

Elaine Cristina Tolezani

**Determinantes das propriedades funcionais e estruturais de grandes
artérias em uma população de indivíduos adultos saudáveis**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Aparecido
Bortolotto

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Tolezani, Elaine Cristina

Determinantes das propriedades funcionais e estruturais de grandes artérias em uma população de indivíduos adultos saudáveis / Elaine Cristina Tolezani. -- São Paulo, 2012.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Cardiologia.

Orientador: Luiz Aparecido Bortolotto.

Descritores: 1.Rigidez vascular 2.Espessura intima-media carotídea 3.Pressão arterial 4.Pulso arterial 5.Envelhecimento

USP/FM/DBD-229/12

Dedicatória

À minha mãe, Idamar

Que ama incondicionalmente, sempre acredita e incentiva e apoia.

Meu muito obrigado.

Ao meu pai, Darcio

Na certeza de que segue acompanhando atento e orgulhoso.

Saudades.

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto, pela confiança, compreensão e auxílio imprescindíveis na realização deste projeto. Modelo de pesquisador, professor, ser humano. Minha mais sincera admiração e respeito.

Ao Prof. Dr. Alfredo J Mansur, pelas contribuições preciosas.

À Dra. Valéria A Costa Hong, pela especial acolhida e apoio.

À Enfa. Sandra Teixeira, quem primeiro acompanhou este processo.

Às Sras. Silvia R. Garrubbo, Djanira Pereira e Márcia Barbosa Santos, pelo auxílio constante.

À Enfa. Rebeca Harmon, pela amizade.

À equipe da Unidade de Hipertensão do InCor, médicos e pesquisadores, pelo exemplo e incentivo.

Aos voluntários, que se dispuseram a participar e tornar possível este projeto.

Aos amigos e irmãos, que acompanharam os mais diversos momentos, encorajando sempre.

Ao Pai, que guia e protege.

Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Aneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Resumo

Summary

1 - INTRODUÇÃO	1
1.1 - Rigidez arterial	2
1.2 - Propriedades estruturais da artéria carótida	3
1.3 - Determinantes das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias ..	4
2 - OBJETIVOS	6
3- CASUÍSTICA E MÉTODOS	7
3.1 - Características dos Indivíduos	7
3.2 - Critérios de Exclusão	8
3.3 - Parâmetros Clínicos e Antropométricos	9
3.4 - Medidas das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias.....	11
3.5 - Análise estatística	14
4 ó RESULTADOS	16
4.1 -Distribuição dos valores dos parâmetros funcionais e estruturais das grandes artérias	16
4.2 - Correlação dos parâmetros vasculares com variáveis demográficas, clínicas e antropométricas	17
4.3 - Correlação dos parâmetros vasculares com variáveis laboratoriais	33
4.4 - Fatores determinantes dos parâmetros vasculares	37
4.5 -Correlação entre os parâmetros vasculares obtidos pelos dois métodos	38
5 ó DISCUSSÃO	40
6 ó CONCLUSÕES	51

7	6	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	52
8	6	ANEXOS.....	53
9	6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

Resumo

Tolezani EC. *Determinantes das propriedades funcionais e estruturais de grandes artérias em indivíduos adultos saudáveis.* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2012.

Alterações das propriedades funcionais e estruturais de grandes artérias são correlacionadas à maior risco cardiovascular em diferentes populações. Recentes diretrizes europeias e brasileiras de hipertensão arterial incluem avaliações da espessura íntima medial (EIM) de carótida e da velocidade de onda de pulso (VOP) aórtica como métodos para avaliação de doença subclínica do paciente hipertenso. Estabelecer valores de referência dos métodos de avaliação da estrutura e da função arteriais e os principais determinantes clínicos e demográficos dos parâmetros obtidos com estes métodos, além de suas correlações, em indivíduos adultos saudáveis, é importante para melhor estratificação dos pacientes. Os objetivos do estudo foram avaliar em indivíduos adultos saudáveis: 1. a distribuição dos valores de VOP aórtica e do diâmetro, da espessura íntima medial e da distensão relativa da artéria carótida, para definir parâmetros de referência. 2. os principais determinantes demográficos e clínicos destes parâmetros e suas correlações. Foram avaliados 210 indivíduos (54% mulheres, idade média 44 ± 13 anos) sem história ou evidência de doença cardiovascular atual. A pressão arterial (PA) foi aferida por aparelho automático Omron (HEM 705 CP) com o indivíduo sentado. A medida automática da VOP carótida-femural foi feita pelo aparelho Complior®. As propriedades funcionais e estruturais da carótida (distensão, diâmetro e EIM) foram avaliadas por ultrassom de radiofrequência (WTS®). Todos os indivíduos realizaram avaliação bioquímica. As médias dos valores foram: VOP aórtica (m/s) = $8,7 \pm 1,5$, diâmetro da carótida (μm) = 6617 ± 985 , EIM da carótida (μm) = 601 ± 131 e distensão relativa da carótida (%) = $5,3 \pm 2,1$. Não houve diferenças significativas nos parâmetros entre homens e mulheres, assim como entre as raças. Na análise multivariada, os fatores independentemente relacionados aos parâmetros vasculares foram: VOP aórtica = idade (r^2 ó 0,22/ $p < 0,01$), EIM da carótida = idade (r^2 ó 0,17 / $p < 0,01$), diâmetro da carótida = creatinina (r^2 ó 0,16 / $p = 0,02$), distensão relativa da carótida = idade (r^2

ó 0,37 / $p < 0,01$) e pressão arterial diastólica ó PAD - (r^2 ó 0,09 / $p < 0,01$). Observamos que a VOP teve correlação positiva com EIM (r^2 - 0,06 / $p < 0,01$), e correlação inversa com a distensão relativa da carótida (r^2 - 0,08 / $p < 0,01$). Em conclusão, em indivíduos saudáveis o principal fator relacionado à medida da rigidez aórtica é a idade, enquanto que a idade e a PAD foram relacionados com a medida funcional da carótida, e o nível de creatinina relacionado ao diâmetro. A estrutura da artéria carótida é diretamente relacionada à medida da rigidez aórtica, que por sua vez é inversamente relacionada à capacidade funcional da artéria carótida.

Descritores: rigidez vascular, espessura íntima-media carotídea, pressão arterial, pulso arterial, envelhecimento.

Summary

Tolezani EC. *Determinants of functional and structural properties of large arteries in healthy adults.* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo"; 2012.

Changes of structural and functional properties of large arteries are correlated with increased cardiovascular risk in different populations. Recent European and Brazilian guidelines for hypertension include assessment of carotid intima-media thickness (IMT) and aortic pulse wave velocity (PWV) for evaluation of subclinical disease in hypertensive patients. Thus, to establish reference values for methods that evaluate arterial properties and the main clinical and demographic determinants of the parameters obtained with these methods, as well as their correlation in healthy adult subjects, it is important for better stratification of patients. The objectives of the study were to evaluate in healthy adult subjects: 1. the distribution of aortic PWV values and of the diameter, intima-media thickness and distension of the carotid artery to obtain reference parameters. 2. the main demographic and clinical determinants of these parameters and their correlations. We evaluated 210 subjects (54% women, mean age 44 ± 13 anos) with no history or current evidence of cardiovascular disease. Blood pressure (BP) was measured by automatic device Omron (HEM 705 CP) with the subject in a sitting position. The automatic measurement of carotid-femoral PWV was performed by Complior® device. The functional and structural properties of the carotid artery (distension, diameter and IMT) were assessed by ultrasound radiofrequency (WTS®). All subjects underwent biochemical evaluation. The mean values were: aortic PWV (m / s) = 8.7 ± 1.5 , carotid diameter (μm) = 6617 ± 985 , carotid IMT (μm) = 601 ± 131 and distension on carotid (%) = 5.3 ± 2.1 . There were no significant differences in parameters according gender or race. In multivariate analysis, the independent factors related to arterial parameters were: aortic PWV = age ($r^2 - 0.22 / p < 0.01$), carotid IMT = age ($r^2 - 0.17 / p < 0.01$), carotid diameter = creatinine ($r^2 - 0.16 / p = 0.02$), carotid distension = age ($r^2 - 0.37 / p < 0.01$) and diastolic blood pressure - DBP - ($r^2 - 0.09 / p < 0.01$). We also found that aortic PWV was positively correlated with IMT ($r^2 - 0.06 / p <$

0.01) and inversely correlated with the relative distension of the carotid ($r^2 = 0.08$ / $p < 0.01$). In conclusion, in healthy subjects the main factor related to aortic stiffness is age, whereas age and DBP were related to functional measurement of the carotid artery, and creatinine levels related to the diameter. The structure of the carotid artery is directly related to the aortic stiffness, which in turn is inversely related to the functional capacity of the carotid artery.

Descriptors: vascular stiffness, intima-media thickness of carotid, blood pressure, pulse pressure, aging.

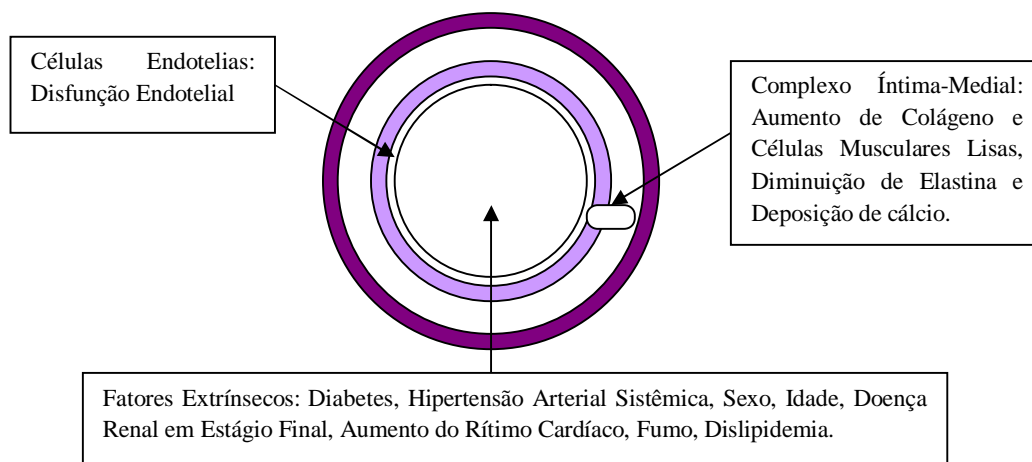
1. Introdução

A evidência da importância da rigidez arterial no desenvolvimento de doenças cardiovasculares tem aumentado nos últimos anos. Alterações das propriedades funcionais e estruturais de grandes artérias são correlacionadas à maior risco cardiovascular em diferentes populações.

A rigidez arterial é uma manifestação biofísica do envelhecimento vascular, que modifica as características funcionais e estruturais da árvore arterial levando principalmente ao aumento da pressão sistólica e à diminuição da pressão diastólica, com consequente elevação da pressão de pulso¹ e o mais rápido retorno da onda refletida pela aorta². Estas alterações têm importantes implicações prognósticas³, pois aumentam o risco cardiovascular tanto em sujeitos jovens quanto em idosos⁴⁻⁶. Por isto a rigidez arterial tem sido considerada um preditor independente de eventos cardiovasculares futuros⁷⁻¹².

Embora o enrijecimento arterial seja considerado intrínseco do processo de envelhecimento vascular^{8,9,13}, é muito influenciado pela associação de outras doenças cardiovasculares e fatores de risco concomitantes^{14,15}, como sexo, dislipidemia, diabetes, aumento do ritmo cardíaco, fumo¹⁶, hipertensão arterial, doença renal crônica e obesidade¹⁷⁻¹⁹.

A figura 1 demonstra a característica multifatorial da rigidez arterial.



Modificado de Zieman et al⁷⁰

Figura 1. Esquema das causas e localizações das alterações da rigidez arterial.

Técnicas de ultrassonografia tornaram possível a avaliação não invasiva das propriedades funcionais e estruturais de grandes artérias. As diretrizes europeias de hipertensão arterial, em 2007¹², e as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, em 2010²⁰, incluem medidas de rigidez aórtica e da espessura íntima medial da artéria carótida como métodos para avaliação de rigidez arterial e possível doença subclínica do paciente hipertenso.

1.1 - Rigidez Arterial

A medida da rigidez aórtica tem provado ser um parâmetro importante para a avaliação de risco cardiovascular. Sua avaliação aparece como padrão-ouro por conta da reprodutibilidade e confiabilidade do método, além da demonstração de sua associação com risco cardiovascular em diferentes populações, independentemente de fatores de risco relacionados²¹.

Diversos índices têm sido utilizados como medidas direta ou indireta da rigidez arterial. Entre estes índices, a complacência e distensibilidade arteriais, ou a velocidade de onda de pulso (VOP) podem ser atualmente obtidos por técnicas não invasivas e de grande reprodutibilidade em estudos populacionais. A VOP, medida entre dois pontos conhecidos da árvore arterial, varia de acordo com o segmento arterial a ser considerado e sua respectiva distensibilidade¹⁹. Ela é geralmente aferida em m/s e valores maiores que 12m/s tem sido considerados como alteração significativa da função arterial em indivíduos hipertensos de meia idade¹². Dois sistemas são comumente utilizados, o SphygmoCor (AtCor) e Complior (Artech), que diferem quanto aos sensores e o algoritmo utilizados para calcular o tempo de propagação de pulso³.

1.2. Propriedades estruturais da artéria carótida

Tem sido cada vez maior o interesse no papel das propriedades estruturais da artéria carótida (distensão relativa, diâmetro e espessura íntima medial) no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Estas propriedades foram avaliadas e evidenciadas como marcador de risco para doença cardiovascular em estudos de base populacional, como o estudo de risco de aterosclerose em comunidades (ARIC)²², o estudo multiétnico da aterosclerose (MESA)²³, o estudo holandês sobre manifestações da doença arterial (SMART)²⁴ e o estudo francês para determinar correlação entre a mecânica da parede da artéria carótida e doença coronária em idosos (Three-City Study)²⁵.

A avaliação das propriedades estruturais da artéria carótida é realizada por diferentes métodos, com precisão e reprodutibilidade aceitáveis. Entre eles, o modo B e o modo M do ultrassom de alta definição ou o método *õechotrackingõ*, que analisa sinais de radiofrequência, são os mais utilizados em diferentes estudos populacionais²⁶.

As medidas por sinais de radiofrequência são realizadas com aparelhos automáticos devidamente validados, e o local mais utilizado para a mensuração é a carótida comum, variando de 1 a 2 cm do bulbo carotídeo¹², sendo as medidas da parede posterior da carótida as mais usadas devido às facilidades técnicas dos diferentes aparelhos na obtenção de um registro mais preciso²⁷. Este sistema permite a avaliação transcutânea do deslocamento da parede arterial durante o ciclo cardíaco e, conseqüentemente, das alterações dependentes do tempo, do diâmetro e distensão arteriais, em relação aos valores iniciais do ciclo cardíaco^{24,28}.

Espessura íntima medial da artéria carótida (EIM) é um marcador de doença cardiovascular e atualmente utilizado para detecção subclínica ou pré-sintomática²⁹, e o valor obtido pelo método de radiofrequência é calculado em um ponto fixo e pela média durante um ciclo cardíaco atingindo uma precisão de 30 μ m, enquanto que no modo B ou M a precisão é de 100 μ m⁴.

Os valores da EIM variam com a idade, aumentando com o envelhecimento³⁰ e valores superiores a 900 μ m já são considerados como lesão vascular subclínica¹², sendo considerado um marcador de risco para doença cardiovascular de impacto maior ou semelhante aos outros fatores de risco tradicionais⁸.

1.3 ó Determinantes das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias

Como as doenças cardiovasculares são as principais causas de mortalidade e morbidade no mundo, representando em 2008 mais de 17 milhões de pessoas³¹, e mais de 30% de mortes no Brasil³² em 2009, um melhor entendimento da relação entre as medidas de rigidez arterial e a doença cardiovascular pode ser considerado relevante para o benefício da saúde pública³³.

Para que as medidas da rigidez arterial possam expressar a presença da doença cardiovascular subclínica, é necessário estabelecer um padrão de referência de normalidade dos métodos de avaliação da estrutura e da função arteriais e os

principais determinantes clínicos e demográficos dos parâmetros obtidos com estes métodos, além de suas correlações. Recentemente, um estudo que reuniu dados de registro de diferentes centros europeus que utilizam métodos de medida da VOP²¹, apresentou valores de referência de normalidade e as relações com a idade e valores da pressão arterial. Em nosso meio, um estudo da população de Vitória, parte do estudo populacional MONICA³⁴, trouxe alguns dados de padrões populacionais dos valores de VOP, avaliando indivíduos aparentemente saudáveis e com comorbidades. No entanto, ainda faltam estudos, em nosso meio, que avaliem diferentes parâmetros da função e estrutura arteriais obtidos por diferentes métodos em indivíduos saudáveis, e identificar quais os determinantes destes parâmetros e as correlações entre eles. Assim, a finalidade do presente estudo é identificar um padrão de referência de normalidade para estes métodos e a avaliação dos principais determinantes dos parâmetros de função e estrutura das grandes artérias, obtidos pelos métodos.

Em nossa unidade dispomos de diferentes métodos para avaliação das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias, incluindo a medida da VOP (Complior®), e o ultrassom de radiofrequência (Wall Track System®), já utilizados em estudos clínicos e experimentais³⁵⁻³⁸. Assim, torna-se uma oportunidade ímpar, a possibilidade de avaliação destas propriedades e suas comparações em uma população de indivíduos saudáveis sem co-morbidades.

2. Objetivos

Avaliar em indivíduos adultos saudáveis:

2.1. - A distribuição de valores da medida da velocidade de onda de pulso aórtica e dos índices (diâmetro, espessura íntima medial e distensão) obtidos pela ultrassonografia por radiofrequência de artéria carótida para definir parâmetros de referência.

2.2 - Os principais determinantes demográficos e clínicos dos principais parâmetros obtidos com estes métodos (velocidade de onda de pulso aórtica; espessura íntima medial, diâmetro e distensão relativa de carótida).

2.3. As correlações entre os parâmetros obtidos pelos dois diferentes métodos.

3. Casuística e Métodos

3.1 Características dos Indivíduos

A amostra populacional foi formada por 210 indivíduos adultos, com idades entre 18 e 80 anos, de ambos os sexos, sem uso de medicação, assintomáticos e sem evidência de doença cardiovascular atual após avaliação clínica e laboratorial, que participaram como grupos controles de projetos de pesquisa já realizados e devidamente autorizados pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo^{35-37,39}.

Para cálculo da amostra consideramos um número mínimo de 30 pacientes por faixa etária, baseado no poder de detectar alterações na medida de VOP, conforme reprodutibilidade e sensibilidade do exame, observada em nosso serviço. O método tem um coeficiente de repetibilidade intraobservador de 0.935 e um coeficiente de reprodutibilidade interobservador de 0.890. Este número mínimo foi calculado pelo programa estatístico JMP. Assim, subdividindo-se a população em sete faixas de idade a partir dos 18 até os 80 anos, atingimos 210 indivíduos. No entanto, pela dificuldade de se obter indivíduos acima de 70 anos sem comorbidades, mantivemos o mesmo número de indivíduos calculado inicialmente, distribuídos conforme curva populacional, com predomínio entre 41 e 50 anos.

Os termos de consentimento informado foram assinados nos respectivos projetos. Cento e quarenta e três pacientes fazem parte do projeto Chest-BR³⁹, que avalia indivíduos sem doença cardiovascular clínica, e todos os indivíduos foram submetidos a avaliação clínica completa, exames laboratoriais, teste ergoespirométrico e ecocardiograma, não sendo evidenciada nenhuma alteração em qualquer uma destas avaliações.

A figura 2 representa a distribuição etária dos indivíduos participantes do estudo, onde observamos distribuição Gaussiana, com concentração de indivíduos de meia idade.

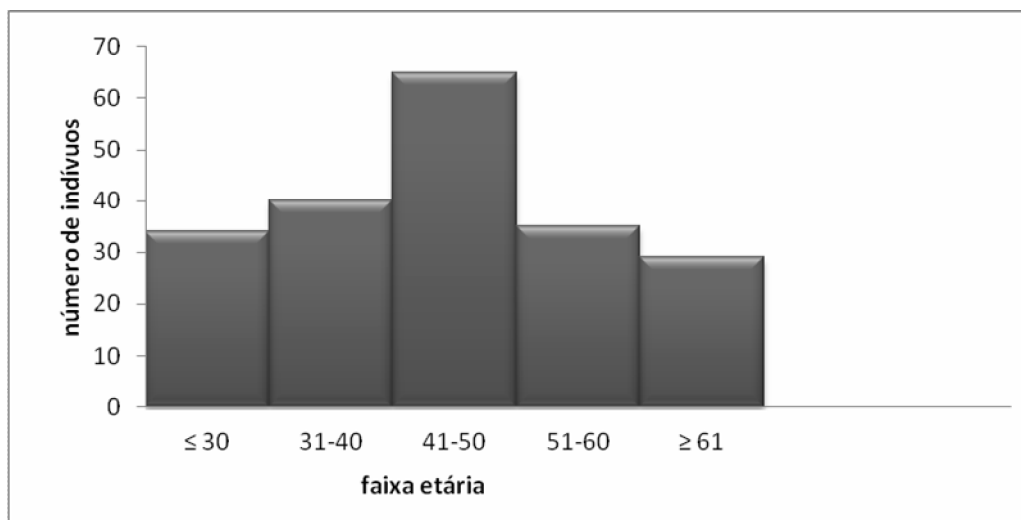


Figura 2 ó Distribuição dos indivíduos por faixa etária

3.2 ó Critérios de Exclusão

Indivíduos que apresentassem qualquer uma das condições clínicas abaixo não participaram do estudo:

- Insuficiência Renal Crônica (Creatinina > 1,4 mg/dl);
- Insuficiência Hepática;
- Hipertensão Arterial Sistêmica (PA > 140/90 mmHg ou em uso de medicação);
- Doenças Inflamatórias;
- Neoplasias;
- Distúrbios Endócrinos;
- Doenças Hematológicas;
- Doenças Vasculares Periféricas;
- Hipercolesterolemia (Colesterol Total > 240 mg/dl ou em uso de medicação);

- Miocardiopatias;
- Valvopatias;
- Doenças Congênitas;
- Obesidade (IMC > 30).

3.3 ó Parâmetros Clínicos e Antropométricos

A avaliação clínica incluiu cuidadosa anamnese para obtenção de dados como idade, sexo, raça, e presença ou não dos critérios de exclusão. A etnia foi registrada conforme referida pelos próprios indivíduos e estes classificados em brancos, negros, pardos e amarelos. Para melhor apresentação dos resultados, a população estudada foi dividida em brancos e não brancos. O peso e altura foram determinados com roupas leves e sem sapatos utilizando aparelho Filizola modelo Personal. O índice de massa corpórea (IMC) foi determinado utilizando-se a fórmula: peso corpóreo / estatura². Determinação da pressão arterial sistólica e diastólica braquial, bem como da frequência cardíaca, foi realizada por meio de aparelho automático Omron, modelo HEM ó 705 CP, devidamente validado conforme protocolo internacional da British Hypertension Society (BHS)⁴⁰ e Association for Advancement of Medical Instrumentation (AAMI)⁴¹, no membro superior direito, com o indivíduo sentado, após 5 minutos de repouso, seguindo as orientações da V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão⁴². A Pressão de Pulso foi determinada pela fórmula: PAS ó PAD.

Como mencionado anteriormente os 143 indivíduos do projeto Chest-BR³⁹ foram submetidos ao eletrocardiograma de 12 derivações, radiografia de tórax, ecocardiograma e teste ergoespirométrico no Ambulatório do InCor/FMUSP.

Os seguintes exames laboratoriais foram realizados no Laboratório do InCor/FMUSP, após 12h em jejum: colesterol total (método cinético automatizado), HDL (método enzimático), LDL (Fórmula de Friedewald: LDL = colesterol total-HDL-triglicérides/5), triglicérides (método enzimático), hematócrito (método contador

eletrônico, automático + avaliação morfológica em esfregaços corados), glicemia (método enzimático colorimétrico automatizado), creatinina (método Jaffe, colorimétrico) e PCR (método nefelometria).

As principais características clínicas, laboratoriais e demográficas dos indivíduos encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas, laboratoriais e demográficas dos 210 indivíduos saudáveis.

Número de pacientes	210
Idade (anos)	44 ± 13
Sexo Masculino/ Feminino	101 (46%) / 109 (54%)
Branco / Não-Branco	141 (76%) / 69 (24%)
Índice de massa corpórea (kg/m ²)	25 ± 3
Pressão arterial sistólica (mmHg)	118 ± 13
Pressão arterial diastólica (mmHg)	75 ± 10
Creatinina (mg/dL)	0,9 ± 0,2
Colesterol total (mg/dL)	191 ± 32
Triglicerídeos (mg/dL)	100 ± 32
LDL Colesterol (mg/dL)	120 ± 28
HDL Colesterol (mg/dL)	39 ± 6
Hematócrito (%)	42 ± 3
Glicose (mg/dL)	92 ± 7

3.4 - Medidas das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias

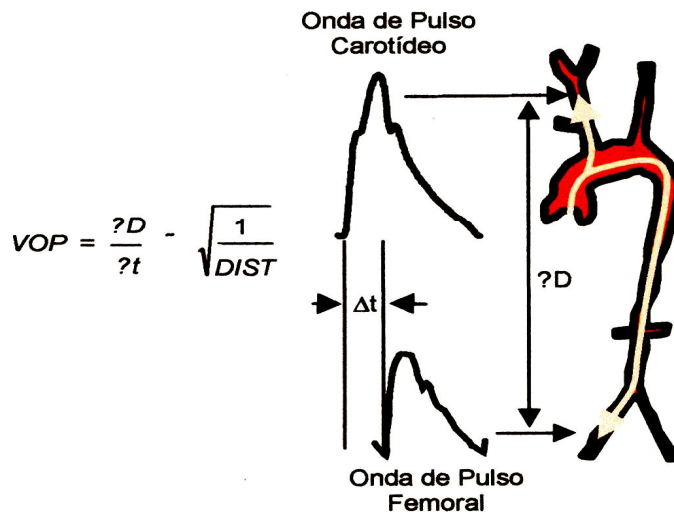
Determinação da distensibilidade da aorta pela medida da velocidade de onda de pulso (VOP):

A medida da VOP é o índice reconhecido como padrão ouro para avaliação da rigidez ou distensibilidade aórtica. A VOP é obtida automaticamente pelo registro de ondas de pulsos simultâneas captadas por sensores externos sobre dois pontos conhecidos da árvore arterial e calculada como a distância entre os dois pontos de medida dividida pelo tempo percorrido entre os mesmos, fornecido pelo software do aparelho. O aparelho Complior (Gonesse, France), já validado e utilizado em diversos estudos^{35-39,43} em nosso laboratório, foi utilizado para a obtenção das medidas. A VOP foi avaliada no segmento arterial carotídeo-femural, representando a medida do transito da onda de pulso pela aorta. A medida é feita por meio de posicionamento simultâneo de dois captadores mecanográficos nas artérias carótida e femural situadas a uma distância conhecida (Figura 3). Estes captadores contêm membranas que são deformadas sucessivamente pelo choque da onda de pulso, e esta deformação é transformada inicialmente em sinal elétrico e posteriormente transmitida a um programa de cálculo informatizado. Cada onda pulsátil aparece em tempo real na tela do computador, e o aparelho determina o início da onda nos dois locais pela tangente à fase ascendente inicial da onda de pressão, e deduz, em função da distância medida, a velocidade de onda de pulso (Figura 4)⁴⁴. Para obter o valor da velocidade de onda de pulso de cada paciente, foram selecionadas dez curvas, com boa qualidade (Figura 5), e então calculada a média. As curvas foram adquiridas com o indivíduo em decúbito dorsal horizontal. Todas as medidas foram realizadas pela autora do presente estudo.



Figura 3 ó Aferição da velocidade de onda de pulso com colocação dos captores mecanográficos nas artérias carótida e femoral.

Território Carótido-femoral



Fonte: Modificado de Bortolotto⁷¹

Figura 4. ó Ilustração dos registros para cálculo da velocidade de onda de pulso a partir de curvas de pressão obtidas na artéria carótida e femoral. VOP: ΔD = distância entre dois pontos de medida de onda de pulso. Δt = tempo entre o início da onda de pulso nas artérias carótida e femoral. DIST = distensibilidade.

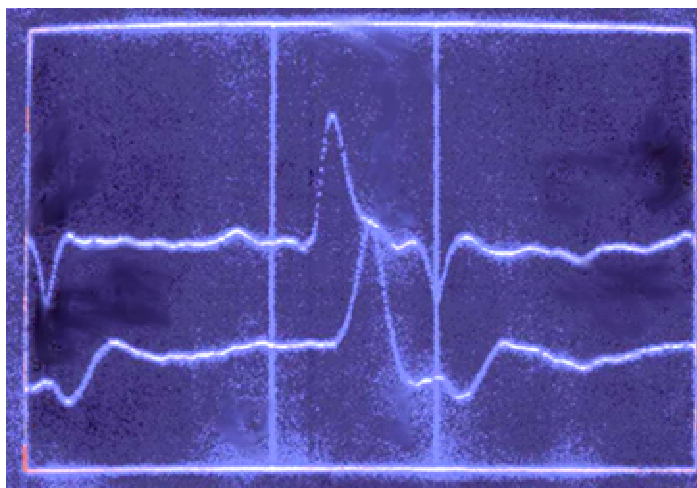


Figura 5. Registros das ondas de pulsos das artérias carótida (superior) e femural (inferior) obtidas pelo método Complior para determinação da VOP

Avaliação funcional e anatômica da artéria carótida pelo método echotracking :

As propriedades funcionais e anatômicas da carótida direita foram avaliadas por um sistema ultrassonográfico pulsátil tipo « echotracking » denominado Wall-Track System2 (PIE MEDICAL, Maastricht, Netherlands) que utiliza análise de sinais de radiofrequência, e foi desenvolvido para medir os movimentos das paredes de grandes artérias superficiais a partir da localização pelo modo B da ecografia vascular convencional (Figura 6). O método foi validado e utilizado para estudos clínicos na literatura^{11,45-47}. A precisão deste sistema é de 30 μ m para medida do diâmetro diastólico e < 1 μ m para variação pulsátil do diâmetro (diferença entre os diâmetros sistólico e diastólico). Foi analisada a porção distal da artéria carótida comum direita a 2 cm da bifurcação da carótida, e medidos a EIM em μ m, o diâmetro da carótida em μ m, a variação sistó-diastólica da carótida batimento a batimento e o percentual dessa variação sistó-diastólica^{4,11}.

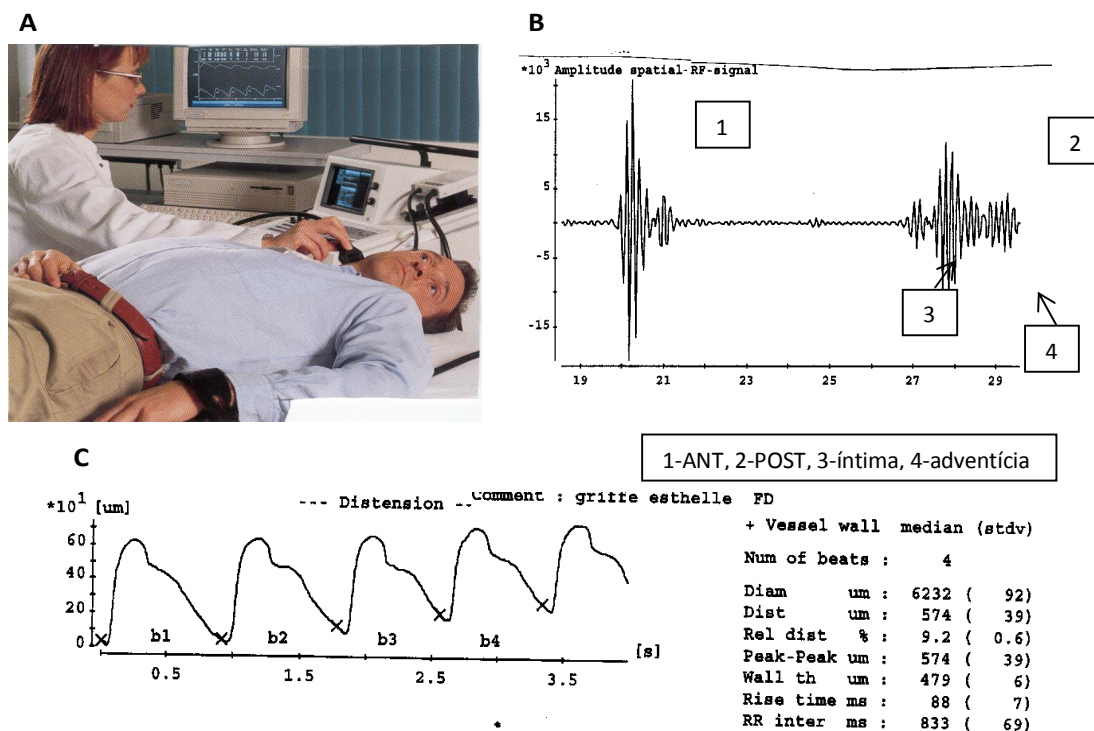


Figura 6. A. Foto mostrando a captação de imagem da artéria carótida direita pelo ultrassom modo M. B. Registro de rádio frequência da artéria carótida, onde se visualiza a parede anterior (ANT) e posterior (POST), e os picos correspondentes a íntima e a adventícia. C. Registro das ondas de variação sistó-diastólica do diâmetro da artéria carótida.

3.5 ó Análise estatística

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar os dados contínuos quanto a sua distribuição. As variáveis foram expressas em média \pm desvio-padrão (DP), mediana [percentis 25 ó 75], ou porcentagem, conforme apropriado.

O coeficiente de correlação (r) entre dados clínicos, antropométricos, bioquímicos, VOP, e parâmetros da carótida foi obtido pelo método de Pearson para as variáveis de distribuição normal e Spearman para aquelas de distribuição não paramétrica.

Para comparações entre as variáveis dos diferentes grupos foi utilizado o teste ANOVA (Analysis of Variance), confirmando-se as diferenças pelo teste Tukey-Kramer.

Para avaliar os fatores independentemente associados às alterações vasculares funcionais e estruturais, foram utilizados diferentes modelos de regressão linear (uni e multivariados), considerando-se como variáveis dependentes os parâmetros da VOP e da artéria carótida (diâmetro, distensão ou EIM). Para as análises multivariadas, as seguintes variáveis foram consideradas independentes: idade, sexo, etnia, tabagismo, peso, altura, IMC, pressão arterial sistólica, diastólica e de pulso, glicose, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides e PCR. Para cada modelo, apresentaram-se os parâmetros estimados, desvio-padrão, nível descritivo de probabilidade (p) e coeficiente de correlação (r^2).

O programa JMP versão 5.0 foi usado para a análise estatística e os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Valores de p superiores a 0,1 foram descritos na tabela como não significantes (ns), enquanto os demais valores foram descritos.

4. Resultados

4.1 - Distribuição dos valores dos parâmetros funcionais e estruturais das grandes artérias

A distribuição dos parâmetros vasculares analisados na amostra populacional estudada está demonstrada nos gráficos da figura 7. Os valores médios, desvio padrão, mínimo, máximo e a mediana da população estão apresentados na Tabela 2.

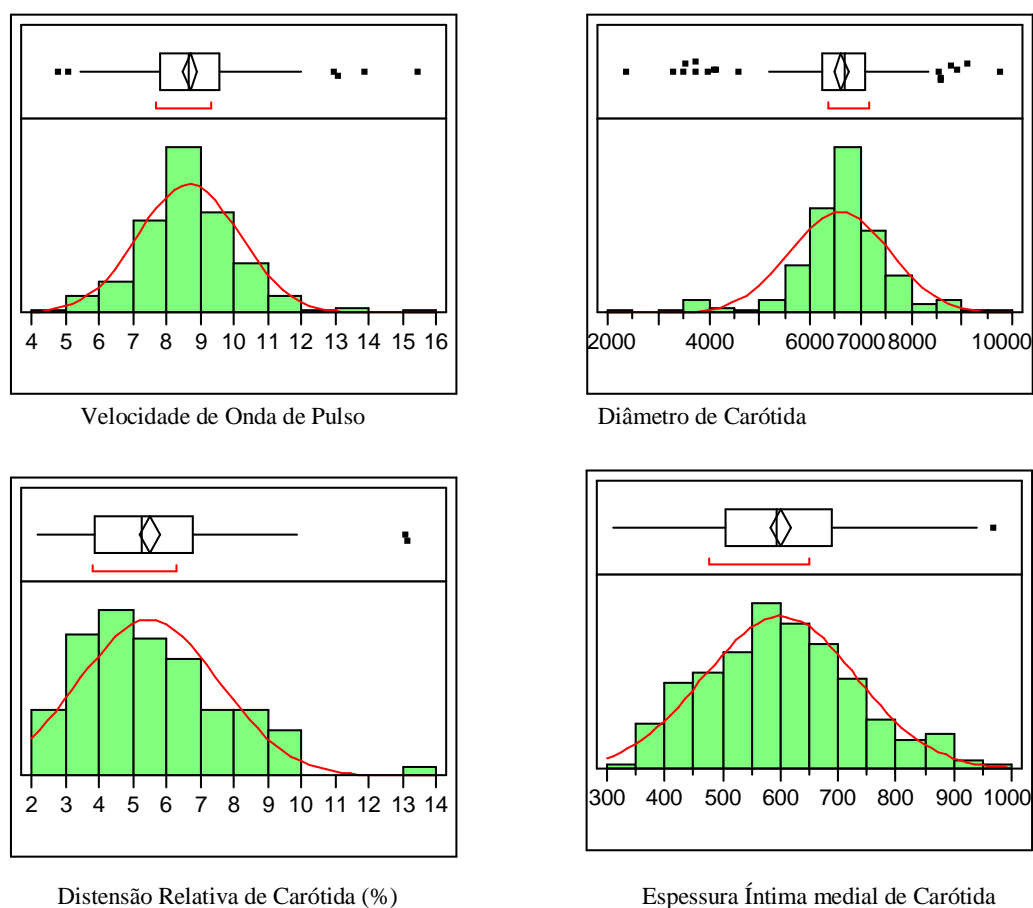


Figura 7 ó Distribuição dos parâmetros vasculares na amostra populacional estudada

Em relação aos valores de VOP, observamos uma distribuição Gaussiana, com a média dos valores de $8,71 \pm 1,50$ m/s. A distribuição das variáveis funcionais e

estruturais da artéria carótida foi semelhante e a média das medidas do diâmetro interno foi de $6617 \pm 985,81 \mu\text{m}$, a da espessura íntima medial foi $601,69 \pm 131,79 \mu\text{m}$, e da distensão relativa de $5,38 \pm 2,14\%$.

Tabela 2 ó Distribuição dos valores dos parâmetros funcionais e estruturais de grandes artérias em 210 indivíduos aparentemente saudáveis

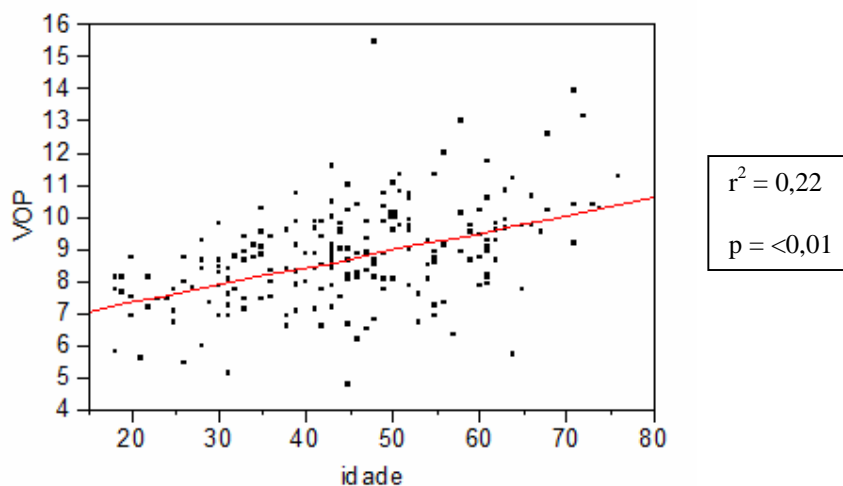
Variável	Média	DP	Máximo	Mínimo	Mediana
Velocidade de onda de pulso (m/s)	8,71	1,50	15,46	4,80	8,66
Diâmetro de carótida (μm)	6617	985,81	9767	2380	6677
Distensão relativa de carótida (%)	5,38	2,14	13,20	2,10	5,00
Espessura íntima medial carótida (μm)	601,69	131,79	970	310	595

4.2 - Correlação dos parâmetros vasculares com variáveis demográficas, clínicas e antropométricas

Correlação com a idade

- Velocidade de onda de pulso

Os valores de VOP mostraram correlação significativa e positiva com a idade ($r^2 = 0,22$, $p < 0,01$), como observado na Figura 8. Na Figura 9 e na Tabela 3 apresentamos a distribuição de valores da VOP de acordo com diferentes categorias de faixa etária. Notamos um aumento progressivo da VOP por categoria sendo os valores acima de 50 anos significativamente maiores do que aqueles obtidos em indivíduos abaixo de 40 anos.



Velocidade de Onda de Pulso = $6,32 + 0,054 \text{ idade}$

Figura 8 - Correlação entre idade e velocidade de onda de pulso na população total de 210 indivíduos

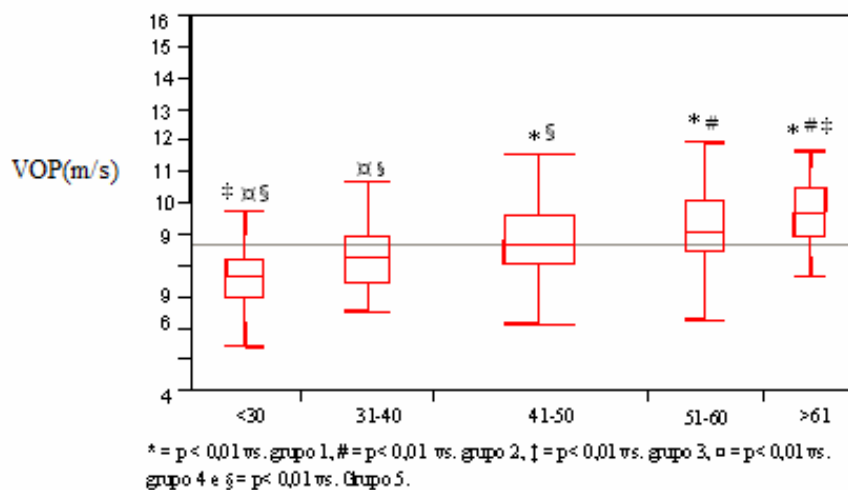


Figura 9 - Valores médios da VOP de acordo com a faixa etária. (linhas horizontais representam à mediana, a caixa contém 50% dos dados e as barras representam o restante)

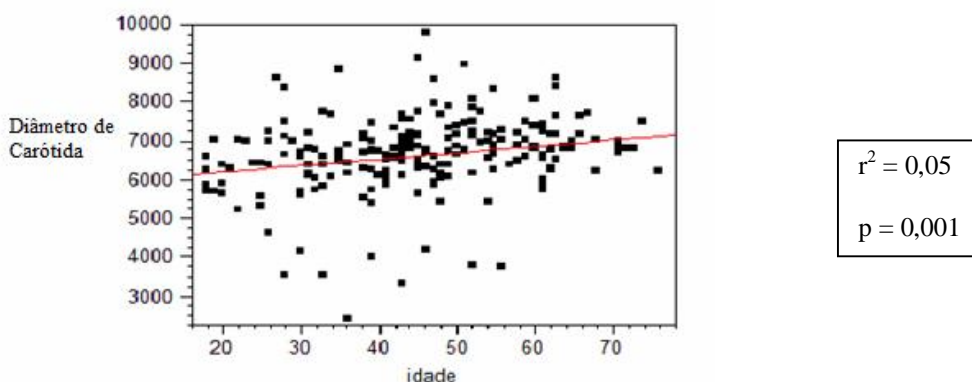
Tabela 3 - Distribuição da VOP (m/s) de acordo com a categoria de faixa etária em 210 indivíduos aparentemente saudáveis

Categoria de idade (anos)	n	Média (\pm DP)	Mediana (10-90-pc)
Ö30	34	7,60 \pm 1,04	7,72 (5,8-8,7)
31-40	40	8,27 \pm 1,28	8,3 (6,9-9,5)
41-50	65	8,80 \pm 1,82	8,68 (6,9-10,3)
51-60	35	9,22 \pm 1,37	9,12 (7,2-11,3)
\times 61	29	9,76 \pm 1,66	9,69 (7,9-11,7)

DP = desvio-padrão, 10 pc = limite superior do 10º percentil, 90 pc = limite inferior do 90º percentil.

- Diâmetro da artéria carótida

Os valores do diâmetro interno da artéria carótida mostraram correlação significativa e positiva com a idade ($r^2 = 0,05$, $p = 0,001$), como observado na Figura 10. Na Figura 11 e na Tabela 4 apresentamos a distribuição de valores do diâmetro de acordo com diferentes categorias de faixa etária. Observa-se um aumento discreto e progressivo do diâmetro por categoria até os 50 anos de idade, e uma pequena diminuição após os 60 anos.



$$\text{Diâmetro de Carótida} = 5893,94 + 16,31 \text{ idade}$$

Figura 10 - Correlação entre idade e diâmetro interno da carótida na população total de 210 indivíduos

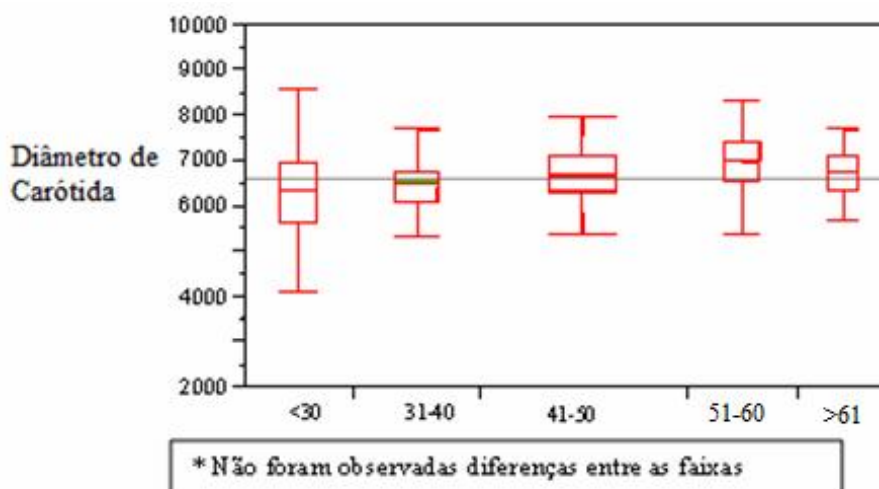


Figura 11 - Valores médios do diâmetro de carótida de acordo com a faixa etária. (linhas horizontais representam à mediana, a caixa contém 50% dos dados e as barras representam o restante)

Tabela 4 - Distribuição do diâmetro da artéria carótida (μm) de acordo com a categoria de faixa etária em 210 indivíduos aparentemente saudáveis

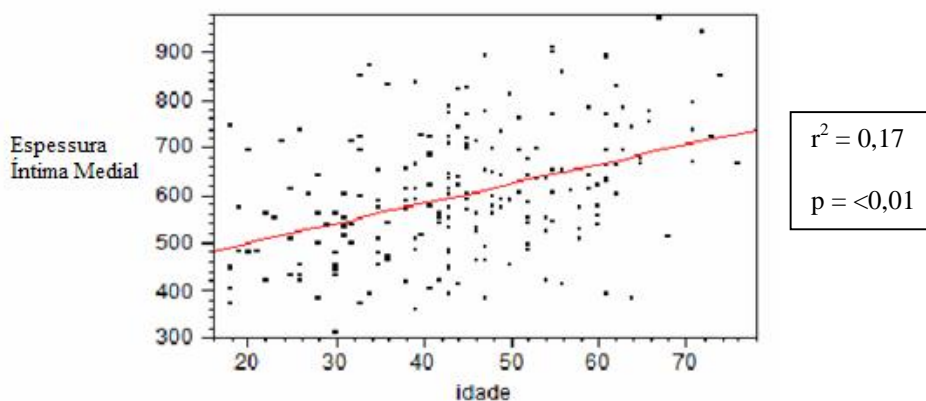
Categoria de idade (anos)	n	Média (\pm DP)	Mediana (10-90-pc)
Ö30	34	6268 \pm 974	6382 (4896-7370)
31-40	40	6333 \pm 1486	6495 (5370-7411)
41-50	65	6741 \pm 948	6695 (5906-7684)
51-60	35	6903 \pm 690	7010 (5853-8038)
\times 61	29	6795 \pm 682	6796 (5959-7591)

DP = desvio-padrão, 10 pc = limite superior do 10º. Percentile, 90 pc = limite inferior do 90o. percentil.

- Espessura intima-média da artéria carótida

Os valores da EIM da artéria carótida também foram significativa e positivamente correlacionados com a idade ($r^2 = 0,17$, $p < 0,01$), como observado na Figura 12. Na Figura 13 e na Tabela 5 apresentamos a distribuição de valores da EIM de acordo com diferentes categorias de faixa etária. Há um aumento dos valores por

categoria de faixa etária, mas apenas os valores obtidos após os 60 anos de idade foram significativamente superiores às demais faixas etárias, enquanto que acima de 50 anos os valores foram significativamente maiores que aqueles com idade igual ou inferior a 30 anos.



$$\text{Espessura Íntima Medial de Carótida} = 418,60 + 4,13 \text{ idade}$$

Figura 12 - Correlação entre idade e espessura íntima-medial da carótida na população total de 210 indivíduos

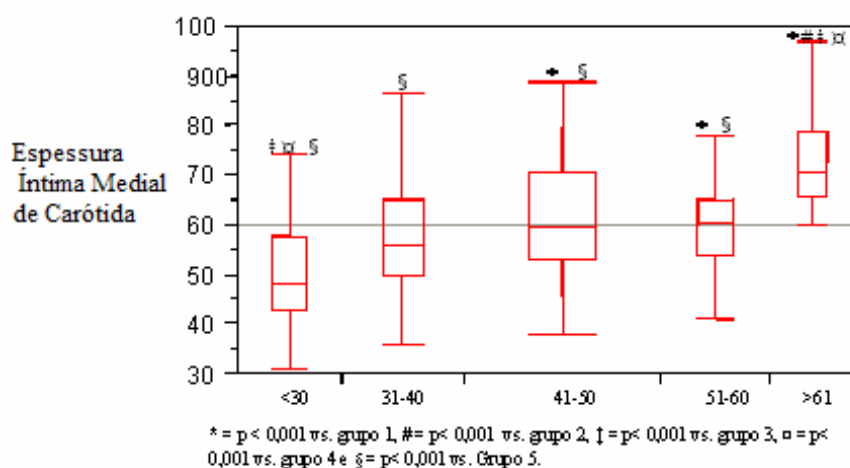


Figura 13 - Valores médios da espessura íntima-medial de carótida de acordo com a faixa etária. (linhas horizontais representam à mediana, a caixa contém 50% dos dados e as barras representam o restante)

Tabela 5 - Distribuição da Espessura Íntima medial da artéria carótida (μm) de acordo com a categoria de faixa etária em 210 indivíduos aparentemente saudáveis

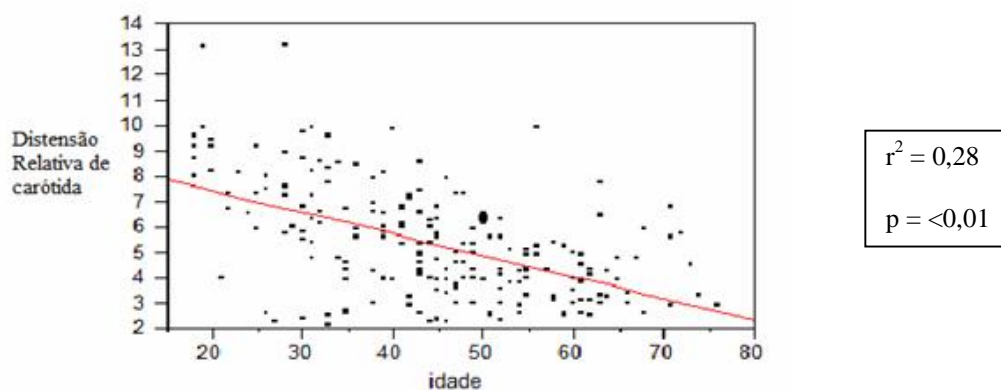
Categoria de idade (anos)	n	Média (\pm DP)	Mediana (10-90-pc)
Ö30	34	514 \pm 119	480 (390-700)
31-40	40	577 \pm 147	559 (418-820)
41-50	65	608 \pm 112	597 (432-772)
51-60	35	610 \pm 78	605 (491-772)
× 61	29	718 \pm 120	705 (579-895)

DP = desvio-padrão, 10 pc = limite superior do 10º. Percentile, 90 pc = limite inferior do 90o. percentil.

- Distensão relativa da artéria carótida

Os valores da distensão relativa da artéria carótida tiveram uma relação significativa e inversa ($r^2 = 0.28$, $p < 0.01$) com a idade, como observado na Figura 14. Na Figura 15 e na Tabela 6 apresentamos a distribuição de valores da Distensão

Relativa de carótida (%) de acordo com diferentes categorias de faixa etária. Há diminuição progressiva dos valores por categoria de faixa etária, de tal forma que valores acima dos 50 anos de idade foram significativamente inferiores aos encontrados abaixo dos 40 anos.



Distensão relativa = $9,16 - 0,085 \text{ idade}$

Figura 14 - Correlação entre idade e distensão relativa da carótida na população total de 210 indivíduos

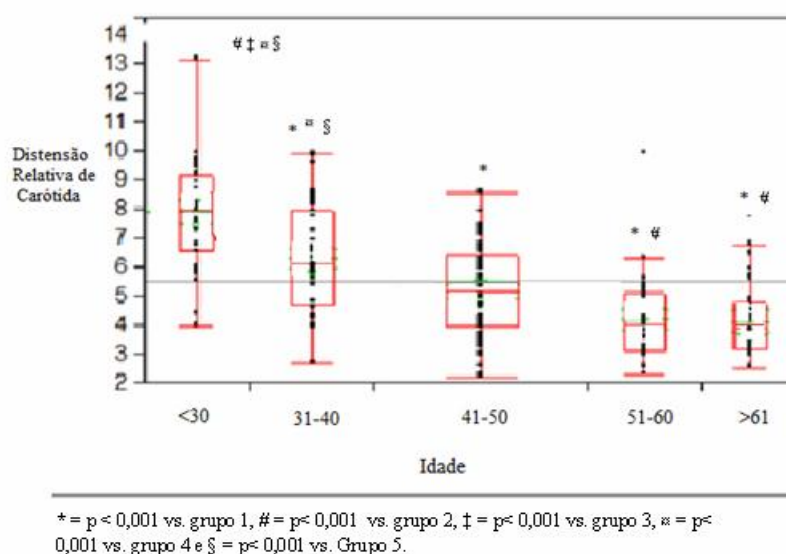


Figura 15 - Valores médios da distensão relativa de carótida (%) de acordo com a faixa etária. (linhas horizontais representam à mediana, a caixa contém 50% dos dados e as barras representam o restante)

Tabela 6 - Distribuição da distensão relativa da artéria carótida (%) de acordo com a categoria de faixa etária em 210 indivíduos aparentemente saudáveis

Categoria de idade (anos)	n	Média (\pm DP)	Mediana (10-90-pc)
<30	34	7,53 \pm 2,96	7,8 (3,3-9,8)
31-40	40	5,91 \pm 2,09	5,85 (2,7-8,6)
41-50	65	5,13 \pm 1,72	5 (2,9-7,3)
51-60	35	4,16 \pm 1,01	4 (2,6-5,6)
>61	29	4,13 \pm 0,75	3,9 (2,9-5,9)

DP = desvio-padrão, 10 pc = limite superior do 10º percentil, 90 pc = limite inferior do 90º percentil.

Correlação com o sexo

A Tabela 7 mostra os valores das propriedades funcionais e de estrutura das grandes artérias da população estudada de acordo com o sexo (valores em

média±DP). Não observamos diferenças significativas nos parâmetros estruturais e funcionais arteriais entre homens e mulheres.

Tabela 7 - Valores das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias da população de 210 indivíduos estudados de acordo com distribuição em homens e mulheres

Variável (100)	Feminino (110)	Masculino
Velocidade de onda de pulso (m/s)	8,75 ± 1,62	8,70 ± 1,51
Diâmetro de carótida (µm)	6412 ± 853	6855 ± 1076
Distensão relativa de carótida (%)	4,90 ± 2,45	5,10 ± 2,56
Espessura íntima medial de carótida (µm)	606 ± 134	597 ± 130

*Não houve diferença significativa entre os parâmetros de acordo com o sexo.

Na Tabela 8, observamos os valores dos parâmetros vasculares de acordo com a categoria de faixa etária e com o sexo (valores em média±DP).

Tabela 8 - Distribuição dos valores dos parâmetros estruturais e funcionais das grandes artérias de acordo com a faixa etária e o sexo

Faixa etária	Sexo	VOP	p	Diâmetro (µm)	p	Distensão (%)	p	EIM (µm)	p
<30	M (16)	7,52±1,04	ns	6685,3±974,8	0,03	8,91±2,10	0,02	533,6±120,0	ns
	F (18)	7,68±1,03		5897,5±984,2		7,14±1,70		496,4±97,2	
31-40	M (20)	8,19±1,25	ns	6298,6±1486,7	ns	6,26±1,98	ns	596,5±147,7	NS
	F (20)	8,37±0,86		6368,9±511,2		6,3±0,43		557,0±100,3	
41-50	M (33)	8,84±1,82	ns	6938,9±948,7	ns	5,21±0,3	ns	574,8±112,6	0,02
	F (32)	8,76±1,03		6537,3±871,6		5,15±1,45		644,6±119,0	
51-60	M (14)	8,76±1,38	ns	7423,2±690,2	0,007	4,07±1,01	ns	603,2±78,8	ns
	F (20)	9,54±1,51		6533,5±1102,1		4,32±1,73		607,3±124,7	
>61	M (10)	8,91±1,65	ns	7147,5±682,4	0,04	3,63±0,75	ns	744,7±120,4	ns
	F (19)	10,2±1,43		6610,2±484,4		4,39±1,24		703,3±142,7	

Quando analisamos homens e mulheres por categoria etária, percebemos diferenças significativas nos parâmetros estruturais e funcionais arteriais. O diâmetro da carótida foi menor nas mulheres em quase todas as faixas etárias, sobretudo nas mais idosas, enquanto que a EIM da carótida foi maior nas mulheres entre 41 e 50 anos. Entre as propriedades funcionais, a distensão de carótida foi menor nas mulheres abaixo de 30 anos do que os homens da mesma faixa etária.

As Figuras 16 e 17 apresentam as diferenças entre os valores dos parâmetros vasculares obtidos nos diferentes grupos etários em homens e mulheres. Dentre as principais diferenças observadas destacamos: a) a distensão de carótida é inferior tanto em homens quanto em mulheres acima dos 50 anos quando comparadas aos

mais jovens de 40 anos; b) a VOP foi maior nas mulheres acima de 50 anos do que nas mulheres abaixo de 40 anos, diferença esta não observada entre os homens; c) a EIM foi maior tanto em homens quanto em mulheres acima de 60 anos do que nas demais faixas etárias.

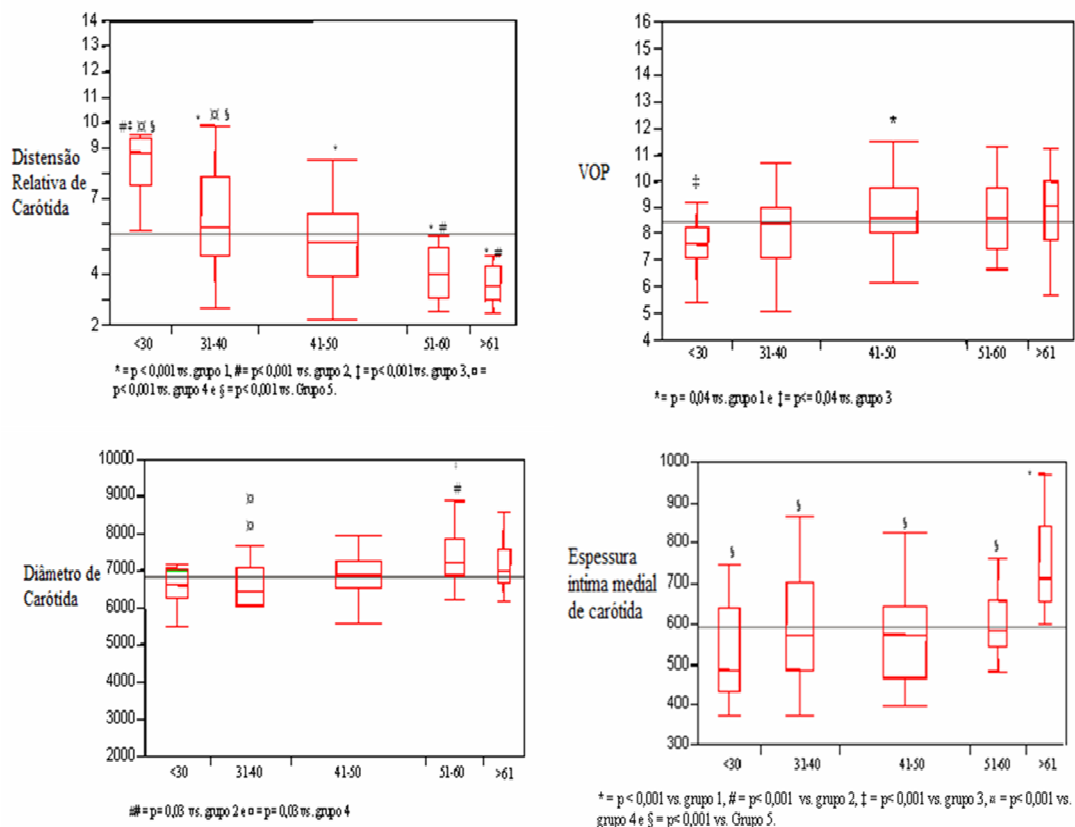


Figura 16 ó Diferença nos parâmetros estruturais e funcionais arteriais nos homens de acordo com a faixa etária. (linhas horizontais representam à mediana, a caixa contém 50% dos dados e as barras representam o restante)

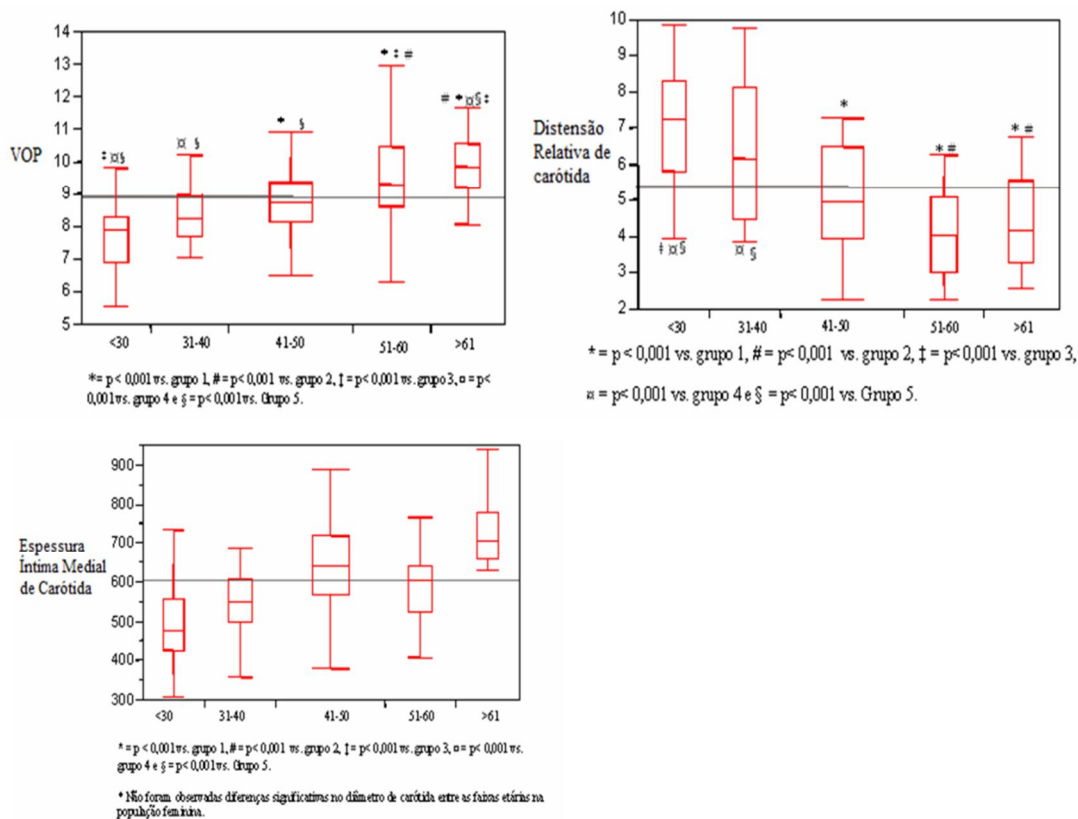


Figura 17 é Diferença nos parâmetros estruturais e funcionais arteriais nas mulheres de acordo com a faixa etária. (linhas horizontais representam à mediana, a caixa contém 50% dos dados e as barras representam o restante).

Correlação com a etnia

A tabela 9 mostra os valores dos parâmetros vasculares em relação à raça, não havendo diferença significativa em nenhum dos parâmetros, entre brancos e não-brancos (valores em média±DP).

Tabela 9 - Valores das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias da população de 210 indivíduos estudados de acordo com a raça

Variável	Branços (n=141)	Não-brancos (n=41)
Velocidade de onda de pulso (m/s)	8,67 ± 1,61	8,53 ± 1,63
Diâmetro de carótida (µm)	6609 ± 1033	6667 ± 915
Distensão relativa de carótida (%)	5,06 ± 2,53	4,9 ± 2,43
Espessura íntima medial carótida (µm)	603 ± 134	600 ± 118

*Não houve diferença significativa entre os parâmetros de acordo com a raça.

Correlação com variáveis antropométricas

Na Tabela 10 apresentamos as correlações entre os parâmetros arteriais e as variáveis antropométricas: peso, altura e IMC. A distensão relativa da carótida teve correlação significativa e negativa com o IMC enquanto que o diâmetro da carótida apresentou correlação significativa e positiva com o IMC. A espessura íntima-medial teve correlação significativa e negativa com o peso. A VOP não se correlacionou com os parâmetros antropométricos nesta população.

Tabela 10 - Correlação das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias da população de 210 indivíduos estudados com peso, altura e índice de massa corpórea (IMC)

Variável	Peso		Altura		IMC	
	r ²	p	r ²	p	r ²	p
Velocidade de onda de pulso(m/s)	0,005	0,32	0,008	0,22	0,006	0,25
Diâmetro de carótida (µm)	0,005	0,32	0,002	0,50	0,02	0,03
Distensão relativa de carótida (%)	0,01	0,16	0,005	0,31	0,04	0,002
Espessura íntima medial carótida (µm)	0,02	0,02	0,006	0,28	0,007	0,21

Correlação com a pressão arterial

A tabela 11 mostra as correlações dos parâmetros vasculares com a pressão arterial. A VOP correlacionou-se significativa e positivamente com a PAS e PAD, e o diâmetro de carótida teve correlação significativa e positiva apenas com a PAD. A distensão relativa de carótida teve correlação significativa e inversa com a PAD, enquanto que foi significativa e positiva com a PP. Por outro lado, a espessura íntima-medial da carótida teve correlação significativa e positiva com PAS e PP.

Tabela 11 - Correlação das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias da população de 210 indivíduos estudados com pressão sistólica, diastólica e pressão de pulso

Variável	Pressão Arterial Sistólica		Pressão Arterial Diastólica		Pressão de Pulso	
	r ²	p	r ²	p	r ²	p
	Velocidade de onda de pulso (m/s)	0,04	0,001	0,03	0,005	0,01
Diâmetro de carótida (µm)	0,01	0,11	0,02	0,02	0,0005	0,74
Distensão relativa de carótida (%)	0,01	0,11	0,09	<0,0001	0,02	0,04
Espessura íntima medial carótida (µm)	0,02	0,04	0,0001	0,85	0,03	0,01

Categorizamos os indivíduos por níveis de pressão em ótimo, normal e limítrofe, conforme a classificação de pressão arterial das VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão²⁰ com o intuito de projetar os valores limítrofes de VOP aórtica, EIM carotídea, diâmetro e distensão relativa de carótida dentro de um grupo de indivíduos saudáveis (Tabela 12). Comparando as variáveis vasculares entre as categorias de pressão arterial pelo teste ANOVA, pudemos observar que tanto a VOP quanto o diâmetro da carótida apresentaram aumento significativo por faixa de pressão arterial, enquanto a distensão de carótida foi menor na faixa de pressão limítrofe.

Tabela 12- Distribuição dos valores dos parâmetros funcionais e estruturais das grandes artérias de acordo com a classificação da pressão arterial

Classificação da pressão arterial	n	Velocidade de	Diâmetro de	Distensão	EIM(μm)
		Onda Pulso(m/s) média \pm DP	Carótida(μm) média \pm DP	relativa de carótida(%) média \pm DP	média \pm DP
Ótima < 120 x 80 mmH	92	8,39 \pm 1,62	6462 \pm 987	5,94 \pm 2,52	586 \pm 143
Normal 120/130 x 80/85 mmHg	42	8,83 \pm 1,67	6602 \pm 1020	5,35 \pm 2,60	614 \pm 147
Limítrofe 130/140 x 85/90 mmHg	68	9,03 \pm 1,60	6830 \pm 953	5,02 \pm 2,46	612 \pm 144

p < 0.05, Ótima vs. Limítrofe

Correlação com a frequência cardíaca

Dos parâmetros arteriais estudados apenas a distensão relativa de carótida teve correlação significativa e inversa com a frequência cardíaca.

Tabela 13 - Correlação das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias com a frequência cardíaca na população de 210 indivíduos estudados.

Variável	Frequência Cardíaca	
	r ²	p
Velocidade de onda de pulso (m/s)	0,007	0,21
Diâmetro de carótida (μm)	0,004	0,34
Distensão relativa de carótida (%)	0,02	0,01
Espessura íntima medial carótida (μm)	0,006	0,2

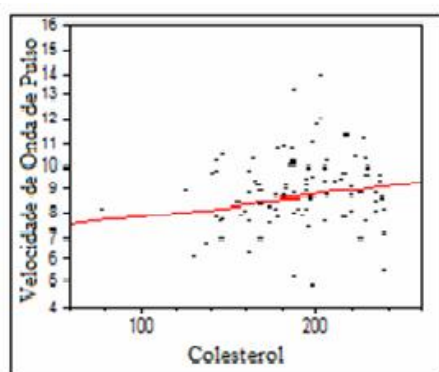
4.3 - Correlação dos parâmetros vasculares com variáveis laboratoriais

Na Tabela 14 apresentamos as correlações entre os parâmetros vasculares e as principais variáveis laboratoriais nos 210 indivíduos. As figuras 18 a 21 mostram as correlações significativas dos parâmetros vasculares com as variáveis laboratoriais analisadas. A VOP correlacionou-se positivamente com o colesterol, triglicérides e glicemia; o diâmetro positivamente com triglicérides, hematócrito e creatinina; a distensão relativa inversamente com o colesterol total, colesterol LDL, triglicérides e glicemia; e a EIM com o colesterol total e triglicérides.

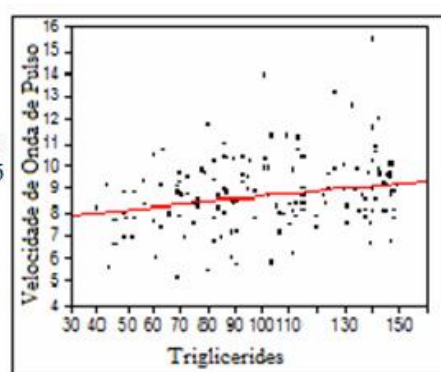
Tabela 14 ó Correlações entre parâmetros vasculares e variáveis laboratoriais nos 210 indivíduos analisados

Variáveis	Velocidade de Onda de Pulso (m/s)		Diâmetro de carótida (µm)		Distensão relativa de carótida (%)		Espessura Íntima Medial (µm)	
	r ²	p	r ²	p	r ²	p	r ²	p
Colesterol	0,03	0,006	0,001	0,63	0,09	<0,001	0,02	0,01
HDL Colesterol	0,005	0,27	0,01	0,08	0,0004	0,77	0,0009	0,96
LDL Colesterol	0,001	0,07	0,0001	0,84	0,04	0,002	0,01	0,12
Triglicérides	0,05	0,0009	0,02	0,01	0,10	<0,001	0,02	0,03
Glicemia	0,02	0,04	0,01	0,07	0,02	0,03	0,006	0,26
Hematócrito	0,001	0,60	0,03	0,005	0,01	0,12	0,003	0,43
Creatinina	0,0003	0,80	0,09	<0,01	0,004	0,34	0,0006	0,73

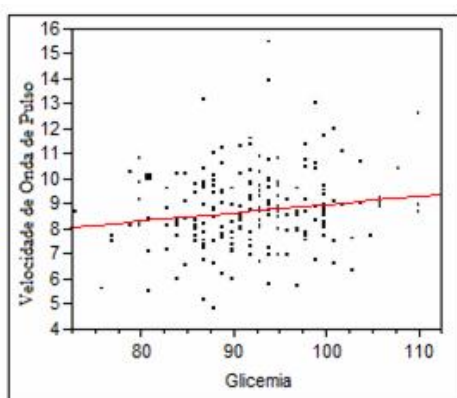
Velocidade de Onda de Pulso



$$\text{VOP} = 6,9813513 + 0,0090226 \text{ Colesterol}$$



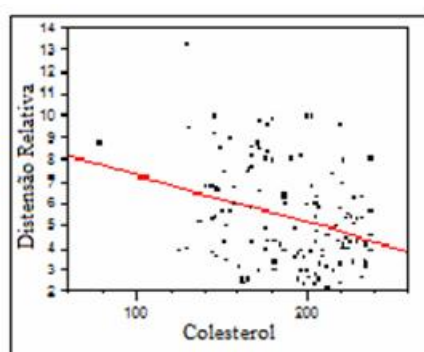
$$\text{VOP} = 7,605932 + 0,0110238 \text{ Triglicerides}$$



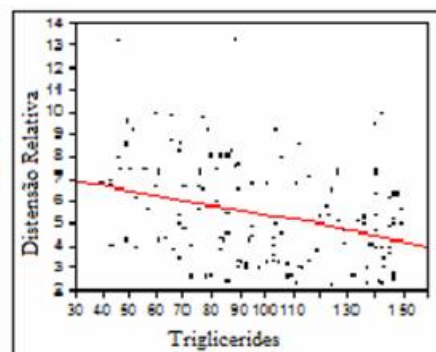
$$\text{VOP} = 5,7768825 + 0,031982 \text{ Glicemia}$$

Figura 18 - Correlações significativas de Velocidade de Onda de Pulso com as variáveis laboratoriais analisadas.

Distensão Relativa de Carótida (%)

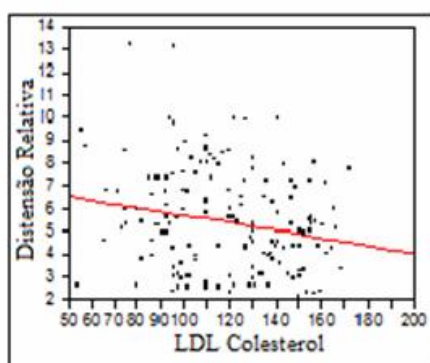


$r^2 = 0,09$
 $p = <0,01$

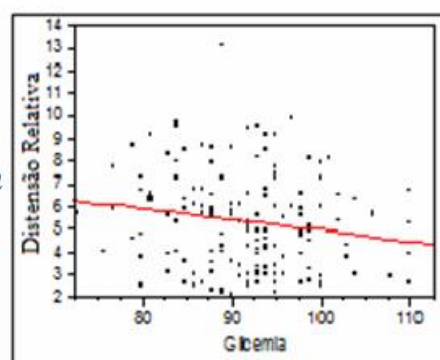


$r^2 = 0,10$
 $p = <0,01$

Distensão relativa = $9,4347604 - 0,0211659$ Colesterol Distensão relativa = $7,5900075 - 0,0220603$ Triglicerides



$r^2 = 0,04$
 $p = 0,002$



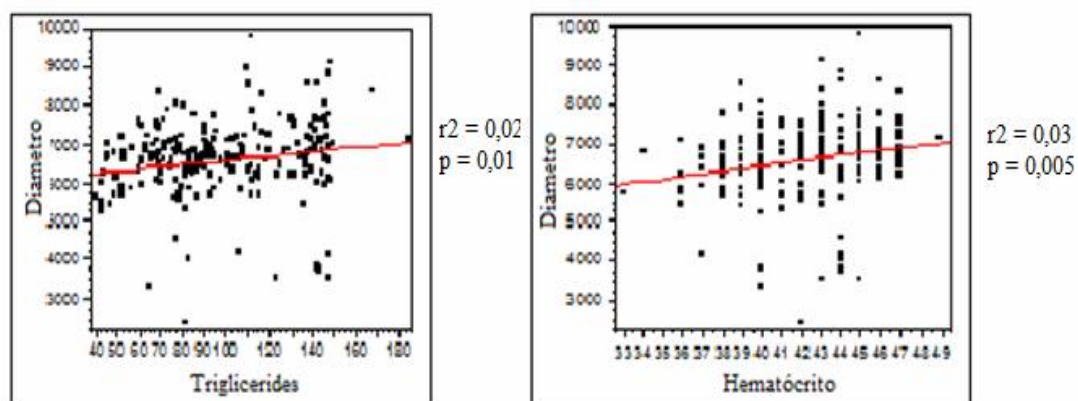
$r^2 = 0,02$
 $p = 0,03$

Distensão relativa = $7,3955674 - 0,0165826$ LDL

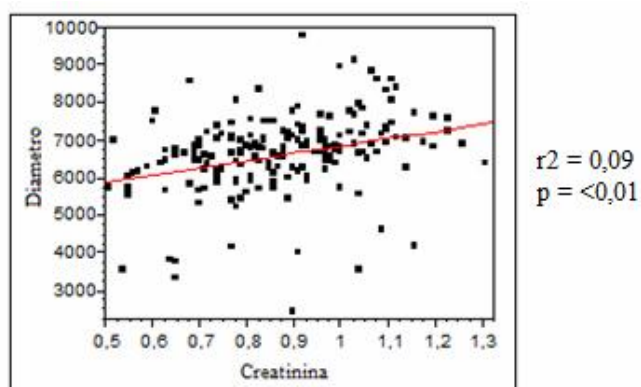
Distensão relativa = $9,7487632 - 0,0474613$ Glicemia

Figura 19 - Correlações significativas de Distensão Relativa de Carótida (%) com as variáveis laboratoriais analisadas.

Diâmetro de Carótida



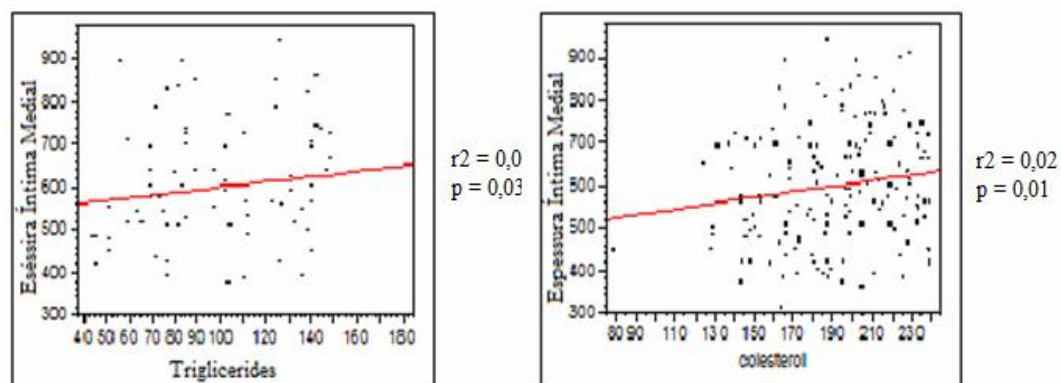
Diâmetro de carótida = $6088,4399 + 5,2532568$ Triglicérides Diâmetro de carótida = $3921,8585 + 63,527611$ Hematócrito



Diâmetro de carótida = $4944,1476 + 1914,1198$ Creatinina

Figura 20 - Correlações significativas de Diâmetro de Carótida com as variáveis laboratoriais analisadas.

Espessura Íntima Medial de Carótida ó EIM



$$\text{EIM} = 538,66445 + 0,6262766 \text{ Triglicérides}$$

$$\text{EIM} = 470,62564 + 0,6867537 \text{ Colesterol}$$

Figura 21 - Correlações significativas de Espessura Íntima Medial de Carótida com as variáveis laboratoriais analisadas.

4.4 - Fatores determinantes dos parâmetros vasculares

Na análise multivariada os fatores independentemente relacionados aos parâmetros arteriais estão apresentados na tabela 15. A idade foi fator determinante independente positivo da VOP ($r^2 = 0,22$, $p = <0,01$) e da EIM ($r^2 = 0,17$, $p = <0,01$) e determinante independente negativo da distensão relativa de carótida ($r^2 = 0,37$, $p = <0,01$). Por sua vez, a PAD ($r^2 = 0,09$, $p = <0,01$) foi determinante independente positivo da distensão de carótida, enquanto apenas o nível de creatinina foi relacionado independentemente ao diâmetro da carótida ($r^2 = 0,16$, $p = 0,02$).

Tabela 15 Correlações entre variáveis clínicas e laboratoriais e parâmetros vasculares dos indivíduos após análise multivariada

Variável	EIM de Carótida		Velocidade de Onda de Pulso		Diâmetro de carótida		Distensão relativa de carótida	
	r ²	p	r ²	p	r ²	p	r ²	p
Idade	0,17	<0,01	0,22	<0,01			0,37	<0,01
Creatinina					0,16	0,02		
Pressão arterial diastólica							0,09	<0,01

4.5 - Correlação entre os parâmetros vasculares obtidos pelos dois métodos

Após modelo de ajuste de análise de regressão logística multilinear Stepwise, a VOP mostrou correlação significativa e positiva com EIM (Figura 22).

Por outro lado, a distensão relativa de carótida foi inversamente relacionada à medida da VOP. Correlacionando-se os parâmetros obtidos pelo ultrassom de radiofrequência da artéria carótida, observamos relação inversa e significativa da distensão relativa com o diâmetro e com a EIM, mostrando uma íntima relação entre as propriedades funcionais e estruturais. As curvas de correlação da distensão relativa de artéria carótida são mostradas na Figura 23.

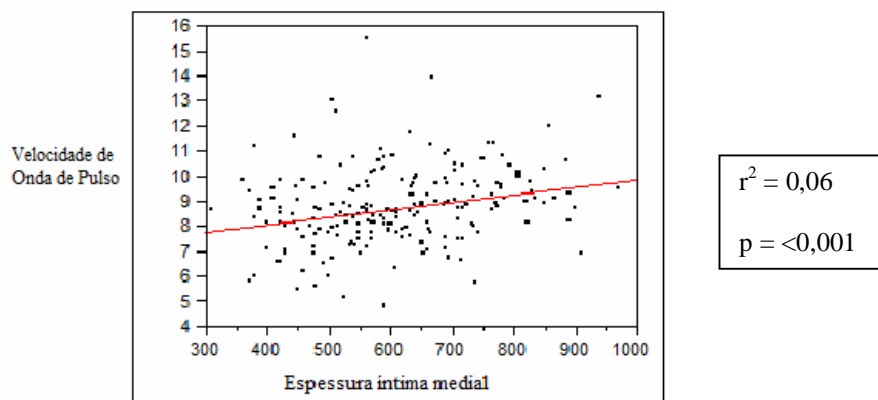


Figura 22 - Correlação significativa e positiva entre Velocidade de Onda de Pulso e Espessura Íntima Medial de Carótida

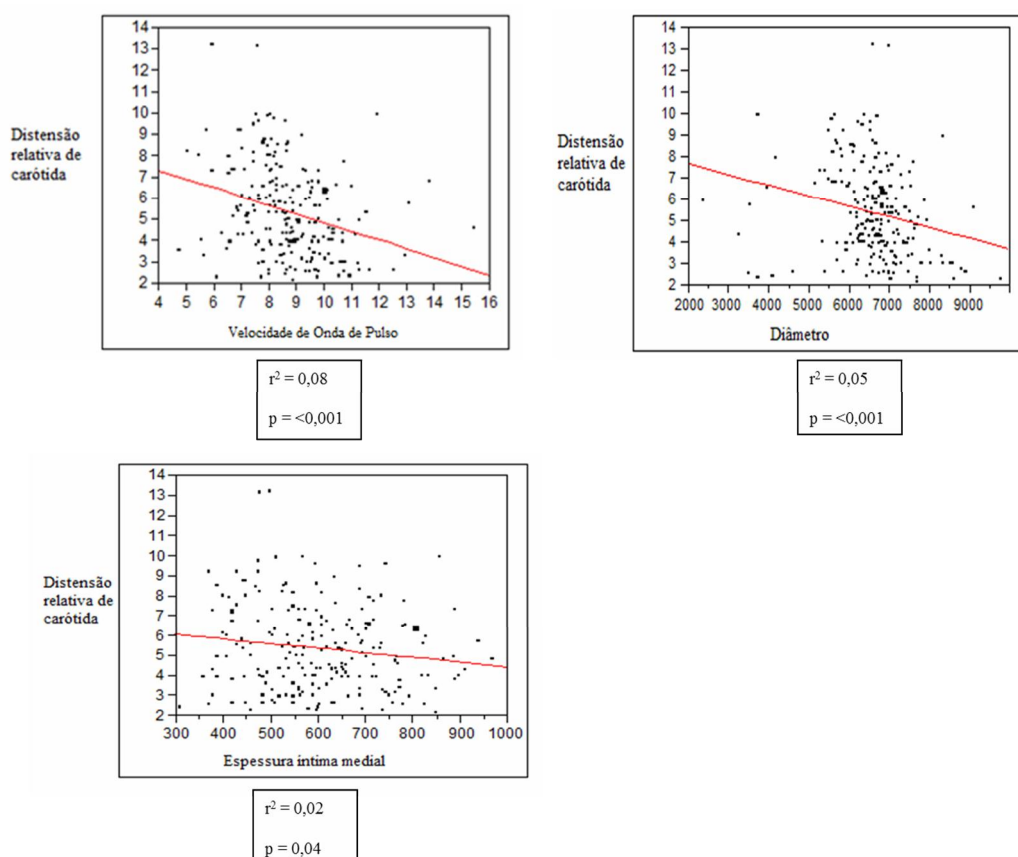


Figura 23 ó Correlação negativa entre Distensão Relativa (%) da Carótida e Velocidade de onda de Pulso, Diâmetro de Carótida e Espessura Íntima Medial de Carótida.

5. Discussão

Nosso estudo mostrou a distribuição dos valores dos parâmetros arteriais obtidos por métodos não invasivos em indivíduos saudáveis, que podem ser usados como valores de referência para a metodologia aplicada em nosso meio. Em relação à metodologia para a avaliação das propriedades da carótida, o ultrassom por radiofrequência, este é o primeiro estudo realizado no Brasil em uma população saudável, visto que somos a única instituição brasileira a utilizar este método, já validado em outros países. Neste ponto, a originalidade pode ser reforçada pela inserção destes resultados no banco de dados do grupo The Reference Values for Arterial Measurements Collaboration's IMT database²⁹ que está analisando os valores de referência para tal metodologia a partir de dados fornecidos por diferentes centros que utilizam o método em todo o mundo.

Além disso, foi possível determinar as principais variáveis clínicas, antropométricas e laboratoriais correlacionadas aos parâmetros obtidos pelos métodos, e também as relações entre eles, demonstrando as correlações entre as propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias.

Assim, os resultados de nosso estudo adquirem importância por fornecer valores de referência de indivíduos saudáveis para a medida da VOP pelo método não invasivo e das propriedades de carótida por ultrassom de radiofrequência em uma amostra da população brasileira, com o objetivo de proporcionar aplicação prática do método, principalmente para estudos clínicos e fisiopatológicos em diferentes patologias.

Distribuição dos parâmetros arteriais para valores de referência

A padronização de valores é mandatória para a aplicação de qualquer teste, seja o mesmo morfológico ou biológico.

Com relação à medida da VOP carótida-femural, observamos uma distribuição de valores que obedece a um padrão de curva de Gauss, semelhante à curva de distribuição dos valores de pressão arterial observada em vários estudos, inclusive no

nosso estudo (dado não mostrado). Os valores médios da VOP obtidos nesta população de 210 indivíduos sem doença clínica manifesta, cuja média de idade é de 44 anos, foi de 8,71 m/s, valor inferior aos obtidos em população normal com média de idade semelhante em outros países^{48,49}. Provavelmente, a etnia diversa pode explicar estas diferenças, visto que a população brasileira tem um elevado grau de miscigenação étnica. No Brasil, um estudo realizado com a população de Vitória no Espírito Santo, como parte do estudo MONICA⁵⁰, mostrou que os valores de VOP foram associados à etnia, sendo maior em afrodescendentes. Em nossa população não encontramos diferenças entre brancos e não brancos, talvez pela não presença de indivíduos com patologias associadas, como foi observada na população do estudo MONICA⁵⁰. Como os indivíduos afrodescendentes têm mais hipertensão arterial, e em nosso estudo não avaliamos pacientes com esta condição clínica, isso poderia justificar a não diferença étnica encontrada em nossos dados.

Os valores em indivíduos normais obtidos por nosso estudo podem servir como referência para a implementação da medida da VOP como uma importante ferramenta para detectar lesões subclínicas ou pré-sintomáticas de órgãos alvo na avaliação de rotina, em nosso meio, de pacientes com risco cardiovascular baixo ou intermediário. Apenas recentemente, um estudo envolvendo 13 centros europeus e que incluiu dados de 1455 indivíduos saudáveis, mostrou os dados de referência de normalidade dos valores de VOP para uma população europeia²¹. A maioria dos estudos que demonstrou ser a VOP um importante marcador de risco cardiovascular em diferentes populações⁵¹⁻⁵³, assim como o estudo europeu de valores de normalidade²¹, utilizou a metodologia que aplicamos em nosso estudo.

Os parâmetros funcionais e estruturais da artéria carótida apresentaram também uma distribuição semelhante à da VOP, com algumas diferenças entre eles. Em nossa população a média de diâmetro diastólico interno da artéria carótida foi de 6617 μ m, da distensão relativa carotídea de 5,38% e da EIM carotídea de 602 μ m. Em um estudo realizado para avaliar os diferentes determinantes da rigidez aórtica e de carótida, em uma população europeia, os autores estudaram 94 indivíduos normotensos com a mesma metodologia que utilizamos em nosso estudo¹³. Neste estudo, a média de valores do diâmetro interno diastólico para indivíduos com média

de idade de 53 anos, foi 6700 μ m, muito semelhante à média de nossa população (6617 μ m) com idade equivalente. Em outro estudo⁵⁴, utilizando medidas obtidas por ultrassom sem a técnica de radiofrequência, com indivíduos afrodescendentes, média de idade maior (ao redor de 70 anos), os autores encontraram um diâmetro médio de 6200 μ m, um pouco inferior ao de nossa população mais jovem. Essas observações foram semelhantes às encontradas em uma coorte de 3337 indivíduos²⁵, também com idade média maior que a do nosso estudo, incluindo 74% de hipertensos, onde a média de diâmetro diastólico da artéria carótida usando ultrassonografia sem a análise de radiofrequência foi 6300 μ m. Mesmo considerando que sejam metodologias diferentes, embora comparáveis, a média de diâmetro de carótida de indivíduos acima de 61 anos de nossa amostra populacional de indivíduos saudáveis foi semelhante aos dois estudos (6200 μ m).

No que se refere à EIM, a maioria dos estudos populacionais utilizou a técnica convencional de ultrassom pelo modo M, associada ou não a softwares específicos para a medida. Em um estudo⁵⁵ para avaliar o papel de um polimorfismo genético sobre as propriedades arteriais, realizado em 320 indivíduos sem doença cardiovascular, a média da EIM pelo mesmo método de radiofrequência foi de 542 μ m, um pouco abaixo da obtida em nossa população, que teve uma média de idade inferior (44 vs 49 anos). A porcentagem de homens em nosso estudo foi maior que no estudo realizado com indivíduos franceses, o que poderia justificar estas diferenças. Dados do estudo internacional The Reference Values for Arterial Measurements Collaboration's IMT database²⁹, do qual fazemos parte com dados de nossa casuística, mas ainda não publicado, a média de valores da EIM obtida por ultrassom com radiofrequência de indivíduos saudáveis foi de 583 \pm 131, um pouco abaixo da média de nossa população.

Já em relação à distensão de carótidas, o estudo envolvendo três cidades europeias²⁵, mas que utilizou a metodologia de ultrassonografia convencional mostrou uma média de valores de 9.3% para a distensão relativa da carótida, mesmo considerando uma média de idade muito superior a nossa (72.3 anos) e a inclusão de indivíduos hipertensos. Não é possível comparar os valores pela diferença na

metodologia utilizada. Não encontramos valores da distensão relativa de carótida em estudos clínicos utilizando a mesma metodologia empregada em nosso estudo.

Fatores determinantes dos parâmetros estruturais e funcionais das grandes artérias

Os parâmetros de função e estrutura das grandes artérias para valores de referência normais podem ser representados de diferentes formas. Do ponto de vista prático, a forma de apresentar deve levar em conta os achados fisiopatológicos que afetam estes parâmetros. A rigidez arterial aumenta com a idade e pressão arterial, e, portanto, são os principais determinantes da VOP e da EIM da carótida, como demonstrado em vários estudos^{4,9,10,19}, e também em nossa população.

Os valores de referência em nosso estudo foram apresentados por décadas de idade e também conforme a categoria de pressão arterial não incluindo hipertensão arterial. Com base nos resultados em cada faixa etária e categoria de pressão arterial, é possível identificar as pessoas em maior risco do que outras e representa qual faixa de normalidade um indivíduo está inserido. É importante notar que, em relação à VOP observamos um aumento dos valores a cada faixa etária, de tal forma que idades superiores a 50 anos apresentaram os valores acima da média (correspondentes a indivíduos entre 40 e 50 anos) e significativamente superiores aos de indivíduos em idade abaixo dos 40 anos. Na publicação do The Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration Group²¹, também se observou um aumento linear e progressivo da VOP por décadas de idade. No entanto, há diferenças em relação ao observado em nosso estudo. Os valores de VOP abaixo dos 40 anos em nossa população foram de 7,6m/s para a faixa etária >30 anos e 8,27m/s para a faixa etária entre 31 e 40 anos, superiores aos da população europeia. Já o valor de VOP em nossa população acima dos 60 anos foi de 9,76m/s, inferior ao da população europeia, que foi de 10,3m/s.

A distensão de carótida teve um comportamento semelhante, mas de maneira inversa, isto é, os valores observados em indivíduos acima dos 60 anos, foram significativamente menores do que os observados abaixo dos 40 anos.

Já os parâmetros estruturais da carótida não apresentaram um comportamento tão linear com a idade. O diâmetro não se modificou significativamente com as mudanças de faixa etária, aumentando discretamente até os 60 anos e apresentando uma discreta diminuição após essa idade. Por outro lado, os valores da EIM em nossa população mostraram aumento por faixa etária. Nos indivíduos acima de 60 anos de idade os valores foram significativamente maiores às demais faixas etárias, e os valores referentes à faixa etária entre 50 e 60 anos foram significativamente maiores que aqueles com idade menores a 30 anos.

Porém, quando analisamos os valores de EIM em relação à faixa etária e sexo, evidenciamos diferenças no comportamento da EIM entre homens e mulheres nas diferentes faixas etárias. Na referência europeia sobre EIM²⁹, os valores médios de EIM foram ligeiramente maiores nos homens que nas mulheres em qualquer idade, e o aumento com o envelhecimento foi semelhante em homens e mulheres. Entretanto, os resultados do nosso estudo mostram que na faixa etária abaixo de 40 anos, os valores de EIM foram maiores em homens que em mulheres, invertendo-se nas faixas etárias entre 41 e 60 anos. Isso pode ser explicado pelas alterações hormonais decorrentes da menopausa, porém não avaliamos questões hormonais em nosso estudo. Na faixa etária acima de 61 anos, os valores de EIM voltaram a serem maiores em homens que em mulheres.

A influência da idade sobre os parâmetros vasculares é corroborada pelo grau de correlação estatística entre o envelhecimento e as propriedades arteriais funcionais e estruturais. Na análise multivariada, a idade foi o principal fator independente determinante da VOP, da EIM carotídea e da distensão relativa de carótida, e apenas não se correlacionou independentemente com o diâmetro da carótida.

A influência do envelhecimento na rigidez arterial já é bem estabelecida na literatura⁷. O processo de rigidez arterial, que está relacionado ao remodelamento vascular consequente à aterosclerose, e, assim, a menor distensão do vaso, constituem as principais alterações estruturais e funcionais das grandes artérias. Estudos realizados com indivíduos saudáveis demonstraram que uma série de estruturas bioquímicas, enzimáticas e alterações celulares operam no envelhecimento arterial, assim como têm sido implicados na patogênese⁸ do progressivo

remodelamento do vaso⁴. O aumento da rigidez arterial que ocorre com idade é em grande parte resultado da degeneração progressiva das fibras elásticas⁵⁶, do espessamento da parede arterial secundária a hiperplasia da íntima, além de degeneração e desorganização da camada média com substituição parcial de elastina por formas menos distensíveis de colágeno⁵⁷.

O enrijecimento arterial altera a função de amortecimento do vaso, com impacto direto sobre o coração, com aumento do estresse da parede durante a sístole, além de uma redução do fluxo coronário devido principalmente a ausência de aumento diastólico da onda de pressão refletida⁵². Também em consequência deste processo, pode haver alteração da microcirculação, principalmente no cérebro e nos rins⁵⁸.

Apesar de reconhecida em diversas populações, a associação do envelhecimento sobre as propriedades arteriais, que demonstramos em nosso estudo, são importantes para definir o impacto que o envelhecimento tem sobre estas propriedades em uma amostra da população brasileira. Por exemplo, os valores de VOP aumentaram da 3^a década para a 6^a década de vida cerca de 1,3 vezes em nossa população, em comparação com o estudo europeu²¹, cujos valores aumentaram 1,75 vezes. Apesar de não podermos comparar estatisticamente os dois estudos, é muito importante termos o nosso valor de progressão com o envelhecimento, para que não haja necessidade de utilizar dados de populações de outros países, cujos parâmetros não refletem o perfil da população brasileira.

Como mencionado anteriormente, outro fator que participa do mecanismo fisiopatológico das alterações das propriedades das grandes artérias e é um determinante importante das mesmas é a pressão arterial. Em nossa população, o impacto da pressão arterial foi menor do que observado em outros estudos^{21,29}, embora o papel da pressão arterial possa ser claramente definido. Na análise univariada, a pressão arterial sistólica foi relacionada à VOP aórtica e à EIM da carótida, a pressão arterial diastólica com a VOP aórtica, o diâmetro e a distensão relativa da carótida, enquanto que a pressão de pulso se correlacionou com a distensão e a EIM da carótida. No entanto, na análise multivariada, apenas a PAD permaneceu como fator independente relacionada à distensão da artéria carótida, de tal forma que quanto maior a PAD, menor a capacidade funcional da artéria carótida.

A correlação entre pressão arterial e propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias pode ser interpretada em duas vertentes, isto é, as alterações destas propriedades sendo parte do mecanismo de desenvolvimento da hipertensão, assim como consequências de um processo permanente de elevação da pressão arterial.

As consequências mais evidentes da rigidez arterial são aumento da PAS e menor PAD, com elevação, portanto, da PP⁶, como evidenciado em populações mais idosas. Estudos demonstraram em indivíduos mais jovens, com menos de 55 anos de idade, que a PAD foi um preditor mais forte de risco para doença coronariana do que PAS. A diminuição da capacidade de distensão da carótida relacionada a aumento da PAD como observado em nosso estudo pode ter papel no desenvolvimento de doença arterial coronária em pacientes hipertensos, visto que estudos populacionais^{25,53} tem demonstrado que a rigidez de carótida é um preditor de eventos coronarianos em pacientes com doença renal crônica ou mesmo hipertensão arterial. A relação entre a PAD e modificações das propriedades arteriais ocorre em sentidos opostos, pois um aumento da resistência vascular periférica leva a uma elevação na PAD, enquanto enrijecimento das artérias de grande calibre pode contribuir para uma queda da PAD⁵⁹⁻⁶¹. Portanto, podemos admitir em nosso estudo, que a PAD tem um papel importante na fisiopatogênese das alterações das propriedades funcionais da artéria carótida.

Outra forma de avaliar a relação entre a pressão arterial e as alterações das propriedades arteriais é analisar comparativamente os valores de forma semelhante àquela feita de acordo com diferentes faixas etárias, isto é, por diferentes faixas de pressão arterial. Em nosso estudo não avaliamos pacientes hipertensos, mas foi possível categorizar os pacientes pelos níveis de pressão em níveis ótimo, normal e limítrofe conforme recomendado pelas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão²⁰. De forma muito interessante, pudemos observar que os valores de VOP carótida-femural foram significativamente maiores nos indivíduos com pressão arterial limítrofe (entre 130/85mmHg e 140/90mmHg) do que os com nível ótimo (< 120/80mmHg). Na mesma direção, a distensão de carótida foi menor nos pacientes com pressão limítrofe do que nos indivíduos com pressão ótima. No estudo de referência europeu, os autores avaliaram também pacientes com hipertensão arterial não tratada, e

observaram um aumento progressivo da VOP de acordo com a classificação da pressão arterial sendo significativamente maior nos pacientes com hipertensão estágio II e III do que nos demais estratos. Como o número de indivíduos analisados foi grande, foi possível subdividir de forma combinada as categorias de faixa etária e as categorias de pressão arterial. Assim, verificou-se um aumento de cerca de 1,5 vezes da VOP entre os indivíduos mais jovens com pressão ótima e os mais idosos com hipertensão. Em nosso estudo, devido ao menor número de indivíduos, não fizemos a mesma análise, mas é possível que haja o mesmo tipo de correlação. Embora esta relação entre pressão e VOP seja bem reconhecida há quase um século, tanto os nossos resultados quanto os do estudo europeu sugerem que o aumento da VOP com a PA não é simplesmente atribuível ao aumento da PA com a idade, mas que o efeito da idade é incrementado pela pressão mais elevada.

Com relação às medidas da artéria carótida, não existem estudos semelhantes, mas um estudo francês¹⁵ analisou o impacto de diferentes variáveis sobre a VOP e a rigidez de carótida em indivíduos normotensos, hipertensos e diabéticos, usando a mesma metodologia empregada em nosso estudo. Os principais determinantes independentes de ambas as variáveis nos indivíduos normotensos não diabéticos foram a idade e a pressão arterial como em nosso estudo. No entanto, o peso de cada variável diferiu entre a medida mais sistêmica (aorta) da mais local (carótida): para a VOP a pressão foi o determinante mais importante enquanto que para a propriedade funcional da carótida, a idade teve um peso maior na determinação. Na população de nosso estudo, para a VOP o fator mais importante foi a idade, enquanto que para a distensão da carótida foi a idade e a pressão diastólica.

Em relação ao gênero, nosso estudo não mostrou diferenças entre os diferentes parâmetros arteriais quando se comparou homens e mulheres na população geral. No entanto, quando se dividiu o grupo por categorias de faixa etária e sexo, observamos diferenças significativas. Assim, em indivíduos acima de 60 anos, a VOP foi significativamente mais elevada nas mulheres que nos homens, enquanto que a distensão de carótida foi maior nas mulheres que nos homens na mesma faixa de idade. Em indivíduos abaixo dos 30 anos, a distensão de carótida foi maior nos homens do que nas mulheres. Estas diferenças podem refletir efeitos diferenciados

das alterações hormonais pré e pós-menopausa das mulheres sobre as propriedades funcionais das grandes artérias. Em outros estudos, mulheres pré-puberdade e na menopausa tem maior rigidez arterial comparadas com homens na mesma faixa etária^{5,6}.

Outros fatores também contribuem de forma independente ou não independente para os parâmetros arteriais nesta população de indivíduos aparentemente saudáveis. Variáveis antropométricas foram mais significativamente relacionadas aos parâmetros estruturais da carótida do que aos parâmetros funcionais. O IMC foi diretamente relacionado ao diâmetro da carótida, enquanto o peso se relacionou diretamente com a EIM carotídea. Estes dados tem suporte por achados de estudos populacionais com maior número de indivíduos. No estudo ARIC envolvendo 9316 afro-americanos, o IMC e o peso foram fatores independentemente relacionados à EIM de carótida²². Em recente publicação do estudo SardiNIA⁶² envolvendo 6148 indivíduos da região de Sardenha na Itália, observou-se uma relação não linear entre IMC e rigidez arterial medida pela VOP e as propriedades estruturais da carótida. A relação foi maior em mulheres do que em homens e também em indivíduos mais jovens do que em idosos. Além disso, os autores destacaram que em cada quartil de IMC, a medida da circunferência abdominal teve maior associação com as propriedades arteriais. Em nosso estudo não foi possível avaliar a obesidade visceral em todos os pacientes.

Outros parâmetros relacionados à composição corporal também se correlacionaram com a estrutura arterial, como o hematócrito e os níveis de creatinina que foram positivamente correlacionados com o diâmetro da artéria. Neste sentido, os níveis séricos de creatinina foram determinantes independentes do diâmetro da carótida. Em estudo de Peralta et al⁶³, a creatinina foi associada com menor elasticidade de pequenas artérias, mas não com a elasticidade de grandes artérias em estágios iniciais e pré-clínicos de disfunção renal. Mourad et al⁶⁴ mostrou que valores normais ou levemente elevados de creatinina sérica estão significativamente associados à maior rigidez arterial independentemente do nível de pressão arterial, indicando que as alterações das propriedades visco-elásticas da parede arterial são significativamente ligadas a alterações renais. Um outro estudo

transversal de Briet et al⁶⁵ mostra que a dilatação arterial e o aumento da rigidez arterial ocorrem em paralelo com o declínio da taxa de filtração glomerular em pacientes estágios iniciais e pré-clínicos de disfunção renal. Assim, além de ser considerado apenas um parâmetro de massa muscular relacionada ao maior diâmetro, a correlação significativa e positiva da creatinina com o diâmetro da artéria carótida pode inferir que a função renal está correlacionada diretamente a alterações estruturais de grandes artérias.

Por outro lado, o perfil lipídico também mostrou certa interferência sobre as propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias, sobretudo os níveis de triglicérides. O papel dos lipídeos nas propriedades das grandes artérias tem sido motivo de discussão, pois os resultados são ainda controversos. No estudo MESA²³ que incluiu vários grupos étnicos nos EUA, a EIM de carótida foi maior nos portadores tanto de hipercolesterolemia simples quanto nos portadores de hiperlipidemia mista, mas não foi avaliado o impacto de cada um dos componentes lipídicos sobre a EIM. Em experiência prévia de nosso laboratório com pacientes portadores de hipercolesterolemia familiar, o nível de triglicérides foi um determinante importante tanto da VOP quanto da distensão da carótida^{37,66}.

Associação entre os parâmetros funcionais e estruturais das grandes artérias obtidos pelos dois métodos

Outro achado muito importante de nosso estudo, e inédito em nosso meio, são as associações significativas dos parâmetros obtidos com as duas metodologias de avaliação das propriedades arteriais. Constatamos que a medida da VOP foi diretamente relacionada à EIM da carótida, mostrando uma íntima correlação entre uma alteração funcional sistêmica e uma alteração estrutural mais localizada. Também observamos uma correlação inversa e significativa entre a medida da VOP carótida-femural e a distensão relativa da artéria carótida. Este dado é importante para mostrar que dois métodos que avaliam propriedades funcionais similares, mas de formas diferentes mostram resultados equivalentes em uma população de indivíduos saudáveis.

Essa associação da VOP com a EIM já havia sido demonstrada em estudo com 564 indivíduos⁶⁷, metade dos quais eram hipertensos, mas após correção para outros fatores de risco, a associação desapareceu, persistindo apenas a associação da VOP com a presença de placas ateroscleróticas. Em nosso estudo, a associação persistiu significativa mesmo após correção para os principais fatores de risco CV, e não avaliamos a presença de placas. Em outro estudo que incluiu 2000 finlandeses⁶⁸, utilizando metodologias diferentes tanto para a VOP quanto para a EIM, a VOP não foi correlacionada significativamente a EIM na população geral, mas apenas em indivíduos mais idosos. No entanto, assim como em nosso estudo, a VOP foi inversamente relacionada à medida da distensibilidade da carótida, reforçando a importância da relação entre a rigidez aórtica e a capacidade funcional da carótida. Publicação recente de estudo que envolveu mais de 600 indivíduos hipertensos⁶⁹, com um índice de rigidez arterial diferente (não VOP) mostrou uma relação significativa entre a maior rigidez e a maior EIM de carótida como nós demonstramos em indivíduos saudáveis.

6 ó Conclusões

Em indivíduos saudáveis:

6.1 - As propriedades funcionais da aorta e funcionais e estruturais da carótida avaliadas por metodologias não invasivas apresentam distribuição de valores semelhantes.

6.2 ó Os principais fatores associados à medida da rigidez aórtica medida pela VOP são a idade, pressão arterial e perfil lipídico. Os parâmetros associados à medida funcional da artéria carótida foram a idade, parâmetros hemodinâmicos e perfil lipídico enquanto que as propriedades estruturais da carótida foram relacionadas à idade, parâmetros antropométricos e aos níveis de creatinina e ao hematócrito.

6.3 ó Os principais fatores determinantes independentes das propriedades arteriais foram: 1) velocidade de onda de pulso: idade; 2) espessura intima medial da carótida: idade; 3) distensão de carótida: a pressão arterial diastólica e idade; 4) diâmetro da artéria carótida: nível sérico de creatinina.

6.4 ó A estrutura da artéria carótida é diretamente relacionada à medida da rigidez aórtica, que por sua vez é inversamente relacionada à capacidade funcional da artéria carótida.

7 6 Limitações do Estudo

Comparado a outros estudos populacionais, nosso estudo apresenta um número menor de indivíduos, e conseqüentemente fica limitado para estabelecer critérios de normalidade. No entanto, como a maior parte dos indivíduos realizou uma avaliação completa, tanto clínica e laboratorial, para avaliação de doença cardiovascular, torna-se uma população bem selecionada, sem evidência de doença associada, e assim, os dados podem ser usados como referência para comparação com populações que apresentam patologias diversas.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	RISCO MÍNIMO	x	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO	RISCO MAIOR		

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 anos

**III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL
SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:**

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

1. Com o envelhecimento ou devido a algumas doenças, os vasos (artérias) vão endurecendo, o que pode causar doenças cardiovasculares (do coração). Queremos, então, avaliar a condição dos vasos realizando dois exames: Velocidade de Onda de Pulso (VOP) e Ultrassonografia.
2. Vamos verificar a pressão arterial, o peso e a altura antes de iniciar os exames. Os 2 (dois) procedimentos realizados são: 1º) Velocidade de Onda de Pulso (VOP), no qual será colocado 1 (um) eletrodo sobre a artéria carótida, localizada no pescoço e 1 (um) na artéria femoral, localizada na virilha; 2º) Ultrassonografia da artéria carótida, localizada no pescoço. Colocaremos gel no pescoço, e eletrodos para eletrocardiograma. Não é preciso jejum ou qualquer outro preparo.
3. Os exames não são dolorosos, não utilizamos agulhas e a duração é curta, cerca de 20 minutos.
4. Estes exames nos darão informações importantes para avaliar a condição dos vasos e os riscos de doenças cardiovasculares (do coração).
5. Não existem outros exames que possam avaliar a rigidez (endurecimento) dos vasos.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas. SIM.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência. SIM.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade. SIM.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa. SIM.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa. SIM.

**V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO
ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E
REAÇÕES ADVERSAS.**

Drº Luiz Aparecido Bortolotto / Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 ó CEP 05403-000 ó São Paulo/SP ó Tel. 30695084 ó
E-mail: hipluiz@incor.usp.br

Enfª Elaine Cristina Tolezani / Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 ó CEP 05403-000 ó São Paulo/SP ó Tel. 95445336 ó
E-mail: e-c-t@ig.com.br

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, de de 20 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

9. Referências Bibliográficas

1. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Dec 2001;21(12):2046-2050.
2. Dernellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension.* Mar 2005;45(3):426-431.
3. Millasseau SC, Stewart AD, Patel SJ, Redwood SR, Chowienczyk PJ. Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity: influence of timing algorithm and heart rate. *Hypertension.* Feb 2005;45(2):222-226.
4. Bortolotto LA, Hanon O, Franconi G, Boutouyrie P, Legrain S, Girerd X. The aging process modifies the distensibility of elastic but not muscular arteries. *Hypertension.* Oct 1999;34(4 Pt 2):889-892.
5. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension.* Jun 2002;39(6):1083-1087.
6. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension.* May 1999;33(5):1111-1117.
7. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am J Epidemiol.* Oct 1994;140(8):669-682.
8. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension.* Sep 2005;46(3):454-462.
9. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension.* Aug 1999;34(2):201-206.

10. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* May 2005;25(5):932-943.
11. Boutouyrie P, Tropeano AI, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension.* Jan 2002;39:10-15
12. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* Jun 2007;25(6):1105-1187.
13. Hashimoto J, Chonan K, Aoki Y, et al. Pulse wave velocity and the second derivative of the finger photoplethysmogram in treated hypertensive patients: their relationship and associating factors. *J Hypertens.* Dec 2002;20(12):2415-2422.
14. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* Jun 2003;107(22):2864-2869.
15. Paine A, Boutouyrie P, Calvet D, Tropeano AI, Laloux B, Laurent S. Carotid and aortic stiffness: determinants of discrepancies. *Hypertension.* Mar 2006;47(3):371-376.
16. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation.* Mar 2002;105(10):1202-1207.
17. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation.* Jan 2004;109(2):184-189.
18. Bortolotto LA, Blacher J, Kondo T, Takazawa K, Safar ME. Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. *Am J Hypertens.* Feb 2000;13(2):165-171.

19. Bulpitt CJ, Rajkumar C, Cameron JD. Vascular compliance as a measure of biological age. *J Am Geriatr Soc.* Jun 1999;47(6):657-663.
20. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Arq Bras Cardiol.* Jul 2010;95(1 Suppl):1-51.
21. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. The Reference Values for Arterial Stiffness \varnothing Collaboration. *European Heart Journal.* Oct 2010;31(19):2338-2350.
22. Stevens J, Juhaeri, Cai J, Evans GW. Impact of body mass index on changes in common carotid artery wall thickness. *Obes Res.* 2002 ;10(10):1000-7.
23. Paramsothy P, Knopp RH, Bertoni AG, Blumenthal RS, Wasserman BA, Tsai MY, Rue T, Wong ND, Heckbert SR. Association of combinations of lipid parameters with carotid intima-media thickness and coronary artery calcium in the MESA - Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(13):1034-41.
24. Dijk JM, Algra A, van der Graff Y, Grobbee DE, Bots ML, SMART study group. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study. *Eur Heart J.* 2005;26:121361220.
25. Leone N, Ducimetière P, Gariépy J, et al. Distension of the carotid artery and risk of coronary events: the three-city study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Jul 2008;28(7):1392-1397.
26. Bortolotto LA. Função vascular na normotensão: avaliação de grandes e médias artérias de pulso e avaliação da espessura íntima-medial; importância da função endotelial; métodos de estudos. *Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão.* 2006;9:44-50.

27. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb.* Apr 1993;13(4):482-486.
28. Laurent S, Caviezel B, Beck L, Girerd X, Billaud E, Boutouyrie P, Hoeks A, Safar M. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension.* 1994;23:878-883
29. The Reference Values for Arterial Stiffnessø Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking ó the influence of risk factors. *European Heart Journal.* Submitted.
30. Van Bortel LM. What does intima-media thickness tell us? *J Hypertens.* Jan 2005;23(1):37-39.
31. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control, World Health Orgaization, Geneva, http://www.who.int/cardiovascular_disease/publications
32. Saúde Brasil 2010: Uma análise da situação de saúde e de evidências selecionadas de impacto de ações de vigilância em saúde, http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cap_5_saude_brasil_2010.pdf
33. Cohn JN. Arterial stiffness, vascular disease, and risk of cardiovascular events. *Circulation.* Feb 2006;113(5):601-603.
34. Cunha RS, Ferreira AVL, Silva IO, Cunha Filho RS, Molina MCB, Herkenhoff FLV, Mill JG. Determinantes populacionais da rigidez aórtica. *Rev Bras Hipertens.* 2004;11(3): 169-174.
35. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest.* May 2007;131(5):1379-1386.
36. Villacorta H, Bortolotto LA, Arteaga E, Mady C. Aortic distensibility measured by pulse-wave velocity is not modified in patients with Chagas' disease. *J Negat Results Biomed.* 2006;5:9.

37. Martinez LR, Miname MH, Bortolotto LA, Chacra AP, Rochitte CE, Sposito AC, Santos RD. No correlation and low agreement of imaging and inflammatory atherosclerosis' markers in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. Sep 2008;200(1):83-8.
38. Guimarães GV, Ciolac EG, Carvalho VO, D'Avila VM, Bortolotto LA, Bocchi EA. Effects of continuous vs. interval exercise training on blood pressure and arterial stiffness in treated hypertension. *Hypertens Res*. Jun 2010;33(6):627-32.
39. Antelmi I, Chuang EY, Grupi CJ, Latorre Mdo R, Mansur AJ. Heart rate recovery after treadmill electrocardiographic exercise stress test and 24-hour heart rate variability in healthy individuals. *Arq Bras Cardiol*. Jun 2008;90(6):380-5.
40. O'Brien E, Petrie J, Littler W et al. Short report: An outline of the revised British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertens*. 1993; 11:677-9.
41. O'Brien E, Mee F, Atkins N, Thomas M. Evaluation of three devices for self-measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society Protocol: The Omron HEM-705CP, Philips HP 5332, and Nissei DS-175. *Blood Pr Monitor*. 1996; 1:55-61.
42. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão.Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Arq Bras Cardiol*. Sept. 2007;89(3)
43. Silva RC, Brunorio L, Giribela CR, Bortolotto LA, Wolosker N, Consolim-Colombo FM. Distances walked in the six-minute walk test: suggestion of defining characteristic for the nursing diagnosis Ineffective Peripheral Tissue Perfusion. *Rev Lat Am Enfermagem*. Apr 2012;20(2):251-8.
44. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. Sep 1995;26(3):485-490.

45. Hoeks AP, Brands PJ, Smeets FA, Reneman RS. Assessment of the distensibility of superficial arteries. *Ultrasound Med Biol.* 1990;16(2):121-128.
46. Hoeks AP, Willekes C, Boutouyrie P, Brands PJ, Willigers JM, Reneman RS. Automated detection of local artery wall thickness based on M-line signal processing. *Ultrasound Med Biol.* 1997;23(7):1017-1023.
47. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation.* Sep 1999;100(13):1387-1393.
48. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation.* Feb 2006;113(5):664-70.
49. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, Yamane K, Kohno N. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. *Circ J* 2005;69:2596264.
50. Santos PC, Alvim ReO, Ferreira NE, et al. Ethnicity and arterial stiffness in Brazil. *Am J Hypertens.* Mar 2011;24(3):278-284.
51. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, Witteman JC. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:6576663.
52. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, Havlik R, Lakatta EG, Spurgeon H, Kritchevsky S, Pahor M, Bauer D, Newman A. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation.* 2005;111:338463390.
53. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose

intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085-2090.

54. Markert MS, Della-Morte D, Cabral D, et al. Ethnic differences in carotid artery diameter and stiffness: The Northern Manhattan Study. *Atherosclerosis*. Dec 2011;219(2):827-832.

55. Hanon O, Luong V, Mourad JJ, Bortolotto LA, Jeunemaitre X, Girerd X. Aging, carotid artery distensibility, and the Ser422Gly elastin gene polymorphism in humans. *Hypertension*. 2001;38(5):1185-9.

56. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Apr 2003;23(4):554-566.

57. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. Oct 1993;88(4 Pt 1):1456-1462.

58. O'Rourke MF. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med*. Nov 2007;12(4):329-341.

59. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. Mar 2001;103(9):1245-1249.

60. Benetos A, Thomas F, Safar ME, Bean KE, Guize L. Should diastolic and systolic blood pressure be considered for cardiovascular risk evaluation: a study in middle-aged men and women. *J Am Coll Cardiol*. Jan 2001;37(1):163-168.

61. Benetos A, Zureik M, Morcet J, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol*. Mar 2000;35(3):673-680.

62. Scuteri A, Orru' M, Morrell CH, Tarasov K, Schlessinger D, Uda M, Lakatta EG. Associations of large artery structure and function with adiposity: effects of age, gender, and hypertension. The SardiNIA Study. *Atherosclerosis*. 2012;221(1):189-97.

63. Peralta CA, Katz R, Madero M, et al. The differential association of kidney dysfunction with small and large arterial elasticity: the multiethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* Mar 2009;169(6):740-748.
64. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, et al. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int.* May 2001;59(5):1834-1841.
65. Briet M, Bozec E, Laurent S, et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int.* Jan 2006;69(2):350-357.
66. Miname MH, Ribeiro MS, et al. Evaluation of subclinical atherosclerosis by computed tomography coronary angiography and its association with risk factors in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* Dec 2010;213(2):486-491.
67. Zureik M, Temmar M, Adamopoulos C, Bureau JM, Courbon D, Thomas F, Bean K, Touboul PJ, Ducimetière P, Benetos A. Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness. *J Hypertens.* 2002 Jan;20(1):85-93.
68. Koivisto T, Virtanen M, Hutri-Kähönen N, Lehtimäki T, Jula A, Juonala M, Moilanen L, Aatola H, Hyttinen J, Viikari JS, Raitakari OT, Kähönen M. Arterial pulse wave velocity in relation to carotid intima-media thickness brachial flow-mediated dilation and carotid artery distensibility: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study and the Health 2000 Survey. *Atherosclerosis.* 2012;220(2):387-93.
69. Casalnuovo G, Gerds E, de Simone G, Izzo R, et al. Arterial stiffness is associated with carotid atherosclerosis in hypertensive patients (the campania salute network). *Am J Hypertens.* 2012;25(7):739-45.
70. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass D. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 932-43.
71. Bortolotto LA, Safar ME. Perfil da pressão arterial ao longo da árvore arterial e genética da hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* Mar 2006;86(3):166-69.