0.73 ± 0.13	0.76 ± 0.15	0.03 ± 0.16		0.01 (-0.05– 0.07)	
	3	0.78 ± 0.13	0.85 ± 0.14	0.07 ± 0.16		0.06 (-0.01– 0.12)	

*Ajustado para idade, IMC e correspondentes pressão arterial e parâmetros ecocardiográficos

Tabela 4. Incidência de hipertensão (n e percentagem) definida por PA casual e à MAPA por tercís de resposta pressórica por MET (mmHg/MET) no teste ergométrico na avaliação basal.

	TERCIL 1 < 7.3 N = 23	TERCIL 2 7.3 – 11.3 N = 24	TERCIL 3 ≥ 11.3 N = 22	P#
PA casual	09 (39.1)	12 (50.0)	16 (72.7)	.025
PA de 24h na MAPA	10 (43.5)	14 (58.3)	16 (72.7)	.048
PA diurnal na MAPA	6 (26.1)	12 (50.0)	15 (68.2)	.005
PA noturna na MAPA	9 (39.1)	11 (45.8)	15 (68.2)	.054

#P para tendência

Tabela 5. Incidência de hipertensão (n e percentagem) definida por PA casual e à MAPA por tercil superior versus tercils inferiores de resposta pressórica corrigida pelo MET (mmHg/MET) e pela PAS de pico de resposta pressórica menor versus maior ou igual a 210 mmHg no teste ergométrico basal.

	TERCIS 1-2 < 11.3 N = 47	TERCIL 3 ≥ 11.3 N = 22	P#	PAS de PICO < 210 mmHg N = 45	PAS de PICO ≥ 210 mmHg N = 24	P#
PA casual	21 (44.7)	16 (72.7)	.039	20 (44.4)	17 (70.8)	.045
PA de 24h na MAPA	24 (51.1)	16 (72.7)	.119	23 (51.1)	17 (70.8)	.132
PA diurnal na MAPA	18 (38.3)	15 (68.2)	.037	18 (40.0)	15 (62.5)	.084
PA noturna na MAPA	20 (42.6)	15 (68.2)	.070	20 (44.4)	15 (62.5)	.208

#qui-Quadrado

Figura 1. Incidência de hipertensão segundo PA casual e parâmetros de MAPA por diferentes definições de resposta hipertensiva na avaliação basal (*mmHg; # tercil superior de resposta pressórica da PAS por MET [mmHg/MET]).

RN 2C: Resposta pressórica normal pelos 2 critérios

RH >210: Resposta hipertensiva pelo critério acima de 210 mmHg

RH Tercil 3: Resposta hipertensiva pelo critério tercil 3

RH 2C: Resposta pressórica hipertensiva pelos 2 critérios

ANEXO I

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Meu nome é João Otavio Zanettini, CREMERS 6258.

Estou desenvolvendo a pesquisa **RESPOSTA HIPERTENSIVA NO TESTE ERGOMÉTRICO: CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS E DESEMPENHO PROGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO ARTERIAL E ALTERAÇÕES CARDÍACAS**, estudo que objetiva avaliar o poder prognóstico do Teste Ergométrico como preditor de HAS, avaliar as medidas de pressão arterial aferida pela MAPA e as repercussões cardíacas aferidas por ecocardiografia em indivíduos normotensos de consultório e com resposta hipertensiva à ergometria em 8 anos de seguimento.

Você foi um de 75 pacientes selecionados de um contingente de 5271 indivíduos que realizaram exames cardiológicos no período entre 1995 e 1999 na clínica de cardiologia do autor e que foram estudados retrospectivamente.

Este estudo tem a finalidade principal de esclarecer se a resposta hipertensiva corrigida para o trabalho desenvolvido no teste ergométrico pode ser preditor de HAS e se os parâmetros de MAPA e ecocardiograma poderão revelar repercussões cardíacas em indivíduos com as suas características, ou seja, indivíduos normopressóricos de consultório que fazem resposta hipertensiva à ergometria.

A metodologia empregada na realização dos testes consignados é de conhecimento universal, encetando riscos inerentes aos métodos empregados (riscos mínimos, bem definidos e conhecidos e que serão detalhadamente explicados previamente à sua realização).

Os reais benefícios ao saber da comunidade médica mundial e como conseqüência da população em geral serão decorrentes das conclusões deste estudo.

Se você tiver alguma dúvida em relação ao estudo ou não quiser mais fazer parte do mesmo, pode entrar em contato pelo telefone (54) 3223 1222. Se você estiver de acordo em participar, posso garantir que as informações fornecidas na consulta médica bem como os resultados dos exames realizados serão confidenciais e só serão utilizados neste trabalho.

Assinaturas: Pesquisador principal

Pesquisador responsável

Eu, _____

fui esclarecido sobre a pesquisa **RESPOSTA HIPERTENSIVA À ERGOMETRIA: CORRELATOS CLÍNICOS, ECOCARDIOGRÁFICOS E DE MONITORIZAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM COORTE DE 7 ANOS** e concordo que meus dados sejam utilizados na realização da mesma.

Caxias do Sul, de de 200...

Assinatura:

RG:

ANEXO II



UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL

Caxias do Sul, 29 de novembro de 2004

ILMO. SR. DR. JOÃO OTAVIO ZANETTINI

Ret.: CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/UCS

Prezado Senhor Investigador:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Caxias do Sul analisou e **aprovou** em reunião, realizada no dia 18 de novembro/2004, os documentos referentes ao Protocolo de Pesquisa **"Resposta Hipertensiva: Correlatos Clínicos, Ecocardiográficos e de Monitorização da Pressão Arterial em Coorte de 7 Anos"**, coordenado por V.Sa.

Colocamo-nos a disposição para quaisquer esclarecimentos que se fizerem necessários.

Atenciosamente

Prof. Dr. Celso Piccoli Coelho

Presidente do Comitê de Ética da Universidade de Caxias do Sul

***Universidade de Caxias do Sul
Comitê de Ética em Pesquisa***

CIDADE UNIVERSITÁRIA

Rua Francisco Getúlio Vargas, 1130 - B. Petrópolis - CEP 95070-560 - Caxias do Sul- RS - Brasil Ou: Caixa Postal 1352 - CEP 95020-972 - Caxias do Sul- RS - Brasil Telefone / Telefax PABX (54) 218 2100 - www.ucs.br Entidade Mantenedora: Fundação Universidade de Caxias do Sul- CNPJ 88 648 761/0001-03 - CGCTE 029/0089530