

Denervação Simpática Renal para o Controle da Hipertensão Arterial Resistente

Carlos Adolfo Collet¹, Juan Simon Muñoz², Oscar Sanchez³, Roberto Correa⁴, Pedro Aguiar⁵, Rosalín Vasquez⁶, Alejandro Sanchez⁷, Hector Marcano⁸, Olga Azuaje⁹, Maritza Duran¹⁰, Julio Guerrero¹¹, Guilherme F. Attizzani¹², Carlos Dávila¹³, Francisco Tortoledo¹⁴

RESUMO

Introdução: A hipertensão arterial sistêmica afeta mais de 1,2 milhão de pessoas no mundo. Apenas 35% dos pacientes hipertensos têm valores de pressão arterial controlados. Recentemente a denervação simpática renal (DSR) tem demonstrado diminuir significativamente os valores de pressão arterial nos pacientes com hipertensão arterial sistêmica resistente. **Métodos:** Estudo prospectivo, de braço único, observacional, multicêntrico, incluindo pacientes consecutivos submetidos a DSR. O objetivo primário foi avaliar os níveis da pressão arterial sistólica aos 30 dias de seguimento. O objetivo secundário foi determinar a ocorrência de qualquer evento adverso relacionado com o procedimento. **Resultados:** Foram incluídos os primeiros 20 pacientes submetidos a DSR. A média de pressão arterial antes do procedimento foi de 171,6/93,2 ± 15,5/11,3 mmHg, com média de uso de 4,1 ± 1,5 fármacos anti-hipertensivos por paciente. A taxa de sucesso foi de 95%, tendo sido aplicadas 11,1 ± 1,9 ablações por paciente. Foi observada diminuição média de 29 ± 21 mmHg (P = 0,009) na pressão arterial sistólica 30 dias após o procedimento. Não houve complicação associada ao procedimento. **Conclusões:** A DSR por cateter em pacientes da prática clínica diária diminuiu significativamente os valores de pressão arterial. Em nossa experiência, a DSR demonstrou ser factível e segura.

DESCRIPTORIOS: Hipertensão. Rins. Simpatectomia. Cateteres.

ABSTRACT

Renal Sympathetic Denervation for Treatment of Resistant Hypertension

Background: Systemic arterial hypertension affects over 1.2 million people worldwide. Only 35% of hypertensive patients have controlled blood pressure levels. Renal sympathetic denervation (RSD) has shown to significantly decrease blood pressure levels in patients with resistant systemic hypertension. **Methods:** Prospective, single arm, observational, multicenter study including consecutive patients undergoing RSD. The primary endpoint was to assess systolic blood pressure levels at the 30-day follow-up. The secondary endpoint was to determine the presence of procedure-related adverse events. **Results:** The first 20 patients undergoing RSD were included. The average blood pressure prior the procedure was 171.6/93.2 ± 15.5/11.3 mmHg, with the use of 4.1 ± 1.5 antihypertensive drugs per patient. Success rate was 95%, and 11.1 ± 1.9 ablations were performed per patient. A systolic blood pressure decrease of 29 ± 21 mmHg (P = 0.009) was observed 30 days after the procedure. There were no procedure-related complications. **Conclusions:** Catheter-based RSD in daily clinical practice patients significantly decreased blood pressure levels. In our experience, RSD proved to be feasible and safe.

DESCRIPTORS: Hypertension. Kidney. Sympathectomy. Catheters.

¹ Médico cardiologista intervencionista, diretor do Centro de Dados Cardiovascular Research Center Caracas. Caracas, Venezuela.

² Médico cardiologista intervencionista, diretor do Cardiovascular Research Center Caracas. Caracas, Venezuela.

³ Médico cardiologista intervencionista do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Médico La Floresta. Caracas, Venezuela.

⁴ Médico cardiologista intervencionista do Serviço de Cardiologia Invasiva do Centro Médico de Caracas. Caracas, Venezuela.

⁵ Médico cardiologista intervencionista do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Médico La Floresta. Caracas, Venezuela.

⁶ Médica cardiologista da Clínica El Ávila. Caracas, Venezuela.

⁷ Médico cardiologista intervencionista do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Médico La Floresta. Caracas, Venezuela.

⁸ Médico cardiologista da Clínica El Ávila. Caracas, Venezuela.

⁹ Médica cardiologista do Instituto Médico La Floresta. Caracas, Venezuela.

¹⁰ Médica cardiologista da Clínica El Ávila. Caracas, Venezuela.

¹¹ Médico cardiologista do Instituto Médico La Floresta. Caracas, Venezuela.

¹² Médico cardiologista intervencionista, residente de Intervenções Estruturais do Hospital Ferrarotto, Universidade de Catânia. Catânia, Itália.

¹³ Médico cardiologista intervencionista, diretor do Serviço de Cardiologia Invasiva da Clínica El Ávila. Caracas, Venezuela.

¹⁴ Médico cardiologista intervencionista, diretor do Serviço de Cardiologia Invasiva do Instituto Médico La Floresta. Caracas, Venezuela.

Correspondência: Carlos Adolfo Collet. Clínica El Ávila – Av. San Juan Bosco, Piso 6 – Caracas, Venezuela – CEP 1082
E-mail: carloscollet@gmail.com

Recebido em: 1º/3/2013 • Aceito em: 12/5/2013

A hipertensão arterial sistêmica afeta mais de 1,2 milhão de pessoas no mundo, com prevalência de 28% na população adulta.^{1,2} As consequências e os danos progressivos da hipertensão arterial sistêmica nos órgãos-alvo reduzem a sobrevida dos pacientes, sendo responsável pela metade dos eventos coronários e cerebrovasculares.^{3,4}

O controle adequado da hipertensão arterial sistêmica diminui a ocorrência de eventos adversos. A redução de 5 mmHg na pressão arterial sistólica está associada a diminuição de 10% no risco relativo de morte por causas cerebrovasculares e síndrome coronária aguda. Por outro lado, o aumento de 20 mmHg da pressão arterial sistólica duplica o risco de mortalidade por causas cardiovasculares.⁵ No entanto, apenas 35% dos pacientes hipertensos têm valores de pressão arterial dentro das metas propostas pelas diretrizes,⁵ na maioria dos casos em decorrência de má adesão ao tratamento prescrito, de tratamento subótimo ou de causas secundárias de hipertensão arterial sistêmica. Todavia, cerca de 10% dos pacientes com uso adequado de 3 ou mais drogas anti-hipertensivas não logram controlar os valores de pressão arterial; esse grupo de pacientes, denominado hipertensos resistentes, apresenta alto risco para a ocorrência de eventos adversos cardiovasculares.⁶

Na população de hipertensos resistentes, estudos utilizando microneurografia e medição de catecolaminas sanguíneas demonstraram a participação do sistema nervoso simpático na gênese e na manutenção da hipertensão arterial sistêmica.⁷⁻⁹ A simpatectomia cirúrgica mostrou-se eficaz na redução da pressão arterial nos pacientes com hipertensão arterial sistêmica resistente; no entanto, essa técnica foi abandonada por causa das altas taxas de complicação.¹⁰⁻¹² Mais recentemente, um enfoque menos invasivo com denervação simpática renal percutânea, realizada com aplicação de radiofrequência na parede da artéria renal, tem demonstrado diminuir o tônus adrenérgico, a liberação de norepinefrina e a pressão arterial.¹³ A denervação simpática renal guiada por cateter (Symplicity®, Ardian Medtronic, Minneapolis, Estados Unidos) foi testada nos estudos clínicos Symplicity HTN-1-*first-in-man* e Symplicity HTN-2, observando-se diminuição significativa e sustentada dos valores de pressão arterial sistólica.^{13,14} Recentemente esse sistema foi disponibilizado para o uso clínico na Venezuela, sendo iniciada nossa experiência com esse procedimento.

Este estudo teve como objetivo descrever as características dos pacientes submetidos a denervação simpática renal, assim como avaliar a eficácia e a segurança do procedimento em nossa prática clínica diária.

MÉTODOS

Sistema de denervação simpática renal

Os componentes do sistema de denervação simpática renal são o cateter Symplicity® e o gerador de

radiofrequência. O gerador consiste em duas peças: o console e o pedal (Figura 1). O gerador produz energia por radiofrequência, seguindo um algoritmo preestabelecido. Durante a aplicação de radiofrequência, a voltagem, a temperatura e a impedância do ponto de aplicação na artéria renal são continuamente monitorizadas e controladas. A voltagem máxima é de 8 W, e gera energia com impedâncias entre 20 ohms e 500 ohms. O cateter Symplicity®, compatível com 6 Fr, aplica energia por radiofrequência na parede da artéria renal. É composto pelo manúbrio e uma porção flexível, de 108 cm de comprimento, com eletrodo monopolar de platina na extremidade, com duas marcas radiopacas separadas 5 mm uma da outra. Por meio da manipulação do manúbrio é possível flexionar e/ou rodar a ponta do cateter para atingir o posicionamento correto para a aplicação de radiofrequência (Figura 2).

Procedimento

Para a avaliação das artérias renais e a factibilidade técnica do procedimento foi realizada aortografia abdominal via femoral. Posteriormente as artérias renais foram seletivamente cateterizadas, e avançou-se o cateter Symplicity® dentro do vaso. Foram aplicadas quatro a oito ablações, da porção distal para a proximal, com espaçamento de 5 mm e aplicação de 120 segundos de duração, em ambas as artérias renais (Figura 3). Cada



Figura 1. Gerador de radiofrequência do sistema Symplicity.



Figura 2. Cateter Symplicity®.

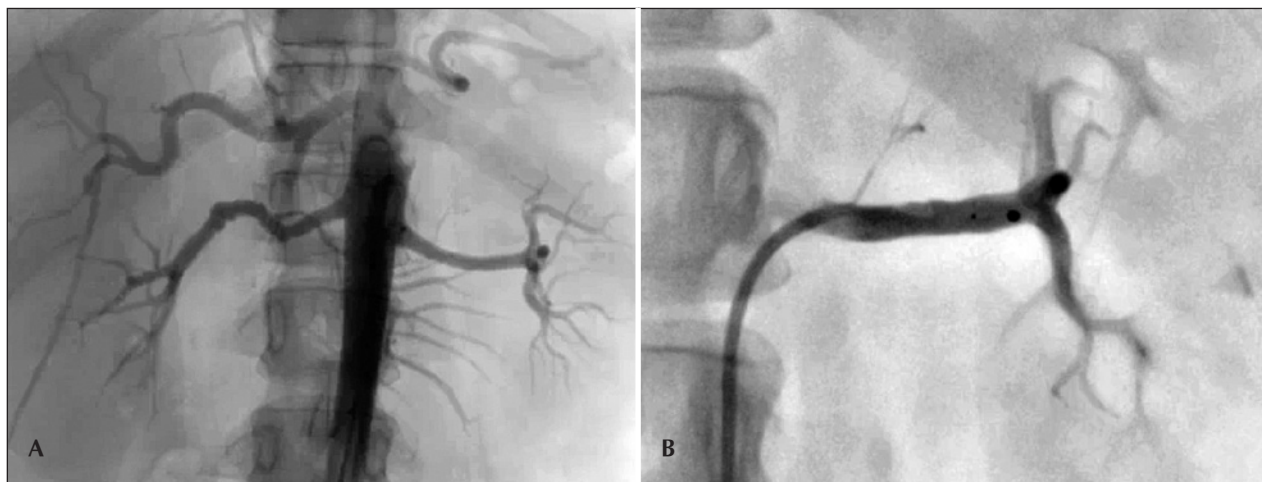


Figura 3. Procedimento de denervação simpática renal. Em A, aortografia abdominal mostrando a viabilidade anatômica do procedimento. Em B, artéria renal esquerda com o cateter Symplicity® posicionado no ponto da primeira ablação.

aplicação de radiofrequência tem no máximo 8 W e as elevações de impedância e temperatura são controladas pelo sistema para evitar injúria ao tecido induzida pelo superaquecimento. Todos os pacientes foram anticoagulados com heparina não-fractionada (70 U/kg até um tempo de coagulação ativada > 250 segundos) durante o procedimento, e analgesia com benzodiazepínicos e opioides foi utilizada para controle da dor.

Desenho do estudo

Estudo prospectivo, de braço único, observacional e multicêntrico, incluindo pacientes consecutivos submetidos a denervação simpática renal entre março e dezembro de 2012 em três centros da Venezuela. O desfecho primário foi determinar a diminuição de pressão arterial sistólica em 30 dias de seguimento. O objetivo secundário foi determinar a ocorrência de qualquer evento adverso relacionado com o procedimento.

Os critérios para a inclusão de pacientes foram: idade > 18 anos, com hipertensão arterial sistêmica resistente, definida como pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg, apesar do uso adequado de 3 ou mais fármacos anti-hipertensivos (sendo pelo menos um diurético) ou pacientes com uso de ≥ 4 medicações anti-hipertensivas. Recomendou-se avaliar a anatomia das artérias renais antes do procedimento com uso de Doppler de artérias renais e/ou estudo de imagens (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética) ou aortografia.

Excluíram-se pacientes com taxa de filtração glomerular ≤ 45 ml/min/1,73 m² (calculado pela fórmula de Cockcroft-Gault),¹⁵ artéria renal < 4 mm de diâmetro, < 20 mm de comprimento, intervenções prévias em artérias renais, estenose da artéria renal, síndrome coronária aguda ou acidente vascular cerebral < 6 meses. Sucesso do procedimento foi definido como a realiza-

ção do procedimento em ambas as artérias renais sem complicações relacionadas ao procedimento.

O seguimento dos pacientes foi realizado pelos respectivos médicos assistentes, os quais foram orientados a não modificar o tratamento anti-hipertensivo, se clinicamente possível, nos primeiros 30 dias após o procedimento e reportar a média de 3 medidas de pressão arterial de consultório aos 30 dias de seguimento, seguindo o recomendado pelas diretrizes.⁵

Este estudo foi realizado em conformidade com a Declaração de Helsinque e os princípios das boas práticas clínicas. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado antes do procedimento.

Análise estatística

As variáveis quantitativas são apresentadas como média e desvio padrão e as qualitativas, como porcentagens. Para a comparação das variáveis quantitativas usou-se o teste *t* de Student. O valor de $P \leq 0,05$ foi considerado significativo. A análise estatística foi realizada com o *software* SPSS versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos).

RESULTADOS

Para esta análise foram incluídos os 20 primeiros pacientes submetidos a denervação simpática renal. A média de idade foi de $56 \pm 12,1$ anos, 55% eram do sexo feminino e 55%, de raça branca. A pressão arterial antes do procedimento foi de $171,6/93,2 \pm 15,5/11,3$ mmHg, com utilização de $4,1 \pm 1,5$ fármacos anti-hipertensivos por paciente (Tabela 1).

Em relação às características do procedimento, a taxa de sucesso foi de 95%, foram aplicadas $11,1 \pm 1,9$ ablações por paciente, $5,7 \pm 1,3$ na artéria renal direita e $5,5 \pm 2,8$ na artéria renal esquerda, e a média de diminuição da impedância foi de $15,2 \pm 1,9$ ohms (Tabela 2).

TABELA 1
Características clínicas basais

Variável	n = 20
Idade, anos	56 ± 12,1
Sexo feminino, %	55
Índice de massa corporal, kg/m ²	30,2 ± 4,8
Raça branca, %	55
Obesidade, %	30
Diabetes melito, %	45
Em uso de insulina	15
Dislipidemia, %	50
Tabagismo, %	5
Acidente vascular cerebral prévio, %	15
Clearance de creatinina, ml/min/1,73 m ²	87 ± 38
Pressão arterial pré-procedimento, mmHg	
Sistólica	171,6 ± 15,5
Diastólica	93,2 ± 11,3
Número de medicações por paciente	4,1 ± 1,5
Medicações anti-hipertensivas, %	
Inibidor da enzima conversora da angiotensina	30
Bloqueador do receptor da angiotensina II	80
Betabloqueador	80
Diurético	95
Bloqueador dos canais de cálcio	50
Simpaticolítico de ação central	30
Inibidor da renina	5

TABELA 2
Características do procedimento

Variável	n = 20
Sucesso, %	95
Número de ablações por paciente	11,1 ± 1,9
Número de ablações – artéria renal direita	5,7 ± 1,3
Número de ablações – artéria renal esquerda	5,5 ± 2,8
Diminuição de impedância, ohms	15,2 ± 1,9
Analgesia, %	
Morfina	20
Fentanil	90
Midazolam	50
Propofol	60

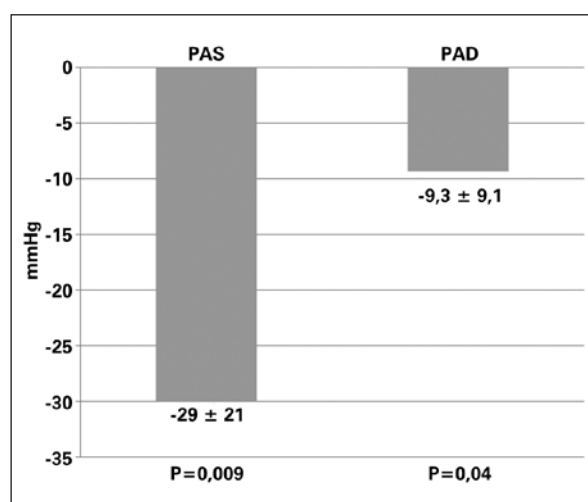


Figura 4. Diminuição da pressão arterial sistólica e da pressão arterial diastólica 30 dias após o procedimento. PAD = pressão arterial diastólica; PAS = pressão arterial sistólica.

Em relação ao objetivo primário, foi observada diminuição de 29 ± 21 mmHg (P = 0,009) na pressão arterial sistólica 30 dias após o procedimento (Figura 4). Em relação ao objetivo secundário de segurança, não houve complicação associada ao procedimento nem eventos adversos no seguimento de 30 dias. Dentre a população avaliada, 80% obtiveram diminuição de pelo menos 10 mmHg na pressão arterial sistólica e 68% dos pacientes apresentaram valores da pressão arterial dentro das metas propostas pelas diretrizes.⁵

DISCUSSÃO

Em nossa experiência inicial com o sistema de denervação simpática renal percutânea para o controle da hipertensão arterial sistêmica resistente, observamos diminuição significativa da pressão arterial sistólica no seguimento de 30 dias. Não houve complicações relacionadas ao procedimento.

O estudo Symplicity HTN-1, de braço único, que incluiu 45 pacientes submetidos a denervação

simpática renal, encontrou diminuição de 14 mmHg e de 22 mmHg aos 30 dias e aos 6 meses, respectivamente.¹³ Subsequentemente o estudo Symplicity HTN-2 randomizou 106 pacientes com hipertensão arterial sistêmica resistente, em que o grupo alocado para denervação simpática renal apresentava pressão arterial de 178/96 mmHg com uso de 5,2 medicações anti-hipertensivas. Seis meses após o procedimento, observou-se diminuição significativa de 32 mmHg no grupo de denervação simpática renal em comparação com o grupo de tratamento clínico.¹⁴ No cenário da prática clínica do mundo real, o registro Symplicity Venezuela demonstrou redução de 34 mmHg aos 30 dias de seguimento.¹⁶ Em nosso grupo, a diminuição da pressão arterial aos 30 dias foi de 29 ± 21 mmHg, consistente com o publicado no Symplicity HTN-1 e HTN-2 e no registro Symplicity Venezuela.^{13,14,16}

Em relação à segurança, as taxas de complicação durante o procedimento são baixas, decorrentes principalmente da manipulação do cateter-guia durante a cateterização da artéria renal. No estudo Symplicity HTN-1, dentre os 45 pacientes tratados, 1 apresentou dissecação da artéria renal durante a cateterização, sem necessidade de tratamento adicional.¹³ No Symplicity HTN-2, não houve eventos adversos maiores e apenas 1 paciente apresentou dor lombar, que resolveu espontaneamente após 30 dias, e em 13% dos casos evidenciou-se bradicardia durante o procedimento, revertida com sucesso com o uso de atropina.¹⁴ É importante ressaltar que, apesar de estarmos na fase inicial da curva de aprendizado com o dispositivo em estudo, não foram observados eventos adversos relacionados ao procedimento. À exceção de um caso no qual não foi possível a cateterização de uma artéria renal em decorrência de extrema tortuosidade aórtica, todos os demais foram bem-sucedidos.

A denervação simpática renal tem demonstrado benefício adicional à diminuição da pressão arterial. Brandt et al.¹⁷ demonstraram redução significativa da massa ventricular esquerda e melhora da função diastólica no grupo de pacientes submetidos a denervação simpática renal. É interessante ressaltar que tais achados se mostraram independentes da redução da pressão arterial.

Mahfoud et al.¹⁸ avaliaram o efeito da denervação simpática renal em pacientes diabéticos, encontrando, em 3 meses de seguimento, diminuição de glicemia em jejum de $118 \pm 3,4$ mg/dl para $108 \pm 3,8$ mg/dl ($P = 0,039$), níveis de insulina de $20,8 \pm 3$ IU/ml para $9,3 \pm 2,5$ IU/ml ($P = 0,006$), e peptídeo C de $5,3 \pm 0,6$ ng/ml para $3 \pm 0,9$ ng/ml ($P = 0,002$). Esses achados sugerem que a denervação simpática renal, além da diminuição da pressão arterial, melhora o metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina. Atualmente estão sendo testadas novas aplicações da denervação simpática renal em insuficiência cardíaca, apneia do sono, fibrilação atrial e hipertensão pulmonar.

Limitações do estudo

A principal limitação deste estudo é o pequeno número de pacientes incluídos e seu caráter observacional, sendo, portanto, necessário confirmar seus achados em populações maiores e, preferencialmente, de forma randomizada. Contudo, os resultados foram semelhantes aos de estudos maiores recentemente publicados,^{13,14} conferindo confiabilidade a nossos achados. O seguimento clínico dos pacientes foi realizado por seus respectivos médicos assistentes, que, apesar de rigorosamente orientados a não modificar o tratamento anti-hipertensivo nos primeiros 30 dias e a relatar qualquer tipo de queixa ou efeito adverso, podem ter deixado de seguir tais recomendações. O seguimento foi feito com média de pressão arterial de consultório, ao invés de monitorização ambulatorial da pressão

arterial de 24 horas, método com melhor correlação com dano de órgãos-alvo.¹⁹ Finalmente, embora os resultados apresentados em relação à redução dos valores da pressão arterial sejam promissores, seguimento tardio é essencial para verificação da manutenção do benefício adquirido.

CONCLUSÕES

No presente estudo observacional, a denervação simpática renal guiada por cateter Symplicity® promoveu diminuição dos valores de pressão arterial sistólica em pacientes com hipertensão arterial sistêmica resistente. Esta experiência inicial mostrou-se segura, sem eventos adversos relacionados intraprocedimento e no seguimento de 30 dias.

CONFLITO DE INTERESSES

Carlos Adolfo Collet é *proctor* e palestrante da Medtronic (Minneapolis, Estados Unidos). Guilherme F. Attizzani é consultor da St. Jude Medical (St. Paul, Estados Unidos). Os demais autores declaram não haver conflito de interesses relacionado a este manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009; 119(3):480-6.
2. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365(9455):217-23.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. 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(9349):1903-13.
4. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1291-7.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
6. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26.
7. DiBona GF. Sympathetic nervous system and the kidney in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(2):197-200.
8. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev*. 1997;77(1):75-197.
9. Esler M, Jennings G, Korner P, Willett I, Dudley F, Hasking G, et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension*. 1988;11(1):3-20.
10. Morrissey DM, Brookes VS, Cooke WT. Sympathectomy in the treatment of hypertension: review of 122 cases. *Lancet*. 1953;1(6757):403-8.

11. Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension: results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc.* 1953; 152(16):1501-4.
12. Evelyn KA, Singh MM, Chapman WP, Perera GA, Thaler H. Effect of thoracolumbar sympathectomy on the clinical course of primary (essential) hypertension. A ten-year study of 100 sympathectomized patients compared with individually matched, symptomatically treated control subjects. *Am J Med.* 1960; 28:188-221.
13. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373(9671): 1275-81.
14. Esler MD, Krum H, Schlaich M, Schmieder RE, Böhm M, Sobotka PA; Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9756):1903-9.
15. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
16. Casal H, Collet C, Burger B, Beer N, Bellera V, Leon C, et al. Renal sympathetic denervation for resistant hypertension in the real world clinical practice: preliminary results of the Symplicity Venezuela Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(10 Suppl):E2055.
17. Brandt MC, Mahfoud F, Reda S, Schirmer SH, Erdmann E, Böhm M, et al. Renal sympathetic denervation reduces left ventricular hypertrophy and improves cardiac function in patients with resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(10):901-9.
18. Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, Ukena C, Cremers B, Brandt MC, et al. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation.* 2011;123(18):1940-6.
19. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1997;96(1):308-15.