



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

Oswaldo Luiz Pizzi

**Velocidade da onda de pulso em adultos jovens acompanhados por
18 anos: impacto de variáveis pressóricas, antropométricas,
metabólicas, inflamatórias e de função endotelial. Estudo do Rio de
Janeiro**

Rio de Janeiro
2012

Oswaldo Luiz Pizzi

**Velocidade da onda de pulso em adultos jovens acompanhados por 18 anos:
impacto de variáveis pressóricas, antropométricas, metabólicas, inflamatórias
e de função endotelial. Estudo do Rio de Janeiro**



Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof^a. Dra. Andréa Araujo Brandão

Rio de Janeiro

2012

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

P972 Pizzi, Oswaldo Luiz.
Velocidade da onda de pulso em adultos jovens acompanhados por 18 anos: impacto de variáveis pressóricas, antropométricas, metabólicas, inflamatórias e de função endotelial. / Oswaldo Luiz Pizzi - 2012.
110 f.

Orientadora: Andréa de Araújo Brandão.

Tese (Doutorado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Pressão arterial - Teses. 2. Pulso – Velocidade - Teses. 3. Sistema cardiovascular - Doenças - Teses. 4. Artérias coronárias - Teses. I. Brandão, Andréa de Araújo. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.12-008.331.1-053.6

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Oswaldo Luiz Pizzi

**Efeito da metformina no remodelamento miocárdico e renal em ratos obesos
com resistência à insulina**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 29 de outubro de 2012.

Orientadora:

Prof^a. Dra. Andréa Araujo Brandão
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Paulo Cesar Veiga Jardim
Universidade Federal de Goiás

Prof^a. Dra. Maria Eliane Campos Magalhães
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Prof^a. Dra. Elizabete Viana de Freitas
Hospital Pró-Cardíaco

Prof. Dr. Roberto Pozzan
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Rio de Janeiro

2012

DEDICATÓRIA

A Oswaldo e Helcy.

A Elaine e Paula.

AGRADECIMENTOS

Aos amigos Prof. Ruy Alberto Kux e Prof. Rolf Kreuzig, responsáveis diretos por este momento.

Aos sócios e amigos Haroldo Koiti Kurike, José Kawazoe Lazzoli e Nélio Gomes Junior pelo pleno apoio e incentivo durante alguns bons anos de minha dedicação a este estudo.

À Supervisão e Direção da Faculdade de Medicina de Petrópolis e à Disciplina de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Petrópolis que possibilitaram a minha dedicação ao estudo.

Ao Prof. Ayrton Pires Brandão, pela acolhida amiga, e pela criação do Estudo do Rio de Janeiro.

À Profa. Andréa Brandão pela seriedade, dedicação, paciência e competência na orientação de todas as etapas deste trabalho

Ao Prof. Roberto Pozzan pela inestimável participação na supervisão de todas as etapas deste trabalho.

À Profa. Maria Eliane Magalhães pela oportunidade do convívio e pelo auxílio em muitas etapas da realização deste trabalho.

Aos meus colegas do Estudo do Rio de Janeiro, Flavia Fonseca, Érika Campana, Simone Offred e Rafael pelo convívio enriquecedor, incentivo e grande auxílio em muitas etapas da realização deste trabalho.

Aos indivíduos do Estudo do Rio de Janeiro que participaram deste trabalho, pelo alto senso de contribuição para o desenvolvimento da ciência

RESUMO

PIZZI, Oswaldo Luiz. *Velocidade da onda de pulso em adultos jovens acompanhados por 18 anos: impacto de variáveis pressóricas, antropométricas, metabólicas, inflamatórias e de função endotelial. Estudo do Rio de Janeiro*. 2012. 110 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

Dados sobre a avaliação não invasiva da rigidez vascular e suas relações com variáveis de risco cardiovascular são escassos em jovens. Objetiva avaliar a relação entre a velocidade de onda de pulso (VOP) e a pressão arterial (PA), variáveis antropométricas, metabólicas, inflamatórias e de disfunção endotelial em indivíduos adultos jovens. Foram estudados 96 indivíduos (51 homens) do Estudo do Rio de Janeiro, em duas avaliações, A1 e A2, com intervalo de $17,69 \pm 1,58$ anos (16 a 21 anos). Em A1 foram avaliados em suas escolas (10-15 anos - média $12,42 \pm 1,47$ anos) e em A2 foram novamente avaliados em nível ambulatorial (26-35 anos - média $30,09 \pm 1,92$ anos). Em A1 foram obtidos pressão arterial (PA) e índice de massa corporal (IMC). Em A2 foram obtidos a velocidade da onda de pulso (VOP)-método Complior, PA, IMC, circunferência abdominal (CA), glicose, perfil lipídico, leptina, insulina, adiponectina, o índice de resistência à insulina HOMA-IR, proteína C-Reativa ultrasensível (PCRus) e as moléculas de adesão E-selectina, Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) e Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1). Foram obtidos, ainda, a variação da PA e do IMC entre as 2 avaliações. Em A2 os indivíduos foram estratificados segundo o tercil da VOP para cada sexo. Como resultados temos: 1) Os grupos foram constituídos da seguinte forma: Tercil 1: homens com VOP < 8,69 m/s e mulheres com VOP < 7,66 m/s; Tercil 2: homens com VOP $\geq 8,69$ m/s e < 9,65 m/s e mulheres com VOP $\geq 7,66$ m/s e < 8,31 m/s; Tercil 3: homens com VOP $\geq 9,65$ m/s e mulheres com VOP $\geq 8,31$ m/s. 2) O grupo com maior tercil de VOP mostrou maiores médias de PA sistólica (PAS) ($p=0,005$), PA diastólica (PAD) ($p=0,007$), PA média (PAM) ($p=0,004$), variação da PAD ($p=0,032$), variação da PAM ($p=0,003$), IMC ($p=0,046$), variação do IMC ($p=0,020$), insulina ($p=0,019$), HOMA-IR ($p=0,021$), E-selectina ($p=0,032$) e menores médias de adiponectina ($p=0,016$), além de maiores prevalências de diabetes mellitus/intolerância à glicose ($p=0,022$) e hiperinsulinemia ($p=0,038$); 3) Houve correlação significativa e positiva da VOP com PAS ($p<0,001$), PAD ($p<0,001$), PP ($p=0,048$) e PAM ($p<0,001$) de A2, com a variação da pressão arterial (PAS, PAD e PAM) ($p<0,001$) entre as duas avaliações, com o IMC de A2 ($p=0,005$) e com a variação do IMC ($p<0,001$) entre as duas avaliações, com CA ($p=0,001$), LDL-colesterol ($p=0,049$) e E-selectina ($p<0,001$) e correlação negativa com HDL-colesterol ($p<0,001$) e adiponectina ($p<0,001$); 4) Em modelo de regressão múltipla, após ajuste do HDL-colesterol, LDL-colesterol e adiponectina para sexo, idade, IMC e PAM, apenas o sexo masculino e a PAM mantiveram correlação significativa com a VOP. A VOP em adultos jovens mostrou relação significativa com variáveis de risco cardiovascular, destacando-se o sexo masculino e a PAM como importantes variáveis no seu determinismo. Os achados sugerem que a medida da VOP pode ser útil para a identificação do acometimento vascular nessa faixa etária.

Palavras-chave: Pressão arterial. Fatores de risco cardiovascular. Velocidade da onda de pulso. População jovem. Adipocitocinas.

ABSTRACT

Data on non-invasive evaluation of vascular stiffness in the young and its relationship with cardiovascular (CV) risk variables are scarce. Objective to assess the relationship between pulse wave velocity (PWV) and blood pressure (BP), anthropometric, metabolic, inflammatory and endothelial dysfunction variables in young adults. Ninety-six individuals (51 males) from The Rio de Janeiro Study cohort were studied in two evaluations, A1 and A2, with an interval of 17.69 ± 1.58 years (16-21 years). In A1 they were evaluated at their schools (10-15 years – average 12.42 ± 1.47 years) and in A2 they were all re-evaluated as outpatients (26-35 years - average 30.09 ± 1.92 years). In A1 BP and body mass index (BMI) were obtained. In A2 pulse wave velocity (PWV) by Complior method, BP, BMI, waist circumference (WC), glucose, lipid profile, leptin, insulin, adiponectin, the HOMA-IR insulin resistance index, high sensitive C-Reactive protein (CRPs) and E-selectin, Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1) and Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) adhesion molecules were obtained. The BP and BMI variation over the time interval between the two evaluations were also obtained. Subjects were stratified according to tertile of PWV for each sex in A2. As results: 1) The groups were constituted as follows: Tertile 1: males with PWV <8.69 m/s and females with PWV <7.66 m/s; Tertile 2: males with PWV ≥ 8.69 m/s and <9.65 m/s and females with PWV ≥ 7.66 m/s and <8.31 m/s; Tertile 3: males with PWV ≥ 9.65 m/s and females with PWV ≥ 8.31 m/s 2) The group with the highest PWV tertile showed higher values of systolic BP (SBP) ($p=0.005$), diastolic BP (DBP) ($p=0.007$), mean BP (MBP) ($p=0.004$), DBP variation ($p=0.032$), MBP variation ($p=0.033$), BMI ($p=0.046$), BMI variation ($p=0.020$), insulin ($p=0.019$), HOMA-IR ($p=0.021$), E-Selectin ($p=0.032$) and lower values of adiponectin ($p=0.016$), besides higher prevalence of diabetes mellitus/glucose intolerance ($p=0.022$) and hyperinsulinemia ($p=0.038$); 3) There were a significant positive correlation of PWV with SBP ($p<0.001$), DBP ($p<0.001$), PP ($p=0.048$) and MBP ($p<0.001$) from A2, variation in blood pressure (SBP, DBP, and MBP) ($p<0.001$) between the two assessments, BMI ($p=0.005$) and BMI variation between the two evaluations ($p<0.001$), WC ($p=0.001$), LDL-cholesterol ($p=0.049$), and E-selectin ($p<0.001$) and negative correlation with HDL-cholesterol ($p<0.001$) and adiponectin ($p<0.001$); 4) In the multiple regression model, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and adiponectin lost statistical significance after adjustment for sex, age, BMI and MBP, only the male gender and MBP remained significantly correlated with PWV. PWV in young adults showed a significant association with CV risk variables, highlighting the male gender and MBP as important variables in its determining. The findings suggest that measurement of PWV can be useful for the identification of vascular impairment in this age group.

Keywords: Blood pressure. Cardiovascular risk factors. Pulse wave velocity. Young population. Adipocytokines.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Prevalência de lesões na aorta e artérias coronárias de crianças e adultos jovens.....	15
Figura 2 – Efeito da associação de fatores de risco sobre a extensão da aterosclerose na aorta e artérias coronárias de crianças e adultos jovens.	16
Figura 3 – Influência de múltiplos fatores de risco cardiovascular sobre o risco relativo para doença coronariana.....	16
Figura 4 – Relação entre o índice Colesterol Total/HDL colesterol e eventos coronarianos fatais - Projeto SCORE.....	17
Figura 5 – Efeito do tipo de intervenção sobre a queda da mortalidade coronariana.....	18
Figura 6 – Valor preditivo adicional dos fatores de risco clássicos e da rigidez arterial.....	22
Figura 7 – Relação pressão - diâmetro (volume) arterial.....	30
Figura 8 – Efeito de amortecimento das artérias sob condições normais.	31
Figura 9 – Efeito de amortecimento das artérias sob condições de distensibilidade diminuída.....	31
Figura 10 – Efeito de amortecimento das artérias sob condições de RVP elevada.	32
Figura 11 – Fenômeno da reflexão de ondas de pulso arterial.....	33
Figura 12 – Efeitos da impedância e da reflexão de onda sobre as formas das ondas de pressão e de fluxo na aorta central.....	34
Figura 13 – Fenômeno da amplificação periférica do pulso arterial.	35

Figura 14 – Relação entre rigidez aórtica e fluxo microvascular no cérebro e nos rins.	38
Figura 15 – Cálculo da Velocidade da Onda de Pulso (VOP).	41
Figura 16 – Cálculo do <i>Augmentation Index</i> (Alx).	42
Figura 17 – Medida da velocidade da onda de pulso (VOP) carótida-femoral.	43
Figura 18 – Desenho do Estudo do Rio de Janeiro	46
Figura 19 – Constituição da amostra populacional do estudo	47
Figura 20 – Algoritmo do atendimento	49
Figura 21 – Ilustração explicativa sobre a forma de aquisição da VOP	55
Figura 22 – Prevalência de Síndrome Metabólica (%) entre os grupos segundo os tercis da VOP	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Índices de rigidez arterial.	40
Tabela 2 – Valores correspondentes aos tercís da VOP segundo o sexo, e médias de idade	48
Tabela 3 – Dados obtidos no estudo	50
Tabela 4 – Critérios para diagnóstico de Síndrome Metabólica	54
Tabela 5 – Médias de idade, variáveis pressóricas e IMC de A1 da população total do estudo de acordo com os tercís da VOP	58
Tabela 6 – Médias das variações de pressão arterial e IMC entre A1 e A2.....	58
Tabela 7 – Médias de idade e distribuição por sexo em A2 da população total do estudo e de acordo com os tercís de VOP	59
Tabela 8 – Médias de pressão arterial, frequência cardíaca e distribuição da presença de hipertensão arterial em A2, de acordo com o tercil da VOP	59
Tabela 9 – Médias das variáveis antropométricas e distribuição da presença de S/O e de CA aumentada em A2, de acordo com o tercil da VOP	60
Tabela 10 – Médias das variáveis metabólicas e distribuição da presença de dislipidemia, DM/IG e de hiperinsulinemia de acordo com o tercil da VOP	61
Tabela 11 – Médias das variáveis inflamatórias e de função endotelial, de acordo com o tercil da VOP.....	62
Tabela 12 – Correlações univariadas da VOP com variáveis de pressão arterial e IMC em A1.....	63
Tabela 13 - Correlações univariadas da VOP com as variações de pressão arterial e do IMC	63

Tabela 14 – Correlações univariadas da VOP com idade, variáveis de pressão arterial e frequência cardíaca em A2.....	64
Tabela 15 – Correlações univariadas da VOP com variáveis antropométricas de A2	64
Tabela 16 – Correlações univariadas da VOP com variáveis metabólicas.....	65
Tabela 17 – Correlações univariadas da VOP com variáveis inflamatórias e de função endotelial	65
Tabela 18 – Análise multivariada. VOP ajustada por idade, sexo, IMC e PAM.....	66

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	14
1	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	26
1.1	Fisiopatologia das alterações vasculares morfológicas e funcionais	26
1.2	Biomecânica vascular	28
1.2.1	<u>Função arterial</u>	28
1.2.1.1	Função condutora das artérias	29
1.2.1.2	Função amortecedora das artérias.....	29
1.3	Enrijecimento vascular	36
1.3.1	<u>Rigidez vascular e doença cardiovascular</u>	37
1.3.2	<u>Avaliação clínica da rigidez vascular</u>	39
1.4	Conclusões	44
2	OBJETIVOS	45
2.1	Objetivo Geral	45
2.2	Objetivos Específicos	45
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	46
3.1	Casuística	46
3.1.1	<u>Caracterização da amostra do estudo</u>	46
3.2	Métodos	48
3.2.1	<u>Variáveis obtidas em A1</u>	48
3.2.2	<u>Variáveis obtidas em A2</u>	48
3.2.3	<u>Metodologia</u>	50
3.2.3.1	Avaliação nutricional e antropométrica.....	50
3.2.3.2	Avaliação da pressão arterial	51
3.2.3.3	Avaliação laboratorial	52
3.2.4	<u>Síndrome metabólica</u>	54
3.2.5	<u>Velocidade da Onda de Pulso (VOP)</u>	54
3.3	Tratamento Estatístico	55
3.3.1	<u>Análise de Variância (F)</u>	56
3.3.2	<u>Teste de Tukey</u>	56
3.3.3	<u>Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (H)</u>	56
3.3.4	Teste não-paramétrico de Múltiplas Comparações	56
3.3.5	<u>Teste do Chi-quadrado (χ^2)</u>	56

3.3.6	<u>Teste de Correlação de Pearson</u>	57
3.3.7	<u>Teste de Regressão Múltipla</u>	57
4	RESULTADOS	58
5	DISCUSSÃO	67
6	CONCLUSÕES	84
	REFERÊNCIAS	85
	ANEXO A – Comitê de ética em pesquisa	106
	ANEXO B – Termo de consentimento informado	107

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) continua a ser a principal causa de morte prematura no mundo, está em ascensão e tornou-se uma verdadeira pandemia que não respeita fronteiras. De todas as mortes que ocorrem antes da idade de 75 anos na Europa, 42% são devido a DCV em mulheres e 38% em homens (1). Em 2003, aproximadamente 37% dos adultos norte-americanos relataram ter 2 fatores de risco para DCV. Noventa por cento dos indivíduos norte-americanos com doença arterial coronariana (DAC) têm em pelo menos 1 fator de risco cardiovascular e a DAC esteve presente como a causa subjacente em 35,3% de todas as mortes em 2005 (2). No Brasil, dados do DATASUS atribuem às doenças do aparelho circulatório cerca de 29% das mortes ocorridas em 2010 (3).

Segundo dados recentes da base de dados do Observatório de Saúde Global da Organização Mundial de Saúde, a DAC alcançou proporções enormes atingindo mais e mais indivíduos cada vez mais jovens. Em conjunto com o acidente vascular cerebral, isso resultará nos próximos anos na maior epidemia que a humanidade terá enfrentado, a menos que seja possível inverter a tendência atual de pesquisa em tratamento para concentrá-la nas suas causas e prevenção (4).

As doenças cardiovasculares têm um longo período de latência assintomática. A doença aterosclerótica começa na infância e progride até a idade adulta e é consequência da interação de vários fatores de risco, tais como níveis plasmáticos elevados de lipídios, hipertensão arterial, excesso de peso e de gordura corporal, tabagismo, diabetes e predisposição genética (2).

Observações a partir de estudos de autópsia do *Bogalusa Heart Study* (5) claramente documentaram uma forte relação entre aterosclerose coronariana e fatores de risco cardiovascular em indivíduos jovens. Foram realizadas autópsias em 204 jovens de 2 a 39 anos de idade, que haviam morrido de diversas causas, principalmente por traumas. Dados sobre fatores de risco *antemortem* estavam disponíveis para 93 destes indivíduos, que foram o foco do estudo. O estudo demonstrou que os fatores de risco cardiovascular se correlacionaram com a extensão da aterosclerose na aorta e artérias coronárias. (Figura 1)

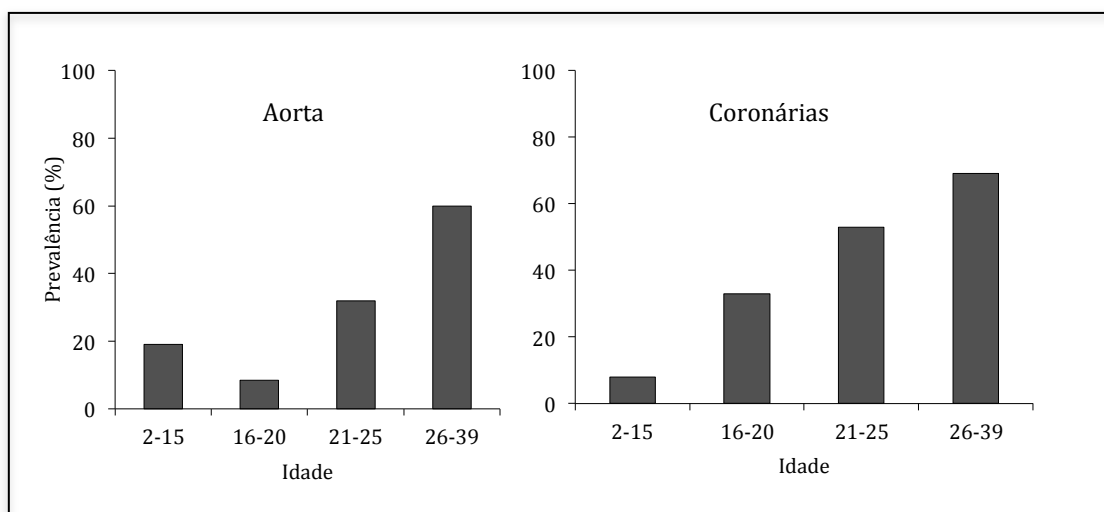


Figura 1 – Prevalência de lesões na aorta e artérias coronárias de crianças e adultos jovens. Prevalência de placas fibrosas na aorta e artérias coronárias em 204 crianças e adultos jovens, de acordo com a idade. Há uma tendência consistente de crescimento da prevalência das lesões coronarianas com o aumento da idade ($p=0,001$). Adaptado de Berenson e cols (5)

Este estudo também demonstrou que determinados fatores de risco antes da morte, como elevações do índice de massa corporal, da pressão arterial sistólica, da concentração sérica de LDL colesterol, das concentrações plasmáticas de triglicérides e tabagismo, estiveram significativamente relacionados com a extensão das lesões ateroscleróticas em indivíduos jovens. A prevalência e extensão das lesões nas artérias coronárias, especialmente de placas-fibrosas no lúmen, aumentaram com a idade e a extensão das lesões ateroscleróticas nas artérias coronárias foi significativamente maior nos jovens com múltiplos fatores de risco. (Figura 2) Estes resultados apoiaram o conceito de que múltiplos fatores de risco têm um efeito sinérgico sobre a morbidade e mortalidade por doença coronariana desde idades mais jovens. Este fenômeno foi amplamente demonstrado em adultos por estudos epidemiológicos, como o clássico estudo de Framingham (6) o fez há mais de 20 anos (Figura 3), e por dados mais recentes, como os compilados pela Sociedade Europeia de Cardiologia em relação à mortalidade cardiovascular (1). (Figura 4)

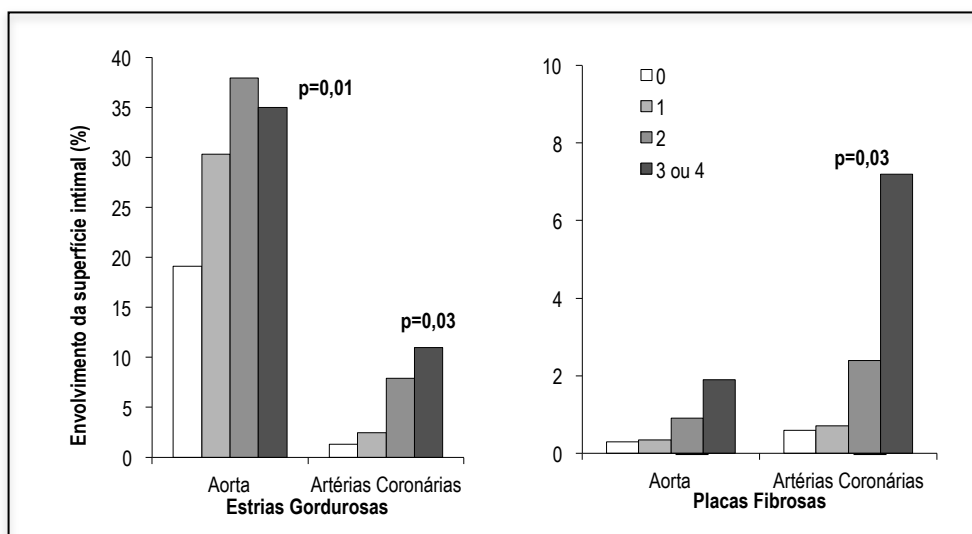


Figura 2 – Efeito da associação de fatores de risco sobre a extensão da aterosclerose na aorta e artérias coronárias de crianças e adultos jovens.

Os valores são apresentados sob a forma de percentual de envolvimento da superfície intimal pela lesão nos indivíduos com 0, 1, 2 e 3 ou mais fatores de risco. Os fatores de risco considerados foram valores elevados de IMC e de PAS e de concentrações séricas de TG e LDL-c e foram definidos como aqueles acima do percentil 75. Adaptado de Berenson e cols (5).

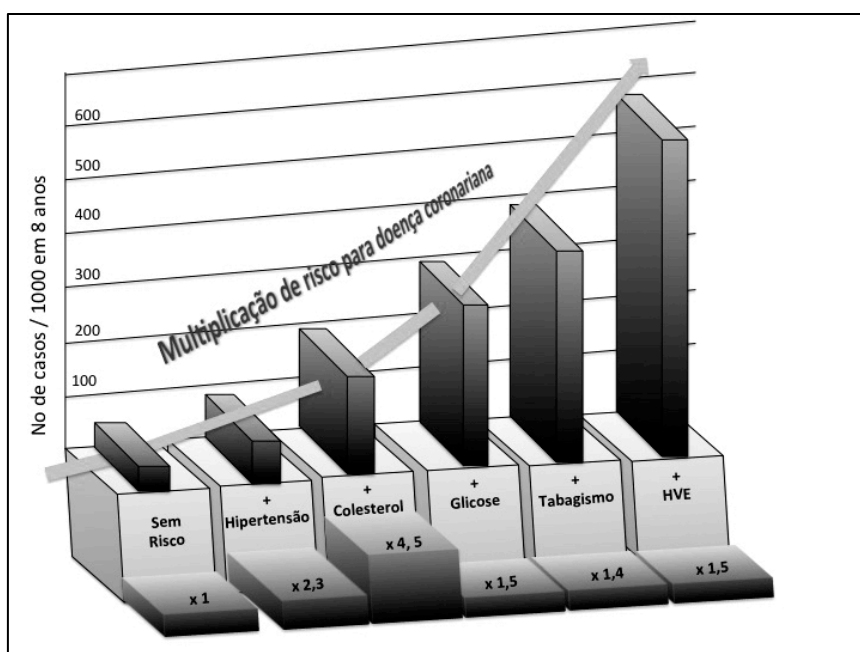


Figura 3 – Influência de múltiplos fatores de risco cardiovascular sobre o risco relativo para doença coronariana.

Framingham Heart Study. Adaptado de Wilson e cols (7).

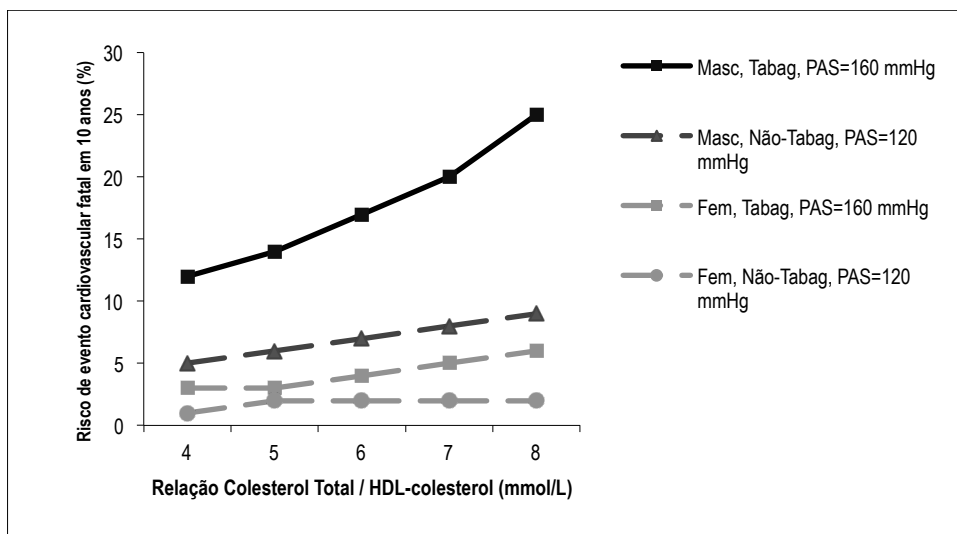


Figura 4 – Relação entre o índice Colesterol Total/HDL colesterol e eventos cardiovasculares fatais - Projeto SCORE.

Risco de eventos cardiovasculares fatais em homens e mulheres de 60 anos de idade com e sem fatores de risco, baseados no projeto SCORE. PAS=pressão arterial sistólica, Masc= sexo masculino, Fem= sexo feminino, Tabag=tabagismo. Adaptado de Perk e cols (1).

Se, por um lado, o início precoce do processo aterosclerótico se soma ao já grave perfil epidemiológico da doença, por outro lado o grande período de latência das suas manifestações fornece uma oportunidade importante para intervenções preventivas precoces. Segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia a prevenção das doenças cardiovasculares idealmente deve começar durante a gestação e durar até o fim da vida (1).

Na prática diária, os esforços de prevenção são tipicamente dirigidos a homens e mulheres, de meia-idade ou mais com DCV estabelecida (ou seja, a prevenção secundária) ou àqueles com alto risco de desenvolver um primeiro evento cardiovascular (homens e mulheres com combinações de tabagismo, hipertensão arterial, diabetes ou dislipidemia - ou seja, a prevenção primária). Medidas de prevenção de DCV nos jovens, nos muito idosos, ou naqueles com risco CV leve a moderado ainda são limitadas, mas podem resultar em um benefício substancial (1).

A fim de interpretar a dinâmica da epidemia de DCV, é importante diferenciar os efeitos sobre a queda de letalidade de estratégias de tratamento daquelas relacionados com a prevenção de eventos clínicos. Alguns autores atribuem ao maior uso das terapias baseadas em evidência, como a trombólise, a aspirina, os inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA), as estatinas, a intervenção coronária percutânea (PCI), e à cirurgia de revascularização miocárdica (8, 9) a

diminuição da mortalidade cardiovascular, enquanto outros atribuem a uma melhor conduta de abordagem diante dos principais fatores de risco cardiovascular (10).

Com o objetivo de desenvolver métodos para uma melhor compreensão das alterações nas taxas de mortalidade e de incidência de DCV, foram desenvolvidos alguns modelos de análise, tais como o modelo IMPACT (11). Com base em informações sobre as alterações nos fatores de risco coronariano e nas diversas modalidades de tratamento da DAC, o modelo estima a influência esperada na mortalidade por DAC, por idade e sexo. Este modelo tem sido aplicado em diferentes países e os resultados destes estudos são consistentes e semelhantes ao que tem sido observado em outros estudos similares, como exposto na figura 5. Modificações consistentes nos principais fatores de risco, em particular o tabagismo, a hipertensão e o colesterol elevado, foram responsáveis por mais da metade da diminuição nas mortes por doença coronariana, ainda que as diminuições dos fatores de risco citados tenham sido contrabalançadas por aumentos nas prevalências de obesidade e de diabetes mellitus tipo 2. Os outros 40% de declínio nas taxas de morte por doença coronária são atribuídos a melhores tratamentos do infarto agudo do miocárdio, da insuficiência cardíaca e das outras doenças cardiovasculares.

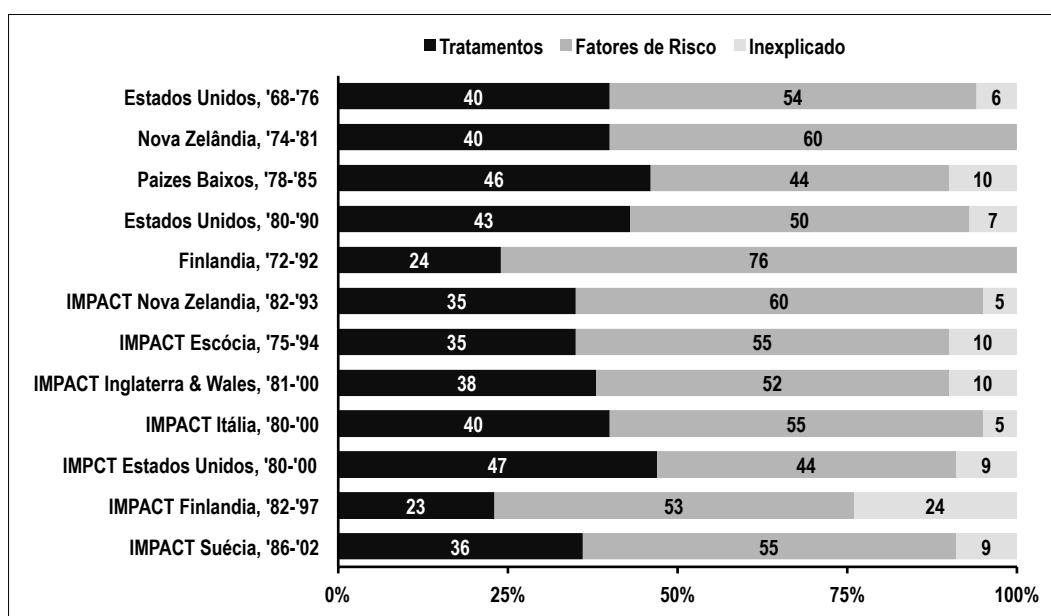


Figura 5 – Efeito do tipo de intervenção sobre a queda da mortalidade coronariana. Percentual de declínio na mortalidade por doença coronariana atribuída às mudanças de tratamentos e de fatores de risco em diferentes populações. Adaptado de Perk e cols (1).

Ainda nesse sentido, análises de dados, realizadas pela Associação Americana de Cardiologia referentes ao período compreendido entre 1980 e 2000 (2), sugerem que cerca de 47% da diminuição do número de mortes nos EUA devido à DAC podem ser atribuídas a terapias médicas e cerca de 44% da redução podem ser atribuídas às alterações nos fatores de risco cardiovascular na população estudada.

Portanto, o potencial de prevenção com base em estilos de vida saudáveis, adequada abordagem dos fatores de risco clássicos, e o uso seletivo de fármacos cardioprotetores é evidente.

Entretanto, ainda existem lacunas a serem preenchidas em relação à DCV. É incerto se a DCV é apenas adiada por esforços preventivos ou se ela pode ser completamente evitada. Por isso, o estudo de medidas preventivas mais eficazes é um desafio e mais pesquisas sobre a prevenção de doenças cardiovasculares são necessárias. Estas pesquisas devem ser realizadas em populações cada vez mais jovens, ou até mesmo durante o desenvolvimento fetal (1).

A maioria das tentativas para identificar indivíduos com risco para eventos cardiovasculares mórbidos tem envolvido a triagem de fatores de risco estatisticamente associados com futuros eventos cardíacos ou cerebrovasculares. Esta abordagem resultou em várias escalas de avaliação de risco que podem identificar grupos com maior risco (12, 13). No entanto, como os fatores de risco utilizados não são necessariamente marcadores de doenças, essa abordagem não fornece nenhuma informação sobre como os fatores de risco estão comprometendo a biologia dos órgãos alvo, da vasculatura, e do coração.

Os fatores de risco 'tradicionais', como hipertensão, diabetes, hiperlipidemia, têm sido estudados extensivamente e as abordagens terapêuticas desses fatores têm mostrado, de maneira uniforme, uma redução de risco cardiovascular. No entanto, reconheceu-se também que esses fatores não explicam completamente o risco cardiovascular (14, 15). A especificidade e sensibilidade das equações de risco são modestas, o que significa que aproximadamente 50% dos pacientes que são susceptíveis de desenvolver um evento vascular e se beneficiariam de medidas preventivas não são considerados como sendo de alto risco (16).

Os clássicos escores de risco de Framingham (*Framingham Risk Score*) (7) e SCORE (*European Systemic Coronary Risk Evaluation*) (17) são bastante eficazes para predizer eventos cardiovasculares em pacientes com múltiplos fatores de risco .

No entanto, eles podem deixar de prever eventos CV em outros grupos de risco passíveis de prevenção precoce (18).

Foi sugerida a utilização de biomarcadores sofisticados para aumentar a capacidade preditiva de risco CV individual e diversos biomarcadores, dentre eles a homocisteína e a proteína C-reativa de alta sensibilidade, foram propostos. No entanto, esta abordagem tem sido geralmente desapontadora, mostrando a sua utilidade apenas em algumas subpopulações, como nos mais idosos (19). Wang e cols (20) demonstraram que o valor adicional do uso de múltiplos biomarcadores foi pouco significativo, pois o seu uso, de forma individual ou em qualquer combinação, não melhorou a previsão de resultados do estudo de Framingham. Posteriormente, biomarcadores bem conhecidos, como a proteína C-reativa ultrasensível, foram retirados das atuais diretrizes europeias para a estratificação de risco da hipertensão arterial (21).

Em contraste com os biomarcadores circulantes, a lesão de órgão alvo (LOA) pode ser utilizada como um biomarcador tissular em conjunto com (ou, preferencialmente, independentemente de) fatores de risco clássicos e pode ajudar a identificar pacientes com elevado risco de desenvolver DCV. Esta estratégia tem um fundamento forte, porque a LOA integra os efeitos cumulativos dos fatores de risco cardiovascular e pode ser detectada antes de ocorrerem eventos clínicos, numa fase em que a intervenção pode impedir ou retardar o dano. Numerosas categorias de LOA foram identificadas: a hipertrofia ventricular esquerda, a microalbuminúria, a redução na taxa de filtração glomerular, e as lesões da substância branca cerebrais são alguns exemplos (18).

Tem sido mostrado que as lesões nos órgãos-alvo representam um estágio intermediário entre os fatores de risco e os eventos cardiovasculares. Neste cenário, existem evidências de que a rigidez arterial é uma variável importante, preditora independente de eventos cardiovasculares (22).

O dano da árvore arterial, traduzido pelo aumento da rigidez arterial central, da pressão de pulso, da espessura da camada íntima-média e pela disfunção endotelial, desperta interesse crescente (23). A rigidez arterial, em geral, e a rigidez da aorta, em particular, podem ser consideradas como medidas da influência cumulativa dos fatores de risco CV com o envelhecimento da árvore arterial. De fato, a rigidez arterial reflete o dano verdadeiro da parede arterial, enquanto a PA, glicemia e lipídios, que flutuam ao longo do seguimento dos indivíduos, não têm

essa capacidade. Existe uma dissociação temporal entre os valores observados de fatores de risco CV clássicos e mais sofisticados (ie, os "biomarcadores circulantes como a proteína C reativa de alta sensibilidade), que podem ser considerados como "instantâneos", e a rigidez arterial, que integra os efeitos de longa duração de todos os fatores de risco cardiovascular identificados e não identificados e, portanto, pode ser considerada como um biomarcador tissular. A mensuração da rigidez arterial pode evitar que os indivíduos sejam erroneamente classificados como de risco baixo ou moderado, quando na verdade eles têm uma rigidez arterial anormalmente elevada, colocando-os dentro de um grupo mais elevado de risco (18).

No documento de consenso do Grupo de Trabalho de Estrutura e Função Arterial da Sociedade Europeia de Hipertensão (22) estão listados 11 estudos longitudinais demonstrando que uma simples medida da rigidez aórtica através da Velocidade da Onda de Pulso (VOP) carótida-femoral pode fornecer valores prognósticos superiores aos fornecidos pelos fatores de risco tradicionais. Embasado em vários fatores incluindo o equipamento, a reprodutibilidade, a facilidade de uso, o custo e a capacidade de prever resultados, este mesmo documento ressalta que, de todos os métodos atualmente utilizados a VOP carótida-femoral (VOP C-F) é considerado o "Padrão Ouro" para a medição não-invasiva de rigidez da aorta. A VOP "aórtica" (VOP C-F) acumula mais dados na literatura do que qualquer outra medida de rigidez como uma medida de desfechos cardiovasculares, e não há dúvida de que, no presente, é o melhor método preditor de resultados. No estudo de Cruickshank a VOP aórtica substituiu a pressão sistólica e de pulso como um preditor de eventos (24). Em estudos mais recentes, resumidos por Vlachopoulos e cols (25) a VOP pode prever desfechos cardiovasculares independente de todas as medidas de pressão arterial.

Alguns estudos vêm repetidamente demonstrando que a adição da medida da VOP pode melhorar significativamente a capacidade preditiva para eventos cardiovasculares além daquela fornecida pelos fatores de risco tradicionais isoladamente. Em um grupo de pacientes hipertensos de baixo a médio risco com um acompanhamento longitudinal de 5,7 anos, os valores preditivos da rigidez aórtica, avaliadas pela VOP, e do Escore de Risco de Framingham (ERF) para eventos coronarianos foram avaliados a partir da área sob a curva ROC (AUC) (Figura 6). A VOP e o ERF tiveram valores preditivos semelhantes (AUC: $0,63 \pm 0,08$ e $0,65 \pm 0,07$, respectivamente, média \pm DP). Quando a VOP e ERF foram

combinados o valor preditivo foi significativamente maior (AUC: $0,76 \pm 0,09$, $P < 0,001$, vs cada componente), indicando que VOP melhorou a predição de eventos coronarianos além do ERF (26). Da mesma forma, em uma população de 2.835 indivíduos idosos participantes no estudo de Rotterdam a adição de uma variável de rigidez aórtica, a VOP, melhorou significativamente o valor preditivo de critérios combinados (fatores de risco clássicos + índice tornozelo-braquial + espessamento íntima-média carotídeo + pressão de pulso braquial) para eventos cardiovasculares futuros (27). (Figura 6)

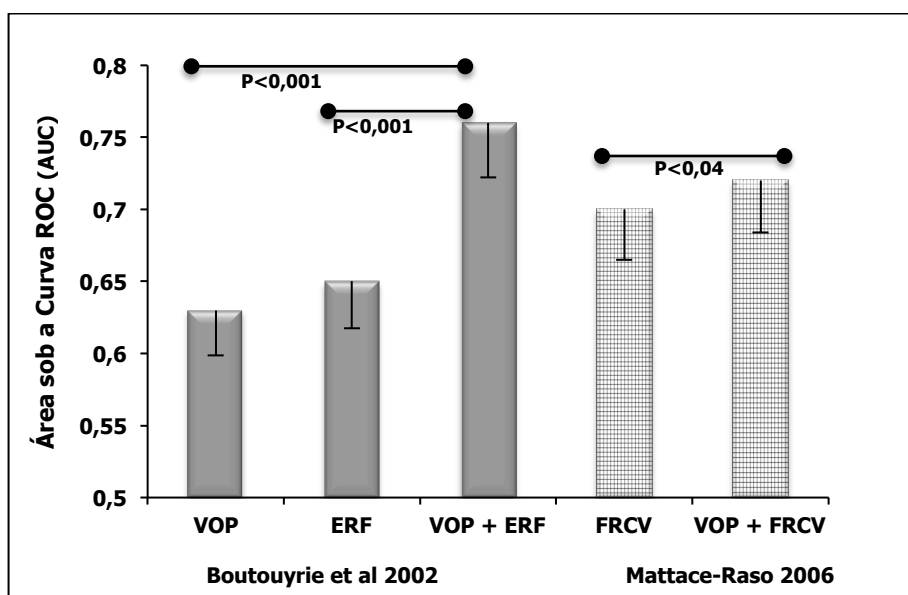


Figura 6 – Valor preditivo adicional da rigidez arterial (VOP) quando associada a fatores de risco cardiovascular clássicos. Adaptado de Nilsson e cols (18)

A partir desses resultados, pode-se concluir que, em pacientes considerados de baixo a médio risco pelos escores de risco cardiovascular clássicos, a rigidez aórtica constitui um forte preditor independente de desfecho cardiovascular, proporcionando um nível de informação equivalente ao dos fatores de risco cardiovascular clássicos, cujos valores são aditivos a ele. Estes indivíduos são provavelmente aqueles com doenças como hipertensão arterial, história familiar de doença cardiovascular precoce, intolerância à glicose, síndrome metabólica ou disfunção endotelial. Estes indivíduos são conhecidos por terem, muitas vezes uma maior rigidez arterial, pois estas condições estão correlacionadas. No entanto, a medição da VOP e a descoberta de valores mais elevados devem chamar à

atenção para o risco cardiovascular excessivo destes indivíduos e para a necessidade de uma abordagem terapêutica multifatorial (28).

Os estudos sobre a relação da rigidez arterial e fatores de risco cardiovascular em populações jovens, ainda escassos, vêm demonstrando que a presença do envolvimento vascular e sua relação com outros fatores podem ser identificadas precocemente.

A maioria dos estudos realizados em indivíduos idosos e de meia idade demonstram que a PA é um determinante independente de enrijecimento arterial (29). Estudos de coorte em crianças saudáveis (30) e em adultos jovens (31) mostram resultados semelhantes.

Dois estudos realizados em coortes de adolescentes coreanos demonstraram a associação da VOP tornozelo-braquial com IMC e pressão arterial em indivíduos saudáveis (32) e com IMC em indivíduos obesos (33).

Importantes informações sobre rigidez arterial em populações de baixas faixas etárias vêm sendo fornecidas pelo estudo de Bogalusa. Riley e cols, em 1986 (30), demonstraram que um índice ultrassonográfico de rigidez carotídea esteve associado com a presença de fatores de risco tradicionais numa coorte de 109 indivíduos de 10 a 17 anos. Posteriormente, numa coorte de 835 indivíduos acompanhados por uma média de 26 anos, Li e cols (34) demonstraram a correlação entre pressão arterial na infância (4-17 anos) e a rigidez arterial (VOP tornozelo-braquial) na vida adulta (22-44 anos). Resultados semelhantes foram descritos pelo próprio Estudo do Rio de Janeiro que demonstrou correlação positiva da VOP com variáveis antropométricas (peso, altura, cintura) e variáveis hemodinâmicas (PAS, PAD, PP, PAM) num grupo de 60 jovens (idade entre 22 e 29 anos) estratificados pela pressão arterial de 13 anos antes (35).

Em um importante estudo comparativo que englobou coortes do *Cardiovascular Risk in Young Finns Study* (Finlândia), do *Childhood Determinants of Adult Health Study* (Austrália), do *Bogalusa Heart Study* (EUA) e do *Muscotine Study* (EUA), foram analisados 4380 indivíduos que tinham entre 3 e 18 anos ao início do estudo. Os indivíduos foram acompanhados até 20 a 45 anos de idade. Foram recolhidos dados relativos aos fatores de risco pediátricos aos 3, 6, 9, 12, 15 e 18 anos (colesterolemia, trigliceridemia, PA e IMC). Na idade adulta, foi medido o espessamento intima-médio carotídeo (EIM). Apesar das diferenças metodológicas entre os vários estudos, observou-se que os fatores de risco pediátricos foram

preditivos da EIM a partir dos 9 anos, e que esse valor preditivo aumentava entre os 9 e os 18 anos. Dos fatores de risco analisados, o IMC parece ter sido o que mais precocemente se associou com a EIM, seguindo-se a PA e a colesterolemia (36).

A influência da agregação de fatores de risco cardiovascular sobre a função arterial também pode ser demonstrada em populações jovens. Fatores da Síndrome Metabólica estão estreitamente relacionados a risco de elevação da VOP e isto tem sido demonstrado em populações relativamente jovens (37, 38). Em uma coorte constituída de 1691 adultos brancos de 30 a 45 anos de idade, acompanhados desde a infância, o número de fatores de risco convencionais (quintis de LDL-c, HDL-c, PAS, IMC e tabagismo) esteve diretamente associado com a VOP na vida adulta. A análise de regressão multivariada demonstrou que os preditores independentes da VOP na vida adulta foram o sexo masculino, a idade, a PAS e a glicemia da infância, e a PAS, insulinemia e trigliceridemia da fase adulta (39).

Apesar dos estudos virem, ao longo do tempo, trazendo à luz dados cada vez relevantes, apenas recentemente vêm sendo desenvolvidos estudos de base populacional para o estabelecimento de valores de normalidade da VOP e para interpretação desses valores sob a influência de determinados fatores de risco cardiovascular (40).

Portanto, os fatores de risco clássicos têm reconhecidamente grande importância e necessitam de investigação, avaliação e controle através de mudanças de estilo de vida ou terapia medicamentosa. No entanto, como o risco de DCV ainda representa um desafio, apesar de todos os esforços de prevenção de tratamento, existe a necessidade de desenvolvimento de novos modelos fisiopatológicos para melhor compreensão sobre o risco de doenças cardiovasculares e seu tratamento, com base em novos conceitos (18). Assim, não é surpreendente que os danos de órgãos e alterações vasculares venham demonstrando ter valor prognóstico incremental e, em diversas populações, de forma independente dos fatores de risco tradicionais (25). Além disso, as reduções terapêuticas de alguns destes fatores, tais como a hipertrofia ventricular esquerda e a microalbuminúria, se acompanharam de reduções subsequentes do risco de eventos cardiovasculares.

O grande desafio da cardiologia clínica reside não apenas na identificação de dos processos intermediários entre os fatores de risco e os eventos cardiovasculares mas, o quanto mais possível, na sua identificação precoce em populações de cada

vez mais baixas faixas etárias e que, portanto, podem se beneficiar mais intensamente das intervenções preventivas e terapêuticas (41). Esses sinais de dano vascular e de órgãos têm-se tornado alvos atraentes para a identificação dos indivíduos de maior risco e diversos estudos vêm demonstrando o seu valor nesse sentido (25), sobretudo em populações de faixa etária intermediária ou elevada. É verdade que a grande dificuldade de se estudar populações de mais baixas faixas etárias reside exatamente no fato das baixas prevalências de sintomas e de doenças vasculares. Entretanto, alguns poucos estudos tem trazido à luz resultados importantes a esse respeito. Os clássicos resultados do Estudo de Bogalusa (5, 30, 34, 42) e o próprio Estudo do Rio de Janeiro (35, 43-51) são exemplos de estudos que demonstraram o acometimento vascular em indivíduos jovens relacionado a variáveis de risco cardiovascular.

Novos e importantes marcadores, não só de risco mas de envolvimento com o comprometimento vascular, vêm se originando de alguns estudos mais recentes. Dados de grande relevância surgiram da identificação de que arteriosclerose e aterosclerose compartilham de processos fisiopatológicos semelhantes. A parede do vaso, progressivamente lesada ao longo do tempo, desenvolve processo inflamatório reparador e, como resultado, ocorre tanto acometimento do sistema endotelial quanto aumento da rigidez do vaso (52). Nesse sentido, diversos estudos têm demonstrado associação de inflamação com rigidez arterial tanto em indivíduos saudáveis (53) como em indivíduos submetidos a condições inflamatórias crônicas (54). A descoberta das adipocitocinas e do seu papel como moduladoras da resistência à insulina com propriedades sobre a inflamação e aterogênese (55), também permitiu demonstrar algum grau de participação no dano vascular especialmente o avaliado pela VOP (56, 57).

Entretanto, ainda existe uma vasta lacuna a ser preenchida sobre o estudo da associação de variáveis metabólicas, inflamatórias e de disfunção endotelial com rigidez vascular em populações jovens. Nesse contexto se insere o presente estudo, que procurou investigar a associação dos fatores de risco CV, adipocitocinas e marcadores inflamatórios com uma medida de rigidez arterial, com o objetivo de identificar precocemente alterações vasculares num grupo de indivíduos adultos jovens.

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Fisiopatologia das alterações vasculares morfológicas e funcionais

A doença cardiovascular tem como principal substrato fisiopatológico o desenvolvimento de alterações vasculares morfológicas e funcionais (58).

As alterações fisiopatológicas vasculares que são mais reconhecidas como tendo maior relação causal com eventos cardiovasculares são aquelas que se iniciam na camada íntima dos vasos, isto é, a aterosclerose. No entanto, outras alterações vasculares que levam a remodelação e enrijecimento da média e adventícia ocorrem com o envelhecimento e com o processo vascular degenerativo, mesmo na ausência de aterosclerose (59, 60).

O estudo da contribuição dessas alterações para a doença cardiovascular vem tomando a atenção de pesquisadores e os dados na literatura referentes ao assunto têm se avolumado nas últimas décadas. O processo de envelhecimento/degeneração vascular, está associado a alterações morfológicas em todas as camadas do sistema vascular e inclui a dilatação da aorta (61) e o espessamento da parede arterial (62). A aterosclerose resulta principalmente do espessamento da íntima, mas também é causada por alterações escleróticas na média e adventícia (58). Essas alterações resultam em aumento da rigidez vascular (63, 64), aumento da pressão arterial central (65), aumento da pressão sistólica e da pressão de pulso, com uma diminuição na pressão arterial diastólica (66). Deve ser ressaltado que o aumento da pressão arterial central ocorre de forma independente da pressão arterial periférica (braquial) (67).

A grande importância atribuída ao estudo do espessamento da parede arterial associado à idade reside em vários fundamentos: o espessamento da parede arterial resulta de vários processos fisiopatológicos; muitas dessas alterações não são exclusivas do envelhecimento em si, mas também ocorrem em pacientes com fatores de risco convencionais para doença cardiovascular, como hipertensão, diabetes, insuficiência renal e tabagismo (68); a taxa com que estas alterações se desenvolvem exibe uma considerável heterogeneidade entre indivíduos (58); e, talvez um dos mais importantes, é a presença de evidências de que o surgimento

dessas alterações se inicia precocemente, ainda na infância, bem antes de surgirem suas consequências, e são influenciadas pela interação de diversos fatores (5, 68).

Em geral, a rigidez arterial está relacionada com as quantidades relativas de elastina e de colágeno na parede do vaso. As partes proximais da aorta são mais elásticas do que a vasculatura distal e contêm uma proporção relativamente maior de elastina em comparação com o colágeno (29, 69). O acúmulo de colágeno associado à idade e a fragmentação de elastina na parede da aorta, juntamente com a acumulação excessiva intramural de outras proteínas como as integrinas, fibronectina e desmina, promovem o aumento da rigidez vascular (70). O acúmulo exagerado de metaloproteinases na matriz extracelular e de fibronectina na camada média provavelmente contribuem para a degradação das proteínas da matriz extracelular (71-73). Existe uma tendência das células musculares lisas vasculares (CMLVs) alterarem o seu perfil de células caracterizadas por contração para células caracterizadas por síntese/proliferação e migração e, embora os mecanismos subjacentes a estas alterações de fenótipo serem complexos, fragmentos de elastina, que se ligam a receptores elastina-laminina encontrados na superfície das CMLVs (e outras células, incluindo células endoteliais), podem contribuir para esse processo de forma importante (74). Não bastasse as CMLVs se mostrarem fenotipicamente alteradas em vasos envelhecidos (aumento do tamanho e diminuição do número), elas ainda migram para a íntima e contribuem para o aumento do espessamento intimal (75, 76).

A ativação da cascata da inflamação, relacionada com idade ou doença, também contribui para a rigidez vascular. O aumento de atividade de citocinas inflamatórias, tais como proteína-1 monocitária e fatores de crescimento, promove a deposição de proteínas da matriz e colágeno bem como a proliferação de CMLVs. Cada um dos quais contribui para o espessamento da íntima. Com a idade, as células endoteliais vasculares apresentam não apenas alterações funcionais, mas também mudanças morfológicas traduzidas pelo aumento da poliploidia nuclear e alterações no citoesqueleto (75).

Uma outra contribuição para o enrijecimento vascular relacionado à idade vem do aumento na formação de proteínas da matriz extracelular. Pelo menos 2 mecanismos distintos são identificados nesse processo: produtos finais da glicação avançada (PGA) e atividade aumentada da enzima transglutaminase (58). Os PGA (dos quais hemoglobina A1C é um exemplo) são formados por uma reação não

enzimática entre os açúcares redutores, tais como a glicose, e proteínas, como o colágeno (77). A importância desse processo é cada vez mais reconhecida como estando associado à maioria das alterações no sistema cardiovascular relacionadas à senescência, tais como disfunção endotelial, aterosclerose, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial. Estudos experimentais indicam que estas alterações podem ser farmacologicamente modificadas, sugerindo tratamentos potenciais para a rigidez vascular. Com a idade ocorre deposição excessiva de colágeno em todos os tecidos conjuntivos. A transglutaminase, por sua vez, está envolvida, podendo mesmo ser responsável, no processo irreversível de formação de proteínas estruturais (78).

Além de tudo isso, influências genéticas podem participar no desenvolvimento de rigidez vascular. Dados do Estudo de Framingham têm mostrado que a rigidez da aorta pode ser um traço hereditário (79). Polimorfismos genéticos para o receptor de angiotensina, metaloproteinases, fibrilina-1 e da via da endotelina, entre outros, têm sido relacionados com rigidez vascular central, provavelmente através da alteração da expressão ou função destes genes (80-82). Assim, o enrijecimento vascular relacionado com a idade, ou com doença, é provavelmente o resultado do equilíbrio das ações de fatores genéticos e ambientais.

1.2 Biomecânica vascular

1.2.1 Função arterial

A rigidez vascular central é uma função da aorta e seus ramos principais, que são embriologicamente, estruturalmente e fisiologicamente distintos das artérias distais e arteríolas (83-87). Os vasos centrais funcionam principalmente para distribuir um adequado suprimento de sangue para tecidos e órgãos e para amortecer e atenuar as oscilações de pressão produzidos pela ejeção ventricular e também para transferir energia e stress mecânico sob a forma de ondas de pulsos ao longo da árvore arterial (88-91).

1.2.1.1 Função condutora das artérias

Para realizar efetivamente a função de condução as grandes artérias necessitam distribuir um determinado volume de sangue, do coração para os tecidos periféricos, de acordo com as necessidades metabólicas desses tecidos. Para assegurar a eficiência metabólica, é necessário um fluxo estável, contínuo e efetivamente constante de sangue para o sistema arteriolar e capilar. Para manter tal estabilidade do fluxo, uma diferença de pressão constante, representada pela pressão arterial média, (PAM) deve ser aplicada para ultrapassar a resistência ao fluxo causada pela viscosidade sanguínea e pelo atrito. Para um dado débito cardíaco (DC), a PAM é determinada pela área de secção transversa e pelo número de artérias e arteríolas o que, classicamente, representa a resistência vascular periférica (RVP) ou resistência vascular sistêmica (RVS). Portanto, desse ponto de vista, a função condutora das grandes artérias é dependente da PAM, do fluxo de sangue e da relação entre ambos (88-91).

1.2.1.2 Função amortecedora das artérias

O principal papel das artérias como amortecedoras é diminuir o impacto das oscilações de pressão que são causadas pela natureza intermitente da ejeção ventricular (88-91). A eficiência dessa função é determinada pela geometria do vaso e pelas propriedades mecânicas intrínsecas das paredes arteriais, denominadas propriedades viscoelásticas (92), que são descritas em termo de complacência, distensibilidade ou rigidez (o inverso da distensibilidade). A complacência é um dos parâmetros mais usados para quantificar clinicamente as propriedades arteriais, sendo calculada pela relação entre as alterações na pressão de distensão (ΔP) dentro da artéria e as alterações concomitantes no raio (ou no volume, ΔV), como o grau de inclinação da curva da relação pressão-volume ($\Delta V/\Delta P$)(89, 90). A complacência não é uma função linear (91). (Figura 7) A túnica média das artérias é responsável por suas propriedades físicas. A camada média consiste de células

musculares lisas e de tecido conjuntivo contendo colágeno e elastina e, por este motivo, a relação pressão-volume não é linear. As fibras de elastina suportam a tensão em baixas pressões de distensão, enquanto que em altas pressões de distensão o que suporta a tensão são as fibras colágeno, que são menos extensíveis, tornando a parede arterial menos complacente. A complacência, então, pode ser definida apenas em função de uma determinada pressão. Como consequência, a complacência depende predominantemente da elasticidade intrínseca e da quantidade de cada material que compõe as paredes das artérias e menos dos níveis de pressão (91).

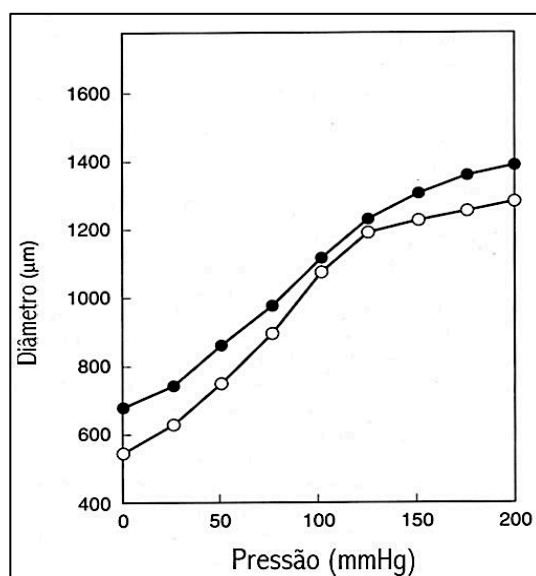


Figura 7 – Relação pressão - diâmetro (volume) arterial.

O gráfico representa a relação pressão – diâmetro (volume) de uma artéria de rato. O grau de inclinação da curva, a uma determinada pressão, define a complacência. Os círculos vazios representam a curva de um rato normotenso e os círculos cheios de um rato hipertenso. Adaptado de Safar (91).

A propriedade de amortecimento capacita o sistema arterial a acomodar instantaneamente todo o volume ejetado do coração durante a sístole. As artérias armazenam parte do volume sistólico durante a ejeção sistólica e o escoam durante a diástole. Isto é conhecido como “função Windkessel”, transformando, então, o fluxo pulsátil das artérias centrais num fluxo estável e constante necessário aos tecidos periféricos (89).

Sob condições normais, durante a sístole aproximadamente 40% do volume sistólico é transportado para adiante, diretamente aos tecidos periféricos, enquanto o restante (60%) é estocado nas artérias de capacitância (aorta e grandes artérias), distendendo as suas paredes e armazenando parte da energia para ser usada

durante a diástole (Figura 8). Na diástole, a energia armazenada retrai a aorta, comprimindo o sangue estocado e direcionando-o para a circulação periférica.

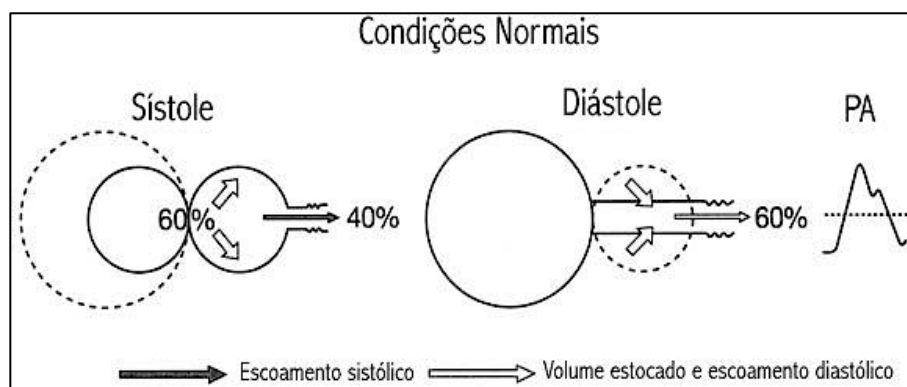


Figura 8 – Efeito de amortecimento das artérias sob condições normais.

Representação esquemática do efeito de amortecimento das artérias sobre a “estocagem” de volume, escoamento sistólico, escoamento diastólico e sobre a onda de pulso arterial em condições normais. PA-onda de pulso arterial. Adaptado de London e cols (89).

Quando ocorre diminuição da distensibilidade arterial, uma maior proporção do volume sistólico é enviado diretamente à circulação periférica (50%), e uma menor proporção é amortecida no leito arterial durante a sístole (50%) (Figura 9). O resultado é um aumento da amplitude da onda de pulso arterial e, conseqüentemente, da pressão sistólica (89).

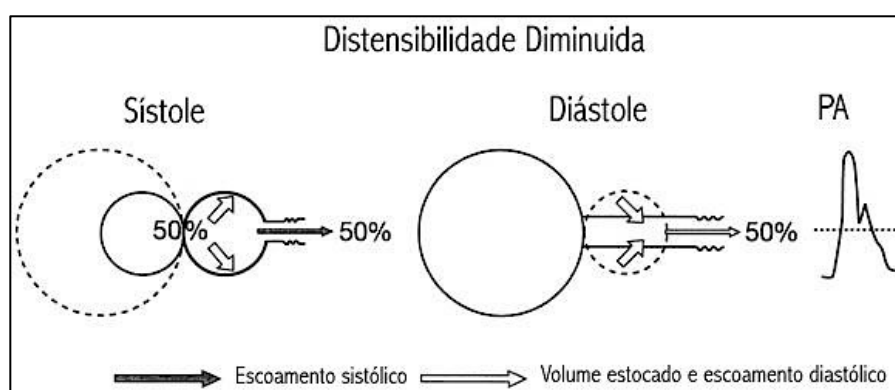


Figura 9 – Efeito de amortecimento das artérias sob condições de distensibilidade diminuída.

Representação esquemática do efeito de amortecimento das artérias sobre a “estocagem” de volume, escoamento sistólico, escoamento diastólico e sobre a onda de pulso arterial sob condições de distensibilidade arterial diminuída. PA-onda de pulso arterial. Adaptado de London e cols (89).

Após o fechamento da válvula aórtica a pressão arterial começa a cair de acordo com o escoamento do sangue para a circulação periférica. A pressão diastólica mínima é determinada pela duração do intervalo diastólico (frequência cardíaca) e pela velocidade de queda da pressão. A velocidade de queda da

pressão é influenciada pela resistência periférica e pelas propriedades viscoelásticas das artérias. Conseqüentemente, a uma dada RVP, a queda da pressão diastólica também será maior quanto mais rígido for o vaso (89, 91).

Em contraste, um aumento da RVP total diminui o escoamento sistólico (para talvez 30% do volume sistólico ou menos) de modo que uma proporção muito maior de sangue é armazenada nas artérias de capacitância. Como consequência, o escoamento diastólico é aumentado (70%), produzindo uma elevação da PAM em paralelo a um aumento na pressão de pulso (PP) (89-91). (Figura 10)

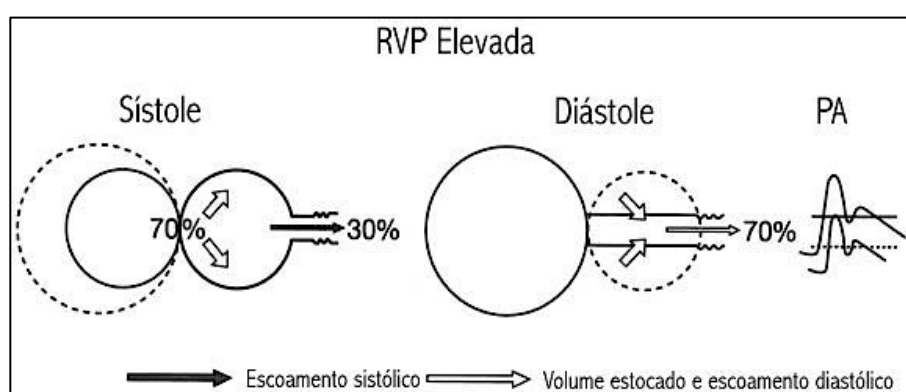


Figura 10 – Efeito de amortecimento das artérias sob condições de RVP elevada.

Representação esquemática do efeito de amortecimento das artérias sobre a “estocagem” de volume, escoamento sistólico, escoamento diastólico e sobre a onda de pulso arterial. Condições de aumento da resistência periférica total. PA-onda de pulso arterial. RVP-resistência vascular periférica. Adaptado de London e cols (89).

As propriedades mecânicas das paredes arteriais também são determinantes da propagação e reflexão das ondas de pressão ao longo das artérias. A ejeção ventricular gera uma onda de pressão que caminha do coração a uma determinada velocidade, denominada velocidade de onda de pulso (VOP), a qual aumenta com o enrijecimento arterial. A onda de pulso é normalmente refletida em qualquer ponto de descontinuidade estrutural ou geométrica da árvore arterial, gerando uma onda refletida que caminha em sentido retrógrado através da aorta ascendente (89-91).

O enrijecimento arterial tem dois efeitos adversos sobre a circulação central e sobre a interação entre o ventrículo esquerdo (VE) e a aorta. Primeiro como consequência do enrijecimento aórtico local, a ejeção de sangue do VE gera uma onda de pressão de maior amplitude na aorta do que no VE. Isto é um efeito óbvio e direto da complacência aórtica diminuída. Mas há um efeito secundário indireto de, no mínimo, igual importância. O aumento da rigidez arterial causa um aumento na velocidade de propagação da onda de pulso pela aorta e grandes artérias (aumento

da VOP) (93). A VOP aumentada resulta num retorno precoce das ondas de pulso refletidas da periferia para a aorta ascendente e para o VE. Num indivíduo normotenso jovem a reflexão da onda é evidente na curva de pressão aórtica como uma onda de pressão diastólica secundária vista imediatamente após a incisura que marca o fechamento da válvula aórtica (91). (Figura 11)

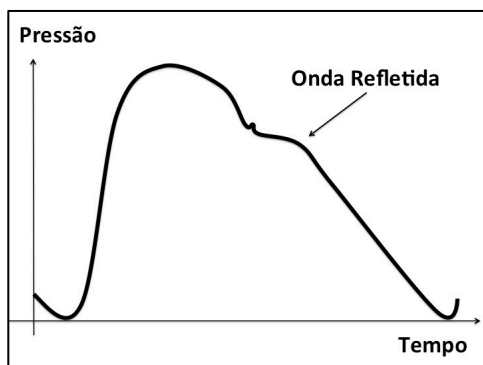


Figura 11 – Fenômeno da reflexão de ondas de pulso arterial.

Representação esquemática da curva de pressão da aorta central de um indivíduo jovem. Encontra-se assinalado o momento de incidência da onda refletida. Adaptado de Safar (29).

Quando a VOP está aumentada, a onda refletida retorna precocemente, ainda na sístole, ao invés de na diástole, e causa um aumento adicional na pressão na parte final da sístole. Isto aumenta as pressões aórtica e ventricular esquerda, aumenta o consumo miocárdico de oxigênio e promove hipertrofia ventricular esquerda. Os dois fenômenos, aumento local da rigidez aórtica (impedância) e retorno precoce das ondas refletidas, podem ser avaliados pela alteração na amplitude e na morfologia da onda de pressão das artérias centrais (88-91, 94). (Figura 12)

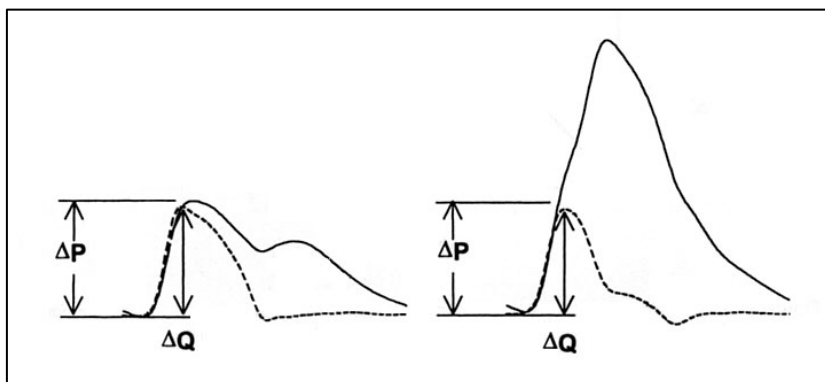


Figura 12 – Efeitos da impedância e da reflexão de onda sobre as formas das ondas de pressão e de fluxo na aorta central.

Na ausência das ondas refletidas, a impedância determina a alteração na pressão aórtica central (ΔP) para uma determinada alteração no fluxo (ΔQ). À esquerda, a onda refletida chega na diástole. Como resultado, a alteração na pressão é determinada pelo produto do fluxo e da impedância. As formas das curvas de pressão e de fluxo durante a sístole são, portanto, semelhantes. Nas curvas à direita, uma grande onda refletida meso-sistólica gera uma elevação de pressão secundária além do pico inicial característico relacionado com a impedância (ΔP). A onda refletida acrescenta pressão o que resulta numa diminuição relativa no fluxo, resultando em curvas de pressão e de fluxo altamente diferentes. Adaptado de Mitchell e cols (94).

A arquitetura da árvore arterial normal é extremamente competente para as suas funções de condução e amortecimento. A maioria da energia armazenada nas pulsações é transformada e dissipada nas artérias principais de forma que, no fim, o fluxo sanguíneo é praticamente laminar e constante nas arteríolas periféricas e capilares. No entanto, este fenômeno não ocorre de maneira semelhante nos vasos dos sistemas cerebral, renal e coronariano. Estes leitos vasculares são semelhantes aos da circulação central e estão expostos a pulsações e à energia a elas associada, como consequência do alto fluxo para estes órgãos (90). Esta condição ocorre porque as suas resistências vasculares são muito baixas, semelhante àquelas observadas em outros leitos vasculares durante a vasodilatação, e assim eles são continuamente e passivamente perfundidos a altas taxas de fluxo, tanto ao longo da sístole quanto da diástole. Além disso, as reflexões de onda nos rins e cérebro são muito baixas. Como resultado do elevado volume, de baixa resistência e de leves reflexões de onda, os pulsos de pressão e fluxo se estendem bastante para a rede arterial destes órgãos e podem ser registradas mesmo nos sistemas venosos. Os pequenos vasos em outros órgãos são protegidos das intensas pulsações por apresentarem intensa vasoconstrição do sistema arteriolar aferente. O cérebro e os rins estão adaptados a tais condições de fluxo sob pressões de pulso normais, no entanto, são suscetíveis às elevadas flutuações de pressão arterial como ocorre durante o envelhecimento e o enrijecimento vascular (70, 95).

A forma (morfologia) da onda de pressão arterial sofre modificações durante a sua propagação ao longo da árvore arterial (Figura 13). Em um vasculatura jovem e saudável a pressão arterial sistólica aumenta com a distância do coração, enquanto a pressão arterial diastólica e média diminuem ligeiramente (1-2 mm Hg). Estas alterações causam a amplificação da pressão de pulso em 10 a 15 mmHg entre a aorta central e grandes artérias periféricas (por exemplo, a artéria radial). Na realidade, a amplificação da pressão de pulso é um mecanismo de proteção para que o VE possa ejetar contra uma menor pressão arterial sistólica e, portanto, contra menor pós-carga. Com o desenvolvimento de rigidez vascular, o fenômeno da amplificação do pulso é atenuado e seu papel de proteção é perdido, expondo o VE a aumentos da pressão de pulso central (87, 96)

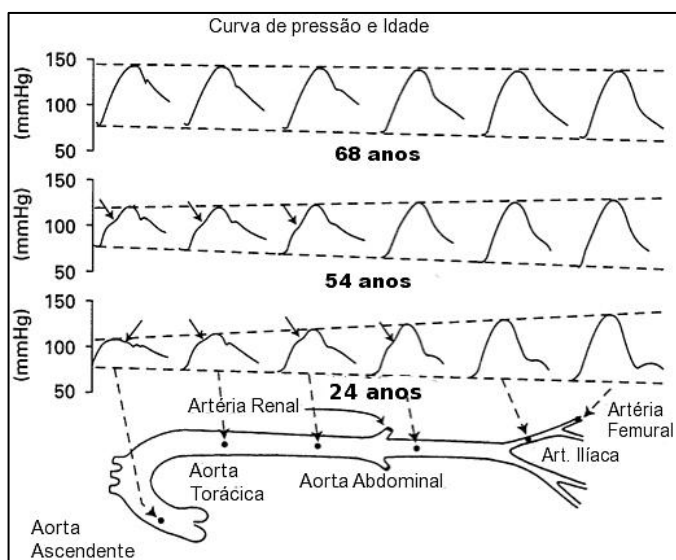


Figura 13 – Fenômeno da amplificação periférica do pulso arterial.

Esquema do efeito da amplificação periférica da amplitude da onda de pulso e da atenuação desse efeito com o envelhecimento e/ou o enrijecimento vascular. Adaptado de Safar & Laurent (97).

Tem sido proposto que a frequência cardíaca (FC) desempenha papel importante na forma da onda de pressão central, de tal modo que a frequência cardíaca reduzida conduz a aumento das pressões centrais com efeitos mínimos sobre o pulso periférico. Uma explicação para este fenômeno está relacionado com o fato básico de que o débito cardíaco é o produto do volume sistólico e da frequência cardíaca. Para a mesma resistência vascular sistêmica (RVS) uma redução da FC leva a um aumento do volume sistólico para manter o débito cardíaco e a pressão arterial média. Quando as artérias centrais são elásticas e complacentes, tais como nos jovens, elas podem acomodar o maior débito sistólico

e amortecer a pressão aórtica central, apesar do aumento do volume de sangue. Esta capacidade de acomodação está comprometida em vasculaturas centrais não complacentes, rígidas. Neste caso o volume sistólico aumentado associado com a diminuição da frequência cardíaca é ejetado em uma aorta muito menos distensível. A perda de distensibilidade e incapacidade para acomodar o aumento de volume causam aumentos na pressão sistólica e pressão de pulso aórticas, mesmo na presença de RVS inalterada. Uma segunda explicação para a observação de que a pressão aórtica central aumenta com a diminuição da FC é simplesmente que a frequência cardíaca diminuída prolonga a duração da ejeção cardíaca. Este prolongamento irá retardar o tempo de pico da onda de pulso e permitir que a onda refletida para a aorta volte ainda nas fases finais da sístole, e isso ocorre de forma independente ao grau de rigidez arterial ou da velocidade da onda de pulso (98).

1.3 Enrijecimento vascular

O enrijecimento dos condutos artérias principais é referido como arteriosclerose (em distinção à aterosclerose) e é a base para as principais manifestações do envelhecimento vascular: aumento da pressão arterial sistólica, diminuição da pressão arterial diastólica, aumento da pressão de pulso e aumento da velocidade da onda de pulso (27, 63, 66, 99-103). Atualmente é aceito que o aumento da rigidez arterial é uma das manifestações das alterações estruturais e funcionais adversas sobre a parede arterial mais precocemente detectada (52, 104). É considerado um marcador sensível, precoce e não-invasivo da doença vascular (22). Embora a arteriosclerose e o aumento da rigidez vascular se desenvolvam frequentemente em consequência da idade/envelhecimento dos vasos na ausência de aterosclerose, o aumento da rigidez vascular é um processo inevitável durante o desenvolvimento da aterosclerose (14, 105-107).

A medida da VOP tem sido usada com sucesso para quantificar a rigidez da aorta. A VOP pode aumentar duas vezes entre as idades de 20 e 80 anos, uma mudança que corresponde a uma diminuição de 4 vezes na distensibilidade da aorta (70). Portanto, o retorno precoce de ondas arteriais refletidas das arteríolas periféricas, diretamente influenciada pelo aumento da VOP, tem o potencial para

aumentar a pós-carga no VE em 4 vezes (108). (Figura 12) A pós-carga do VE é dobrada pela diminuição da distensibilidade na parede aórtica e dobrada novamente pelo retorno precoce das ondas refletidas (108). A pressão arterial periférica também aumenta com a idade, porém, a magnitude deste aumento é menor do que na circulação central.

1.3.1 Rigidez vascular e doença cardiovascular

Existem duas maneiras de o enrijecimento arterial predispor à disfunção cardíaca. A rigidez faz com que as ondas anterógradas e refletidas viajem mais rápido, levando ao retorno mais precoce da onda refletida de modo que isso aumenta a pressão aórtica e ventricular esquerda na sístole (Figura 14a). A carga ventricular esquerda elevada predispõe ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda, progredindo para disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca, gerando uma relação oferta / demanda de oxigênio desfavorável (109). Existe uma clara ligação entre a rigidez vascular aumentada e o desenvolvimento de disfunção diastólica. A hipertrofia ventricular esquerda patológica é atribuível não só à hipertrofia dos cardiomiócitos mas também ao aumento significativo do teor de tecido conjuntivo que leva a remodelação patológica e fibrose do coração (95).

O outro fator é a redução da pressão aórtica durante a diástole. Isto diminui a pressão de perfusão coronária e contribui para isquemia miocárdica, mesmo na ausência estreitamento aterosclerótico das artérias coronárias (110-112).

Um importante efeito deletério da rigidez arterial é o aumento do fluxo pulsátil e de ondas de pressão na micro vasculatura de determinados órgãos altamente perfundidos, especificamente cérebro e rins (113). Em uma vasculatura complacente, a energia contida nas ondas de pulso é dissipada na circulação central pelo amortecimento das ondas refletidas (87). Com a perda desse mecanismo de proteção ocorre a incapacidade de amortecer e absorver as pulsações geradas pelo coração nas artérias endurecidas, elas entram na micro vasculatura e expõem os órgãos a pressões de pulso elevadas com conseqüente remodelação arterial e danos à microcirculação sobretudo no cérebro e nos rins (108, 114-117). (Figura 14b). Este fenômeno predispõe à ruptura e micro-hemorragias das paredes arteriais,

desnudação endotelial e obstrução trombótica das pequenas artérias, resultando em micro infartos cerebrais e renais. A consequência é a predisposição para a demência vascular e acidentes vasculares cerebrais (hemorrágico e trombótico) e à deterioração da função glomerular (118-121). A rigidez vascular também está associada à disfunção endotelial, que pode levar a lesão neuronal por comprometer o fluxo sanguíneo cerebral e da barreira hemato-encefálica (108, 117, 120, 122, 123). Assim, é plausível que as alterações crônicas de pequenos vasos associadas com rigidez vascular possam predispor os indivíduos ao comprometimento do fluxo sanguíneo cerebral e renal com lesões desses órgãos-alvo.

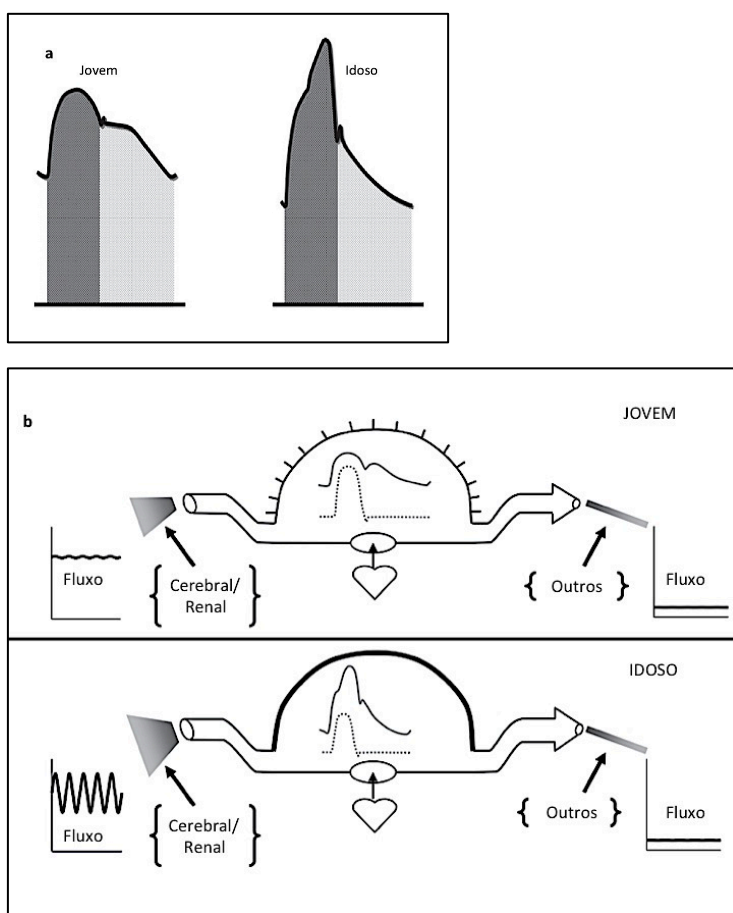


Figura 14 – Relação entre rigidez aórtica e fluxo microvascular no cérebro e nos rins.

Na parte (a) da figura, são mostradas, esquematicamente, ondas de pressão na aorta ascendente de um indivíduo jovem (esquerda) e de um indivíduo idoso com hipertrofia ventricular esquerda e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo (à direita). Na parte (b) da figura é exibido um diagrama esquemático do fluxo pulsátil periférico em um indivíduo jovem (superior) e em um idoso (inferior). Um modelo "Windkessel" é utilizado para simular a função de amortecimento de pressão das grandes artérias. Em um jovem (diagrama superior), como as artérias são distensíveis, a função de amortecimento das artérias absorve a maior parte da pulsatilidade. Num indivíduo mais velho, entretanto, o enrijecimento das artérias provoca a perda de sua capacidade de amortecimento da pulsatilidade do fluxo sanguíneo que, portanto, vai se ampliar ainda mais através dos sistemas vasculares de órgãos altamente perfundidos, como cérebro e rins. O fluxo através dos leitos vasculares normalmente perfundidos é representado à direita de cada modelo, e é não pulsátil. O fluxo de leitos vasculares altamente perfundidos, tais como cérebro e os rins, é representado à esquerda. A perfusão destes leitos torna-se altamente pulsátil quando as artérias estão rígidas (canto inferior esquerdo). Adaptado de O'Rourke & Hashimoto (124).

1.3.2 Avaliação clínica da rigidez vascular

O aumento da rigidez arterial é acompanhado pelo aumento da pressão aórtica central. No entanto, as medidas de pressão arterial periférica não refletem totalmente o perfil da pressão central de aorta e podem subestimar o comprometimento da elasticidade vascular, mesmo em indivíduos assintomáticos. Vários índices de rigidez vascular têm sido utilizados em estudos de base populacional, incluindo a pressão de pulso da artéria braquial, o *augmentation index* da aorta central, a velocidade de onda de pulso, a distensibilidade aórtica e a amplitude da onda refletida. Estes índices têm se mostrado fortemente preditivos de eventos cardiovasculares adversos em estudos populacionais de forma independente de fatores de risco convencionais, incluindo a idade em si (27, 63, 103, 125).

A avaliação não invasiva da rigidez arterial geralmente se situa em uma de 3 categorias: aferição da velocidade da onda de pulso, determinação da distensibilidade arterial ou a avaliação do aumento da pressão arterial central, (por exemplo, o *augmentation index*) e a medida da pressão de pulso (104). Uma visão geral dos métodos é mostrada na tabela 1.

A rigidez arterial pode ser estimada localmente, em sítios arteriais como carótida, radial, braquial e femoral, ou regionalmente, ao longo de um determinado segmento arterial, como a aorta ou as artérias dos membros superior ou inferior (22).

Estimativas locais de rigidez arterial são mais frequentemente descritas em termos de complacência e coeficientes de distensibilidade e são normalmente obtidas por meio de medidas das alterações do diâmetro ou da área arteriais e da pressão de distensão local, por meio de imagens ultrassonográficas.

Estimativas regionais de rigidez arterial são obtidos através de medida da velocidade de propagação da onda do pulso de pressão, isto é, a velocidade da onda do pulso (VOP), ao longo de um segmento arterial.

Tabela 1 – Índices de rigidez arterial.

Definições dos índices de rigidez arterial mais frequentemente utilizados. Adaptado de Stehouwer e e cols (104).

Método de mensuração	Índice estimado	Definição	Locais de mensuração	Comentários
US da parede arterial	Coeficiente de complacência (CC) Coeficiente de distensibilidade (CD) Módulo Elástico de Young (YEM ou E_{inc})	Mudança absoluta na área do lúmen a uma determinada pressão Mudança relativa na área do lúmen a uma determinada pressão Aumento de pressão, por cm^2 , necessário para um estiramento (teórico) de 100% sobre o comprimento de repouso. Determinado pelo diâmetro arterial (D) dividido pelo CD e multiplicado pela espessura do complexo médio-intimal (EMI)	Localmente. Mais frequentemente nas artérias carótida (uma artéria elástica) ou braquial, radial e femoral (muscular); (todos os sítios periféricos)	Estas estimativas são determinadas diretamente das mudanças simultâneas na pressão (local) de pulso (ΔP) e no diâmetro (ΔD) ou área (ΔA) arterial. Tem a vantagem de permitir a avaliação concomitante do EMI, permitindo o cálculo do YEM (propriedade elástica intrínseca do material da parede arterial). Quanto menor o CC e o CD e mais elevado o YEM de uma artéria, maior é sua rigidez
Sensores de pressão: mecanotransdutores ou tonômetros de aplanção (com ou sem referencial do ECG)	Velocidade da onda de pulso (VOP)	Velocidade da onda de pressão (pulso) ao longo de um segmento arterial. Determinada pelo comprimento (L) do segmento arterial sob estudo, dividido pelo tempo que a onda leva para percorrer de uma localização A para uma localização B dentro desse segmento (Δt)	Regionalmente, sobre um determinado segmento arterial como carótida-femoral (central) ou carótida-radial ou femoral-pediosa (ambos periféricos)	O método "gold standard" para rigidez arterial. Maiores valores indicam maior rigidez.
Análise da onda de pulso (radial) – tonometria de aplanção	<i>Augmentation index</i> (Alx)	Aumento suplementar na pressão arterial durante a sístole devido ao retorno da onda de pressão anterógrada refletida da circulação periférica	Na artéria carótida ou radial, das quais são derivadas a pressão e a forma de onda centrais, através do uso (ou não) de uma função de transferência	Alx estimado da diferença entre o segundo (P2) e o primeiro (P1) picos sistólicos da onda de pulso arterial, expresso como um % da pressão de pulso (PP). Alx é uma estimativa da rigidez e da reflexão de onda e fornece informação indireta sobre a rigidez arterial.

US-ultrassom, ECG-eletrocardiograma

Para a medida da velocidade da onda de pulso (VOP) os sensores de pressão (isto é, mecanotransdutores ou tonômetros) são aplicados em dois locais arteriais para registrar a forma da onda de pressão e o tempo de trânsito que a onda levou para percorrer a distância entre os dois sítios arteriais; a velocidade de onda

de pulso é então calculada pela relação distância percorrida / tempo de curso (Figura 15).

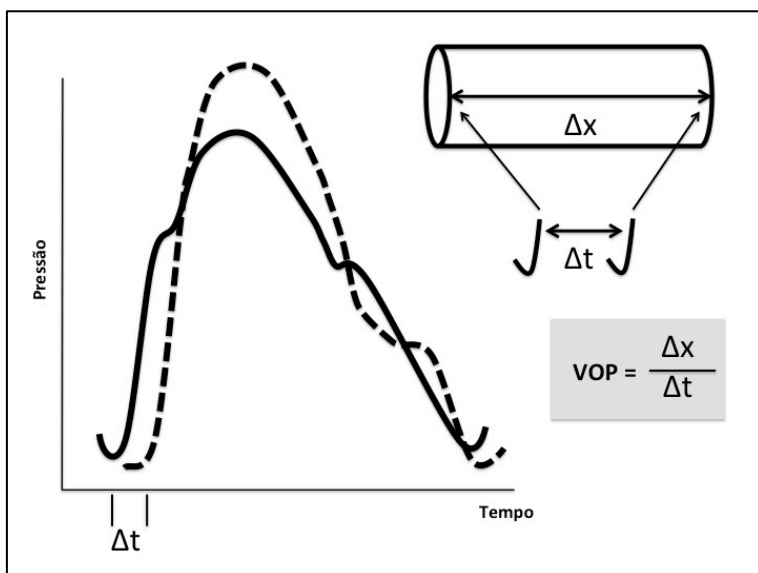


Figura 15 – Cálculo da Velocidade da Onda de Pulso (VOP).

Representação esquemática do cálculo da velocidade da onda de pulso (VOP). A onda em linha cheia representa o pulso proximal e a onda em linha tracejada representa o pulso distal. A velocidade da onda de pulso (VOP) é calculada da distância entre os dois pontos (Δx) onde os pulsos são medidos, dividido pelo tempo necessário para o pulso trafegar entre esses dois pontos (Δt). O tempo é medido a partir do início das ondas. Adaptado de Adji e cols (118).

A velocidade da onda de pulso medida ao longo da via aorto-femoral, ou seja, VOP carótida-femoral, é a medida mais comumente utilizada de rigidez arterial por ter seu valor comprovado como preditor de doença cardiovascular e de mortalidade.

As estimativas de rigidez local e regional acima descritas são, no entanto, estreitamente relacionadas conceitualmente. Isto é ilustrado pelo fato de se o diâmetro arterial diminuir enquanto a pressão de distensão é mantida constante (isto é, um aumento da rigidez), a velocidade com que a onda de pressão trafega aumenta (22). Além disso, a análise da forma da onda de pulso arterial utilizando tonometria de aplanção é utilizada para medir o aumento na pressão de pulso que é devida à onda de reflexão da onda de pulso. O registro da forma de onda da pressão arterial é obtido por aplanção (achatamento) de uma artéria superficial (geralmente a radial) contra uma superfície óssea, utilizando um tonômetro externo. Esta forma de onda de pressão periférica é então transformada, geralmente com a utilização da função matemática de transferência, em uma forma de onda de pulso arterial central, como aquela da aorta ascendente, que é a onda que representa a verdadeira carga imposta ao ventrículo esquerdo. A análise desta forma de onda

central identifica o pico sistólico da onda anterógrada e o pico sistólico da onda aumentada. A diferença entre estes dois valores expressos em relação à pressão de pulso representa o aumento da pressão de pulso devido à reflexão da onda e é conhecido como *Augmentation Index* (AIx) (22). (Figura 16).

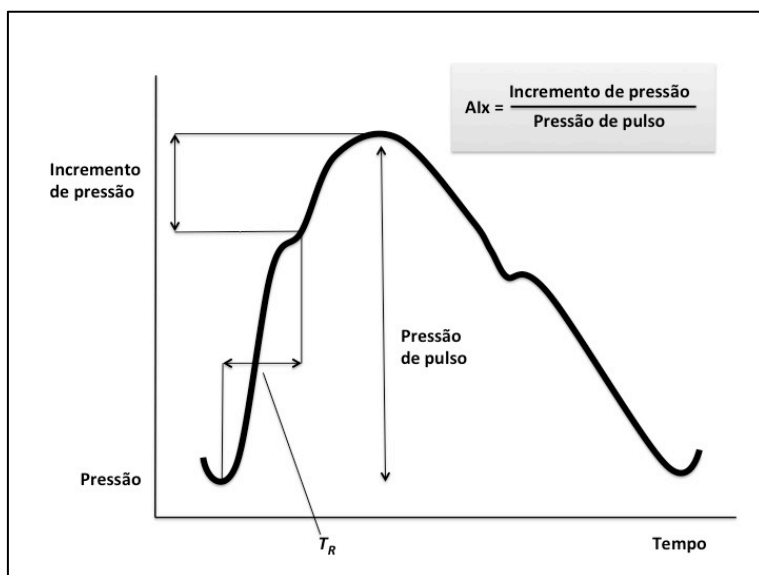


Figura 16 – Cálculo do *Augmentation Index* (AIx).

O *Augmentation Index* (AIx) aórtico é calculado através da relação entre o “Incremento de Pressão” e a “pressão de pulso”. TR-tempo decorrido entre o início da onda de pulso e o início da onda refletida. Adaptado de Adji e cols (118).

A rigidez de um sítio ou segmento arterial é dependente do seu nível de pressão de distensão, isto é, da pressão arterial média (PAM). Um maior recrutamento das fibras de colágeno relativamente inelásticas ocorre com pressões de distensão crescentes, aumentando a rigidez do vaso. Portanto, para se obter plenamente estimativas de rigidez arterial em estudos clínicos, é imprescindível o ajuste para níveis médios de pressão arterial, para que os efeitos pressão de distensão possam ser diferenciados de diferenças verdadeiras nas propriedades viscoelásticas da parede arterial (126).

Historicamente, o "padrão ouro" para avaliação da rigidez arterial é a medida da velocidade da onda de pulso (VOP) (Figura 17). A medida da VOP tem sido sugerida como um meio de avaliar os danos sub-clínicos a órgãos-alvo (21).

Como já descrito, a velocidade da onda de pulso é definida como a relação entre a distância percorrida pela onda no intervalo de tempo. Na prática clínica, a metodologia para aferição da distância carótida-femoral é descrita por Laurent e cols (22) e o intervalo de tempo é determinado pela medição do tempo entre início da onda de pulso em cada um dos sítios arteriais de medição para derivar o "tempo decorrido", como mostrado na Figura 17. Esta medida é obtida através de algoritmos desenvolvidos para cada equipamento disponível.

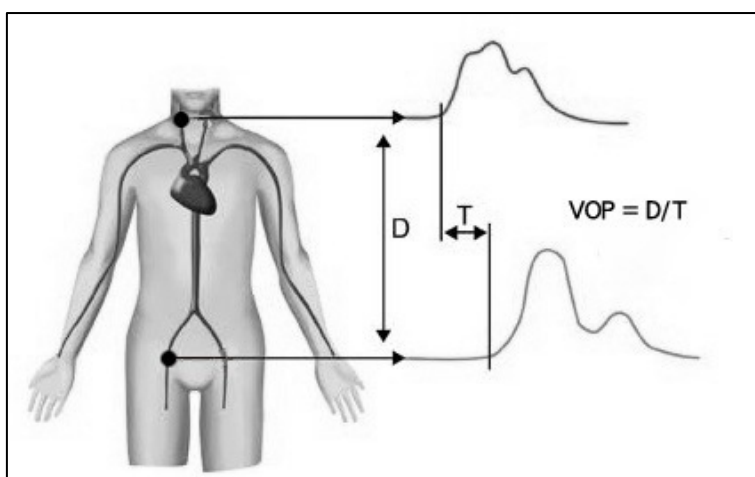


Figura 17 – Medida da velocidade da onda de pulso (VOP) carótida-femoral.

Representação esquemática do sistema de medição da velocidade da onda de pulso entre as artérias carótida e femoral. D= distância entre os dois sítios arteriais. T=tempo decorrido entre o início da onda no sítio proximal e o início da onda no sítio distal. A velocidade da onda de pulso é calculada pela fórmula (VOP (m/s) = D/T)

A VOP carótida-femoral constitui um método útil, seguro, reprodutível e não invasivo para avaliar a rigidez arterial (127). O aumento da VOP carótida-femoral tem demonstrado ser um preditor independente de eventos cardiovasculares na população em geral (27, 63), em idosos (103) e em indivíduos com hipertensão arterial, diabetes mellitus (24, 115, 128) e insuficiência renal avançada (129). Meta-análises recentes têm confirmado que as medidas de rigidez arterial, como a VOP, podem prever, de forma independente, eventos cardiovasculares adversos e mortalidade por todas as causas (25). Tem sido descritos riscos relativos de 2,26 para eventos cardiovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, revascularização miocárdica) e de 2,02 para mortalidade cardiovascular. Como esperado, o risco relativo se mostra maior nos pacientes com doença arterial

coronariana, doença renal e hipertensão em comparação com a população em geral. Um aumento na VOP aórtica de 1 m / s, ajustado por idade, sexo e fatores de risco, corresponde a uma aumento de 15% no risco para eventos adversos e morte. Um aumento na VOP da aorta de 1 desvio padrão está associado com um aumento do risco relativo de 47% para estes eventos (25).

Recentemente, a ressonância magnética (RNM) tem sido sugerida como uma outra modalidade não-invasiva para avaliar a complacência/rigidez arterial central (130). A distensibilidade do arco aórtico tal como avaliado por RNM demonstrou ser o marcador mais sensível de envelhecimento arterial em indivíduos <50 anos de idade, enquanto que a VOP do arco aórtico derivada da RNM foi mais sensível em indivíduos com mais de 50 anos de idade. Este estudo encontrou uma dramática diminuição da distensibilidade do arco aórtico em torno da terceira década de vida em indivíduos sem sinais de doença cardiovascular manifesta. Embora os autores relatem que a relação entre a idade e rigidez da aorta tenha sido linear, estes resultados sugerem que a ressonância magnética pode ser útil para a detecção precoce e subclínica doença vascular.

1.4 Conclusões

A doença cardiovascular atribuível ao envelhecimento continua a ser a principal causa de mortalidade nos países ocidentais, apesar de um número crescente de tratamentos eficazes e terapias preventivas. O aumento da rigidez arterial é uma manifestação direta do envelhecimento vascular precoce e é acompanhada por aumento da pressão aórtica central. Os dados atuais sugerem que o *Augmentation Index* e, principalmente, a VOP aórtica são os melhores métodos disponíveis para estimativas não invasivas de rigidez arterial. Além disso, os dados resultantes desses métodos tem demonstrado ser mais sensíveis que os derivados da análise de fatores de risco convencionais na previsão de desfechos cardiovasculares e, portanto, as medidas de rigidez vascular podem fornecer informações importantes para a estratificação de risco.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a relação entre a velocidade da onda de pulso (VOP) e as variáveis de risco cardiovascular (pressão arterial, índices antropométricos, variáveis metabólicas, inflamatórias e de função endotelial) numa população de indivíduos adultos jovens, acompanhada longitudinalmente.

2.2 Objetivos Específicos

1. Verificar a relação da pressão arterial e do índice de massa corporal obtidos na infância e adolescência com a VOP obtida na idade adulta jovem.
2. Buscar as possíveis associações das variações da pressão arterial e do índice de massa corpórea ao longo do tempo de seguimento com a VOP obtida na idade adulta jovem.
3. Avaliar o comportamento das variáveis de risco cardiovascular (pressão arterial, índices antropométricos, variáveis metabólicas, inflamatórias e de função endotelial) em indivíduos estratificados pelos tercis da velocidade da onda de pulso (VOP) obtidos na idade adulta jovem.
4. Buscar as possíveis correlações de variáveis de risco cardiovascular (pressão arterial, índices antropométricos, variáveis metabólicas, inflamatórias e de função endotelial) obtidas na infância e adolescência e na fase adulta jovem com a VOP numa população de indivíduos adultos jovens.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

3.1.1 Caracterização da amostra do estudo

O presente estudo faz parte do “Estudo do Rio de Janeiro” (35, 43-51), uma linha de pesquisa sobre pressão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos jovens e suas famílias, que vem sendo desenvolvido na Universidade do Estado do Rio de Janeiro, desde 1983. Divide-se em duas etapas: na primeira, foram avaliadas crianças entre 6 e 9 anos (1983-1986) em duas fases: escolar e domiciliar; na segunda, foram avaliadas crianças e adolescentes entre 10 e 15 anos (1987-2000), em 5 fases: escolar (1987/1988), domiciliar (1989/1991), hospitalar (1992/1995), familiar (1996/1999) e ambulatorial (2004-2010) (Figura 18).

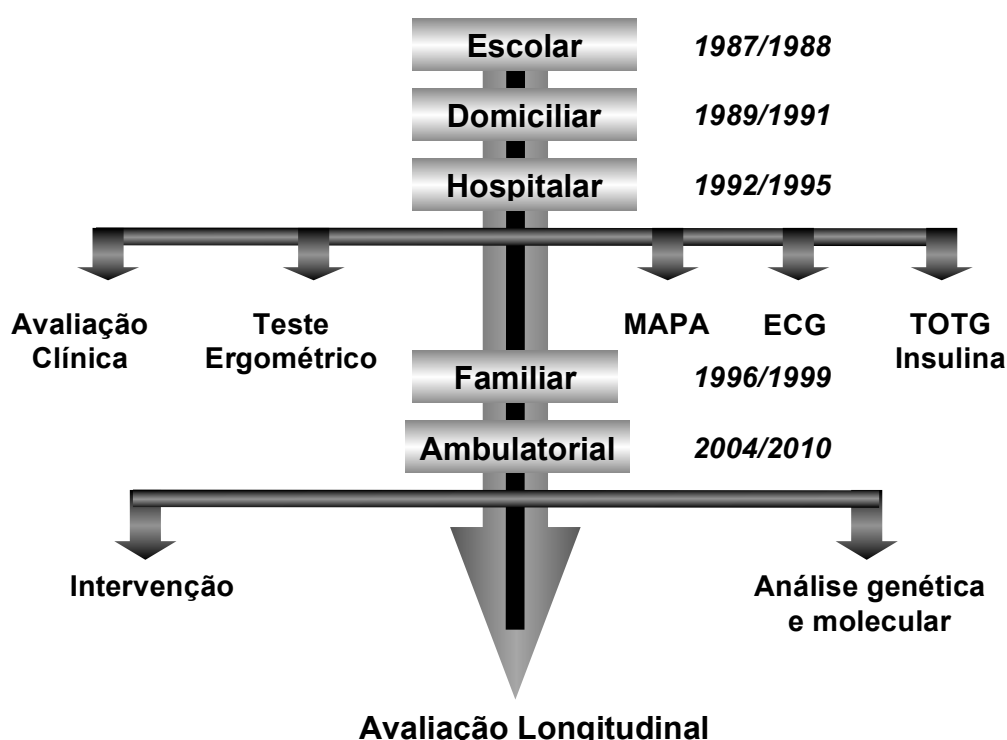


Figura 18 – Desenho da segunda etapa do Estudo do Rio de Janeiro

Para o presente estudo foi considerado o total de 385 indivíduos avaliados na Fase Familiar da segunda etapa do Estudo do Rio de Janeiro como população-alvo. A Figura 19 mostra a constituição final da amostra do estudo e as razões de perda de parte da população. Foram considerados os dados de 96 indivíduos (51 homens) nas Fases Escolar e Ambulatorial, respectivamente A1 e A2, da segunda etapa do Estudo do Rio de Janeiro. Em A1 os indivíduos estudados apresentavam-se entre 10 e 16 anos de idade, entre os anos de 1987 e 1988. Em A2 os indivíduos tinham de 26 a 35 anos de idade, entre os anos de 2004 e 2010. Trata-se de estudo com desenho longitudinal, do tipo coorte.

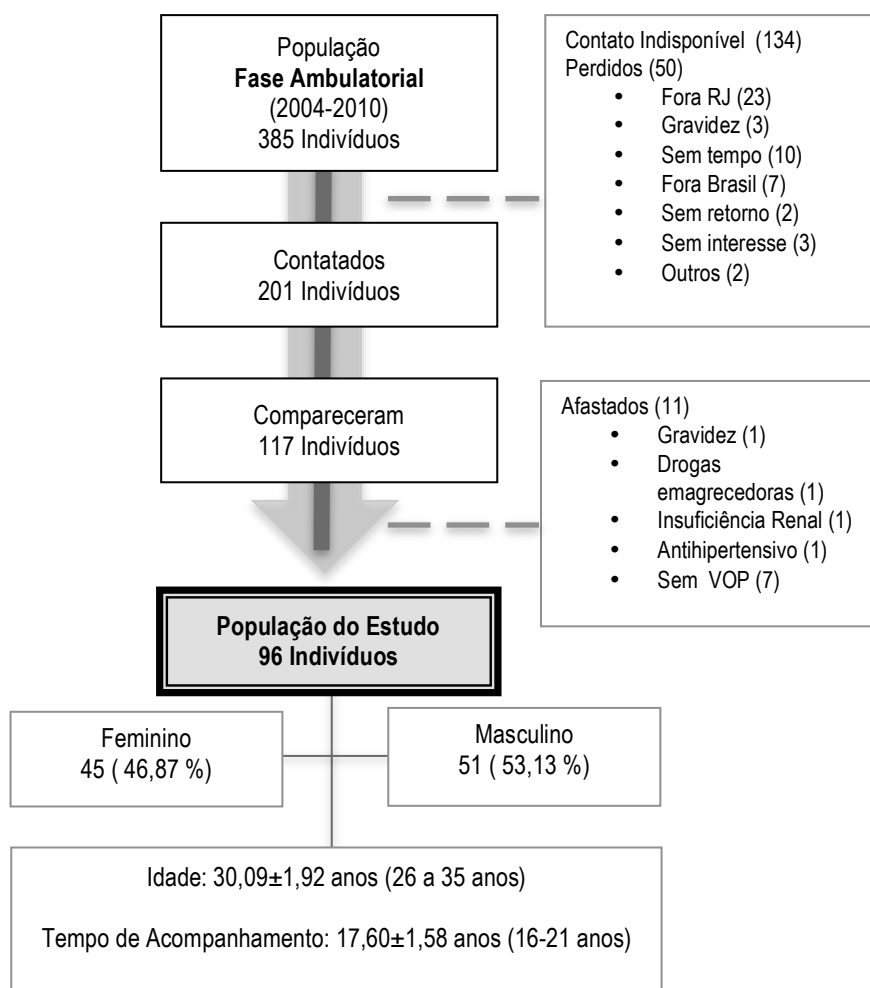


Figura 19 – Constituição da amostra populacional do estudo

Em A2 os indivíduos foram estratificados de acordo com o tercil da VOP segundo o sexo em três grupos: 1º tercil (grupo 1) constituído por indivíduos masculinos com VOP menor que 8,69 m/s e femininos com VOP menor que 7,66 m/s; 2º tercil (grupo 2) constituído por indivíduos masculinos com VOP igual ou maior que 8,69 m/s e menor que 9,65m/s e femininos com VOP igual ou maior que 7,66 m/s e menor que 8,31m/s; 3º tercil (grupo 3) constituído por indivíduos masculinos com VOP igual ou maior que 9,65 m/s e femininos com VOP igual ou maior que 8,31 m/s (tabela 2).

Tabela 2 – Valores correspondentes aos tercils da VOP segundo o sexo, e médias de idade

Variável		Total (n=96)	Tercil 1 (n=32)	Tercil 2 (n=32)	Tercil 3 (n=32)
VOP (m/s)	Homens	n=51	< 8,69	≥ 8,69 e <9,65	≥9,65
	Mulheres	n=45	< 7,66	≥ 7,66 e < 8,31	≥ 8,31
Idade (anos)	Média±DP (Variação)	30,09±1,92 (26-35)	30,72±1,78 (28-34)	29,47±1,56 (26-33)	30,09±2,22 (26-35)

VOP-velocidade da onda de pulso

3.2 Métodos

3.2.1 Variáveis obtidas em A1

As variáveis consideradas de A1 foram: idade, pressão arterial, peso, altura e calculado o IMC, obtidos na Fase Escolar da segunda etapa do Estudo do Rio de Janeiro e coletados do banco de dados do Estudo do Rio de Janeiro.

3.2.2 Variáveis obtidas em A2

O contato para a busca dos participantes do estudo foi feito através de carta endereçada e/ou contato telefônico onde foram explicados brevemente os propósitos do estudo. Uma vez agendada a visita, os indivíduos foram

encaminhados ao Ambulatório do Setor de Hipertensão do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), com chegada entre 7:00 e 8:00 horas para a realização das avaliações na sala de atendimento. (Figura 20)

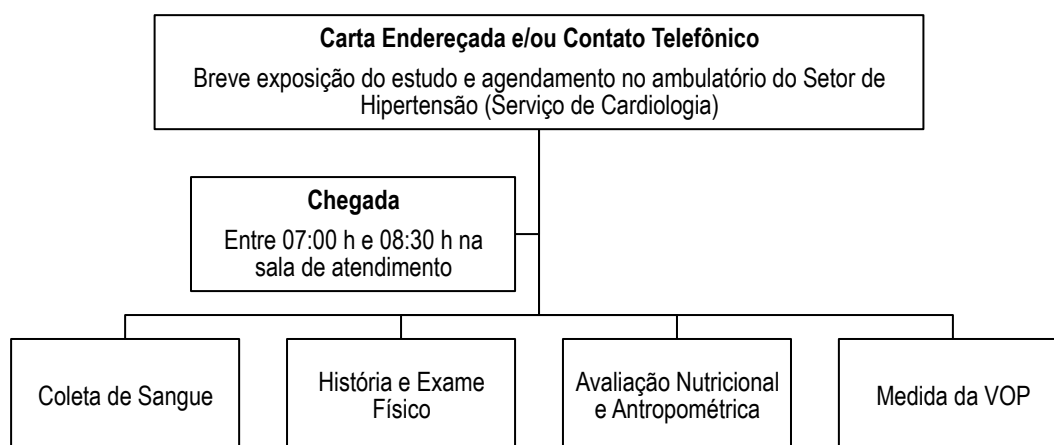


Figura 20 – Algoritmo do atendimento

Os indivíduos foram submetidos à avaliação clínica com anamnese e exame físico detalhados e obtenção das seguintes variáveis: pressão arterial, frequência cardíaca, circunferência abdominal, peso, altura e calculado o IMC. Após 12h de jejum foram dosados glicose, insulina, colesterol total, HDL colesterol e triglicerídeos e calculados LDL colesterol e o índice de resistência à insulina HOMA-IR (*homeostatic model assessment*). Foram, ainda, dosados leptina, adiponectina, Proteína-C Reativa ultrasensível (PCRus), e as moléculas de adesão celular E-selectina, de Adesão Celular Vascular (VCAM-1 - *Vascular Cell Adhesion Molecule 1*) e de Adesão Intercelular (ICAM-1 - *Intercellular Adhesion Molecule*).

Após o exame físico e a coleta de sangue foi obtida a velocidade da onda de pulso (VOP). A tabela 3 resume as variáveis obtidas em A2

O projeto do estudo sob o protocolo 2132-CEP/HUPE foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ e aprovado na data de 17 de setembro de 2008. (Anexo A)

Todos os indivíduos foram examinados no hospital após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. (Anexo B)

Tabela 3 – Dados obtidos no estudo

Avaliação Clínica	Identificação Anamnese
Exame físico	Pressão arterial Frequência cardíaca Peso e Altura (IMC) Circunferência Abdominal
Exames Laboratoriais	Glicose Lipídios Insulina (HOMA-IR) Leptina Adiponectina PCRus E-selectina VCAM-1 ICAM-1
Avaliação Vascular	Velocidade da onda de pulso

HOMA-IR-Modelo de Avaliação da Homeostase (*homeostatic model assessment*); PCRus-Proteína-C Reativa ultrasensível, VCAM-1-(*vascular cell adhesion molecule 1*); ICAM-1 (*Intercellular adhesion molecule 1*).

3.2.3 Metodologia

3.2.3.1 Avaliação nutricional e antropométrica

Foram consideradas as seguintes variáveis antropométricas em A1 e A2:

- **Peso:** a medida foi feita em balança do tipo plataforma da marca Filizolla, com capacidade de até 150Kg, precisão de 100g e valores expressos em quilogramas, com os indivíduos sem calçados e com roupas leves.
- **Altura:** a medida, com seus valores expressos em centímetros, foi realizada na mesma balança, sendo considerada a distância do ponto vértex à região plantar, com os indivíduos eretos e sem calçados.
- **Índice de Massa Corpórea (IMC):** a partir das medidas de peso e estatura foi calculado o IMC, medida expressa em Kg/m^2 , por meio do quociente:

$$\text{IMC (Kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altura (m)}^2} \quad (1)$$

Foi considerado como ponto de corte para caracterizar excesso de peso os valores entre 25 e 30 Kg/m² para sobrepeso e ≥ 30 Kg/m² para obesidade (131).

- Circunferência abdominal (CA): foi obtida apenas em A2 por meio de fita métrica inextensível, com precisão de 0,1cm, medida em cm, com o indivíduo avaliado na posição ortostática, paralelamente ao solo e abdome relaxado. A medida foi realizada, horizontalmente, com a fita firme sobre a pele e sem compressão dos tecidos no ponto médio entre a crista ilíaca e a borda inferior da última costela, de acordo com o procedimento descrito por Callaway (132). Foram definidos como valores aumentados a CA maior que 102 cm para homens e maior que 88 cm para mulheres (131).

3.2.3.2 Avaliação da pressão arterial

A pressão arterial foi medida sobre a artéria braquial sendo utilizado esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, manguitos de tamanho e largura apropriados, de acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia (133). O aparecimento do primeiro ruído dos sons de Korotkoff correspondeu à pressão sistólica, enquanto à pressão diastólica o desaparecimento dos mesmos (fase V de Korotkoff). Foram realizados dois registros da pressão arterial, com intervalos de 5 minutos entre cada medida, sendo o último deles utilizado para a análise. Os indivíduos foram considerados hipertensos quando os valores da pressão arterial fossem iguais ou maiores que 140x90 mmHg (133).

A pressão de pulso (PP) foi definida como a diferença entre a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) segundo a equação $PP = PAS - PAD$.

A pressão arterial média (PAM) foi definida pela equação que se segue, onde PAM corresponde à pressão arterial média, PAS à pressão arterial sistólica e PAD à pressão arterial diastólica:

$$PAM \text{ (mmHg)} = PAD + \left[\frac{PAS - PAD}{3} \right] \quad (2)$$

3.2.3.3 Avaliação laboratorial

Foi realizada em A2. As amostras de sangue venoso foram coletadas pela manhã, até às 8h30min, através de punção de veia periférica (cubital) do braço, sob condições-padrão e após um período de jejum igual ou superior a 12 horas. Todas as amostras foram acondicionadas em tubos a vácuo, siliconizados, sendo que as alíquotas destinadas à dosagem de glicose foram mantidas em tubos contendo fluoreto de sódio. Todas as amostras foram processadas num período máximo de 30 minutos e as dosagens realizadas em soro obtido após centrifugação a uma velocidade de 3.500 rotações por minuto, por cinco minutos. Parte do soro foi armazenada em freezer à temperatura de - 80 graus Celsius com o objetivo de mantê-lo viável por tempo prolongado. As análises bioquímicas das amostras foram realizadas, imediatamente após a coleta, no Laboratório Central do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

A equipe técnica responsável pela execução dos exames contou com a colaboração de um técnico-coletor e de técnicos de nível superior, ligados à linha de pesquisa.

A seguir, estão descritos os métodos das dosagens bioquímicas realizadas:

- Colesterol: Método colorimétrico enzimático CHOP/POP esterase/oxidase, com kit marca BI 3000 WINER, no aparelho KONELAB, com valor de referência < 200 mg/dl.
- HDL-Colesterol (HDL-c): Método colorimétrico sem precipitação, com kit BI 3000 WINER, no aparelho KONELAB, tendo como valor de referência 40 a 60 mg/dl.
- Triglicerídeos (TG): Método colorimétrico enzimático GPO/PAP oxidase com kit marca BI 3000 WINER, no aparelho KONELAB, com valor de referência até 150 mg/dl.
- LDL-Colesterol (LDL-c): Calculado pela equação de Friedewald, quando TG< 400mg/dl, onde TG/5 representa o colesterol ligado à VLDL ou VLDL-colesterol (VLDL-C) (134).

$$\text{LDL-c (mg/dl)} = \left[\text{Colesterol total} - \text{HDL-c} \right] - \left[\frac{\text{Triglicerídeos}}{5} \right] \quad (3)$$

Para o lipidograma foram considerados valores anormais os limites estabelecidos pelas IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias (134). Assim, para indivíduos acima de 20 anos, os valores anormais foram colesterol total ≥ 200 mg/dl; LDL-c ≥ 160 mg/dl; HDL-c ≤ 40 mg/dl para homens e ≤ 50 mg/dl para mulheres e TG ≥ 150 mg/dl.

- Glicose: Método colorimétrico enzimático GOD/PAP oxidase, com kit marca BI 3000 WINER, no aparelho KONELAB, com valor de referência de 70 a 110 mg/dl. Foi considerado valor normal, quando a glicemia se encontrava < 100 mg/dl, tolerância à glicose diminuída quando o valor era > 100 e < 126 e diabetes quando a glicemia era ≥ 126 mg/dl (135).
- Insulina: Método radioimunoensaio em soro, com kit marca Coat-A-Count, no aparelho Gamma-C12 – Marca Diagnostic Products Corporation, tendo como valor de referência 3 a 35 μ IU/ml.
- Leptina e adiponectina: Análises quantitativas por fluoroimunoensaio (Luminex xMAP; Luminex Corporation, 12212 Technology Blvd. Austin, TX 78727 US) com os kits CAT#HGT-68K-02 para leptina e CAT#HCVD1-67AK-03 para adiponectina.
- E-selectina, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1) e ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule 1): Análises quantitativas por fluoroimunoensaio (Luminex xMAP; Luminex Corporation, 12212 Technology Blvd. Austin, TX 78727 US) com o kit CAT # HCVD1-67AK-03
- Proteína C-Reativa Ultra Sensível (PCRus): Análises quantitativas por Turbidimetria (Látex de alta sensibilidade) por Analisador Automático A25 marca BioSystems com Kit BioSystems.

Para a determinação do índice de resistência à insulina HOMA-IR foi utilizado a equação proposta por Mathews em 1995 (136).

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{Insulina em jejum } (\mu\text{u/ml}) \times \text{Glicose em jejum (mmol/l)}}{22,5} \quad (4)$$

3.2.4 Síndrome Metabólica

A presença de síndrome metabólica (SMet) foi definida de acordo com a Tabela 4 (131, 135).

Tabela 4 – Critérios para diagnóstico de Síndrome Metabólica *

Fator de Risco	Definição
Circunferência abdominal Homens	>102cm
Circunferência abdominal Mulheres	>88cm
TG	≥150mg/dl
HDL-c ** Homens	<40mg/dl
HDL-c ** Mulheres	<50mg/dl
Pressão arterial **	≥130mmHg e/ou ≥85mmHg
Glicemia de jejum **	>100mg/dl ***

Modificado da I Diretriz Brasileira de Síndrome Metabólica.

*O diagnóstico é estabelecido quando 3 ou mais fatores estão presentes.

** O diagnóstico de DM, o uso de medicação anti-hipertensiva ou hipolipemiante preenchem os critérios específicos.

*** Segundo recomendação da Sociedade Brasileira de Diabetes (135)

TG-triglicerídeos; HDL-c-HDL colesterol.

3.2.5 Velocidade da Onda de Pulso (VOP)

Para o registro e análise da velocidade da onda de pulso (VOP) foi utilizado o sistema automático computadorizado Complior® (*Complior, Colson, Garger les Genosse, France - Createch Industrie*) (127). Para a determinação da velocidade da onda de pulso carótida-femoral (que expressa a VOP aórtica), na posição supina, foram colocados dois transdutores sensíveis à pressão TY-306-Fukuda (Fukuda, Tokyo, Japan) sobre a pele das partes mais proeminentes das artérias carótida comum direita e femoral direita sendo mensurado, pelo sistema, o intervalo de tempo entre o início da onda carotídea e o início da onda femoral, a uma velocidade de registro de 150 mm/s. A medida da distância entre os transdutores foi, então, usada para calcular a velocidade da onda de pulso aórtica, como a razão da distância entre os dois transdutores e o intervalo de tempo entre as duas ondas (127). (Figura 21) Foi considerada a média de 10 registros de cada indivíduo. Todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador.

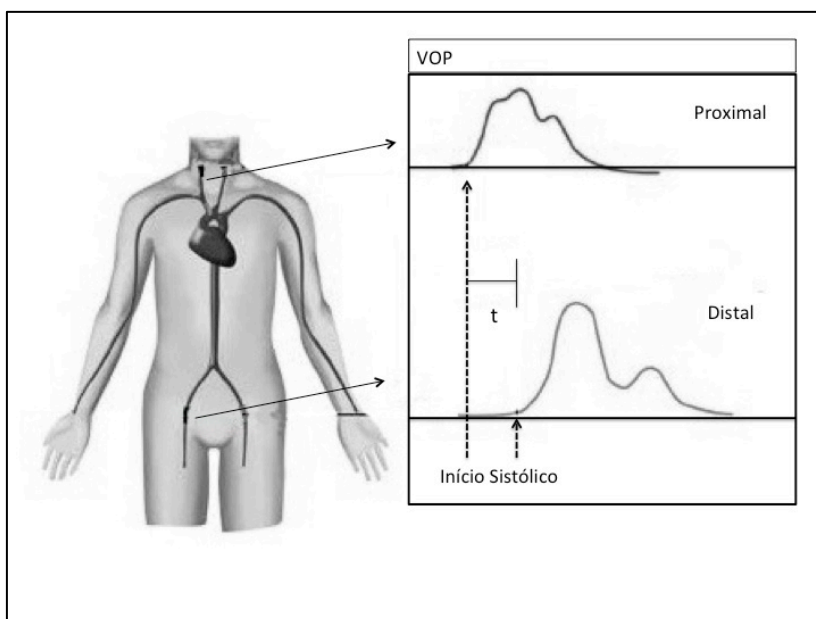


Figura 21 – Ilustração explicativa sobre a forma de aquisição da VOP

3.3 Tratamento Estatístico

Todos os dados obtidos foram analisados por computador IBM PC, através do programa estatístico SPSS for Windows, versão 8.0.0, de 1997. Em todos os testes utilizados, foi fixado em 0,05 ou 5% ($p < 0,05$) como nível de rejeição da hipótese de nulidade. Nas análises descritivas, a distribuição das variáveis categóricas foi expressa em valores absolutos e seus respectivos percentuais. Para as variáveis contínuas foram apresentadas medidas de tendência central, expressas como média \pm desvio padrão.

Foram utilizados os seguintes métodos estatísticos:

3.3.1 Análise de Variância (F)

Utilizado para a comparação das médias de variáveis de três ou mais amostras que apresentem distribuição normal e tenham homogeneidade das variâncias pelo teste de Levine.

3.3.2 Teste de Tukey

Usado na complementação da Análise de Variância para comparação das médias das variáveis 2 a 2, com intervalo de confiança fixado em 95%.

3.3.3 Teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (H)

Empregado para a comparação das médias de variáveis de três ou mais amostras que não apresentaram distribuição normal e que não apresentaram homogeneidade das variâncias.

3.3.4 Teste não-paramétrico de Múltiplas Comparações

Utilizado para a comparação das médias obtidas no teste de Kruskal Wallis, 2 a 2, das variáveis sem distribuição normal, com intervalo de confiança de 95%.

3.3.5 Teste do Chi-quadrado (χ^2)

Utilizado para a comparação das distribuições de frequência das variáveis categóricas de amostras independentes.

3.3.6 Teste de Correlação de Pearson

Utilizado para analisar a correlação entre variáveis contínuas.

3.3.7 Teste de Regressão Múltipla

Utilizado para análise de correlação entre três ou mais variáveis contínuas com distribuição normal. Este teste permitiu avaliar a influência que cada variável exerceu sobre o modelo final, sendo possível a determinação do significado estatístico para cada variável no modelo. Este foi complementado pela Análise de Variância, sendo estabelecido 95% como intervalo de confiança.

4 RESULTADOS

A tabela 5 apresenta as médias de idade, pressão arterial e IMC obtidos em A1 e pode-se observar que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a estas variáveis.

Tabela 5 – Médias de idade, variáveis pressóricas e IMC de A1 da população total do estudo de acordo com os tercils da VOP

Variável (unidade)		Total	Tercil 1	Tercil 2	Tercil 3	Teste Estatístico	p	2 x 2
Idade(anos)	Média±DP (Variação)	12,42±1,47 (10-16)	12,56±1,68 (10-16)	12,13±1,31 (10-15)	12,56±1,39 (10-15)	F=0,943	0,393	---
PAS (mmHg)	Média±DP	113,21±14,90	110,94±12,49	111,00±16,12	117,69±15,29	F=2,222	0,114	---
PAD (mmHg)	Média±DP	62,98±12,67	62,19±13,10	62,88±12,22	63,88±13,02	F=0,141	0,869	---
PAM (mmHg)	Média±DP	79,72±11,94	78,43±11,57	78,91±12,11	81,81±12,21	F=0,744	0,478	---
IMC (Kg/m ²)	Média±DP	20,29±3,38	20,09±2,92	20,16±3,33	20,62±3,90	F=0,229	0,796	---

PAS-pressão arterial sistólica; PAD-pressão arterial diastólica; PAM-pressão arterial média; IMC-índice de massa corporal

Foram também analisadas as variações da pressão arterial e do IMC entre as duas avaliações e, como pode ser observado na tabela 6, o grupo com o maior tercil de VOP apresentou as maiores médias de variação da PAD, PAM e IMC ao longo de 17,69±1,58 anos (16 a 21 anos).

Tabela 6 – Médias das variações de pressão arterial e IMC entre A1 e A2

Variável	Total (Média±DP)	Tercil 1 (Média±DP)	Tercil 2 (Média±DP)	Tercil 3 (Média±DP)	Teste Estatístico	p	2 x 2
Var PAS A1-2 (mmHg)	8,29±14,81	4,00±14,19	10,00±13,12	10,88±16,42	F=2,089	0,130	---
Var PAD A1-A2 (mmHg)	17,81±13,46	13,56±15,03	17,56±9,80	22,31±13,92	F=3,570	0,032	1=2, 2=3, 3>1
Var PAM A1-A2 (mmHg)	14,63±12,41	10,37±13,62	15,04±8,92	18,50±13,14	F=3,644	0,003	1=2, 2=3, 3>1
Var IMC A1-A2 (Kg/m ²)	5,90±4,13	4,94±3,77	5,22±3,73	7,55±4,46	F=4,090	0,020	1=2, 2=3, 3>1

Var PAS A1-A2-variação da pressão arterial sistólica entre as avaliações A1 e A2; Var PAD A1-A2-variação da pressão arterial diastólica entre as avaliações A1 e A2; Var PAM A1-A2-variação da pressão arterial média entre as avaliações A1 e A2; Var IMC A1-A2-variação do índice de massa corporal entre as avaliações A1 e A2

A tabela 7 apresenta a constituição dos grupos em relação à idade e sexo na avaliação atual (A2).

Tabela 7 – Médias de idade e distribuição por sexo em A2 da população total do estudo e de acordo com os tercis de VOP

Variável		Total	Tercil 1	Tercil 2	Tercil 3	Teste Estatístico	p	2 x 2
Idade(anos)	Média±DP (Variação)	30,09±1,92 (26-35)	30,72±1,78 (28-34)	29,47±1,56 (26-33)	30,09±2,22 (26-35)	F=3,553	0,033	1>2,3=1,3=2
	Sexo (n(%))					$\chi^2=0,000$	1,000	---
	Masc	51 (53,1)	17 (53,1)	17 (53,1)	17 (53,1)			
	Fem	45 (46,9)	15 (46,9)	15 (46,9)	15 (46,9)			

Os grupos apresentaram uma distribuição homogênea em relação ao sexo.

A população estudada era constituída em A1, por indivíduos com idades variando de 10 a 16 anos com média de 12,42±1,47 anos e não apresentava diferença estatisticamente significativa entre os grupos (tabela 5). Na avaliação atual, tinha entre 26 e 35 anos, com média de 30,09±1,92 anos. Neste momento, a comparação das médias de idade demonstrou que o grupo do 1º tercil da VOP apresentou maior média de idade que o grupo 2. Destaca-se que as médias de idade dos grupos apresentaram valores muito próximos.

A tabela 8 apresenta as características da população estudada, estratificada pelo tercil da VOP, em relação às variáveis de pressão arterial, de frequência cardíaca e distribuição de hipertensão arterial em A2.

Tabela 8 – Médias de pressão arterial, frequência cardíaca e distribuição da presença de hipertensão arterial em A2, de acordo com o tercil da VOP

Variável (unidade)		Tercil 1 n=32	Tercil 2 n=32	Tercil 3 n=32	Teste Estatístico	p	2 x 2
PAS (mmHg)	Média±DP	114,94±14,48	121,00±16,20	128,56±17,63	F=5,709	0,005	1=2, 2=3, 3>1
PAD (mmHg)	Média±DP	75,75±11,31	80,44±12,50	86,19±14,46	F=5,318	0,007	1=2, 2=3, 3>1
PAM (mmHg)	Média±DP	88,81±11,58	93,95±13,21	100,31±14,97	F=5,977	0,004	1=2, 2=3, 3>1
PP (mmHg)	Média±DP	39,19±9,73	40,56±8,81	42,38±9,20	F=0,954	0,389	---
FC (bpm)	Média±DP	69,19±7,80	72,84±11,59	72,94±10,78	F=1,409	0,250	---
HAS							
Não	n(%)	25 (78,1)	21 (65,6)	19 (59,4)	$\chi^2=2,668$	0,263	---
Sim	n(%)	07 (21,9)	11 (34,4)	13 (40,6)			

PAS-pressão arterial sistólica; PAD-pressão arterial diastólica; PP-pressão de pulso; PAM-pressão arterial média; FC-frequência cardíaca; HAS-hipertensão arterial sistêmica

Em A1 os grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação às médias de pressão arterial. Em A2, o grupo com maior tercil de VOP apresentou maiores médias de PAS, PAD, e PAM do que o grupo com menor tercil de VOP. O grupo de maior tercil da VOP apresentou também maior média de PP do

que os outros grupos, porém esta diferença não alcançou significado estatístico. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na comparação das médias de frequência cardíaca.

Em A2, ainda que o grupo de maior tercil da VOP tenha exibido maiores médias de PAS e PAD, a prevalência de hipertensão arterial entre os 3 grupos foi semelhante, sem diferença significativa entre eles.

O comportamento das variáveis antropométricas na avaliação atual, de acordo com o tercil da VOP, está descrito na tabela 9.

Tabela 9 – Médias das variáveis antropométricas e distribuição da presença de S/O e de CA aumentada em A2, de acordo com o tercil da VOP

Variável (unidade)		Tercil 1 n=32	Tercil 2 n=32	Tercil 3 n=32	Teste Estatístico	p	2 x 2
Peso (Kg)	Média±DP	72,88±18,71	74,50±18,71	80,58±18,40	F=1,522	0,224	---
Altura (cm)	Média±DP	169,91±11,12	170,30±9,42	169,61±8,93	F=0,039	0,962	----
IMC (Kg/m²)	Média±DP	25,03±4,89	25,38±4,31	28,17±6,84	F=3,179	0,046	1=2, 2<3, 3>1
CA (cm)	Média±DP	87,73±11,68	89,06±14,19	94,35±15,01	F=2,090	0,129	---
Cintura							
Normal	n(%)	23 (71,9)	21 (65,6)	17 (53,1)	$\chi^2=2,518$	0,284	---
Aumentada	n(%)	09 (28,1)	11 (34,4)	15 (46,9)			
S/O							
Não	n(%)	16 (50,0)	16 (50,0)	12 (37,5)	$\chi^2=1,343$	0,511	---
Sim	n(%)	16 (50,0)	16 (50,0)	20 (62,5)			

IMC-índice de massa corporal; CA-circunferência abdominal; S/O=Sobrepeso/Obesidade

Em A2 o grupo com maior tercil de VOP exibiu maior média de IMC que os outros dois grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação aos outros parâmetros antropométricos (peso, altura e circunferência abdominal). Também não foi observada diferença entre os grupos em relação à prevalência de circunferência abdominal elevada e à prevalência de sobrepeso/obesidade.

Como as variáveis metabólicas somente foram obtidas em A2, a análise das mesmas se refere a esta avaliação e estão descritas na tabela 10.

Tabela 10 – Médias das variáveis metabólicas e distribuição da presença de dislipidemia, DM/IG e de hiperinsulinemia de acordo com o tercil da VOP

Variável (unidade)		Tercil 1 n=32	Tercil 2 n=32	Tercil 3 n=32	Teste Estatístico	p	2 x 2
Glicose (mg/dl)	Média±DP	80,00±10,18	82,63±12,75	87,06±14,52	F=2,442	0,093	
Col-t (mg/dl)	Média±DP	180,23±36,26	181,03±36,66	189,65±34,02	F=0,666	0,516	
HDL-c (mg/dl)	Média±DP	50,34±16,03	50,50±14,37	46,32±14,65	F=0,708	0,496	
LDL-c (mg/dl)	Média±DP	112,27±31,53	112,27±31,95	120,75±32,75	F=0,628	0,536	
TG (mg/dl)	Média±DP	100,27±61,34	107,69±61,56	111,28±52,88	F=0,270	0,764	
Insulina (µU/ml)	Média±DP	12,26±7,46	9,19±8,00	16,73±14,67	F=4,119	0,019	1=2, 1=3, 3>2
HOMA-IR	Média±DP	2,49±1,54	1,93±1,89	3,82±4,01	F=4,013	0,021	1=2, 1=3, 3>2
Leptina (ng/ml)	Média±DP	13,27±12,79	17,99±18,51	19,84±18,18	F=1,316	0,273	
Adiponectina (ng/ml)	Média±DP	10,17±4,41	8,58±4,59	7,19±2,94	F=4,342	0,016	1=2, 2=3, 3<1
Col-t							
Normal	n(%)	22 (71,0)	22 (68,8)	21 (67,7)	$\chi^2=0,079$	0,961	
Alto	n(%)	09 (29,0)	10 (31,3)	10 (32,3)			
LDL-c							
Normal	n(%)	20 (69,0)	20 (69,0)	17 (65,4)	$\chi^2=0,106$	0,949	
Alto	n(%)	09 (31,0)	09 (31,0)	09 (34,6)			
HDL-c							
Normal	n(%)	23 (74,2)	22 (71,0)	19 (67,9)	$\chi^2=0,288$	0,866	
Baixo	n(%)	08 (25,8)	09 (29,0)	09 (32,1)			
TG							
Normal	n(%)	25 (80,6)	25 (80,6)	24 (80,0)	$\chi^2=0,005$	0,997	
Alto	n(%)	06 (19,4)	06 (19,4)	06 (20,0)			
DM/IG							
Não	n(%)	32 (100,0)	30 (93,8)	26 (81,3)	$\chi^2=7,636$	0,022	
Sim	n(%)	0 (0)	02 (06,3)	06 (18,8)			
Insulina							
Normal	n(%)	26 (81,3)	30 (93,8)	22 (68,8)	$\chi^2=6,564$	0,038	
Alta	n(%)	06 (18,8)	02 (06,3)	10 (31,3)			

Col-t-colesterol total; HDL-c-lipoproteína de alta densidade; LDL-c=lipoproteína de baixa densidade; TG=triglicérides; HOMA-IR-índice HOMA (*homeostatic model assessment*) de resistência à insulina; DM/IG-Diabetes Mellitus/Intolerância à glicose

O grupo de maior tercil de VOP apresentou maiores médias de insulina e do índice de resistência à insulina HOMA-IR. O mesmo grupo exibiu ainda menores valores de adiponectina quando comparado aos demais grupos. Já as médias de leptina não mostraram diferença significativa entre os grupos. O grupo de maior tercil da VOP teve maior prevalência de tolerância anormal à glicose, ainda que não tenha sido observada diferença estatisticamente significativa em relação às médias de glicemia de jejum entre os grupos, e maior prevalência de hiperinsulinemia. Maiores médias de colesterol total, LDL-c e TG e as menores médias de HDL-c foram

observadas no grupo de maior tercil da VOP, entretanto, sem alcançar significado estatístico. Também não foram observadas diferenças entre os grupos em relação à prevalência de alterações lipídicas.

A análise das variáveis inflamatórias e de função endotelial (tabela 11) demonstrou que o grupo de maior tercil de VOP apresentou maiores médias da molécula de adesão E-selectina quando comparado ao grupo de menor tercil da VOP. A análise do comportamento das outras moléculas de adesão, VCAM-1 e ICAM-1, não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos estudados. Não houve diferença significativa também entre as médias de PCRus, de acordo com os tercís de VOP.

Tabela 11 – Médias das variáveis inflamatórias e de função endotelial, de acordo com o tercil da VOP

Variável (unidade)	Tercil 1 n=32 (Média±DP)	Tercil 2 n=32 (Média±DP)	Tercil 3 n=32 (Média±DP)	Teste Estatístico	p	2 x 2
PCRus (mg/dl)	0,24±0,31	0,20±0,26	0,28±0,42	F=0,467	0,628	
E-selectina (pg/ml)	34,63±19,98	43,31±25,07	51,19±27,33	F=3,561	0,032	1=2, 2=3, 3>1
VCAM-1 (pg/ml)	1,055±0,351	1,086±0,224	1,012,±0,339	F=0,455	0,636	
ICAM-1 (ng/ml)	180,90±143,74	186,31±87,03	176,38±86,16	F=0,068	0,935	

PCRus-proteína C reativa ultrasensível; VCAM1-vascular cell adhesion molecule 1; ICAM-1-intercellular adhesion molecule 1

Foi observada uma tendência à maior prevalência de Síndrome Metabólica (34,4%) no grupo de maior tercil de VOP (figura 22) , contudo, não houve diferença estatisticamente significativa na comparação com os outros grupos.

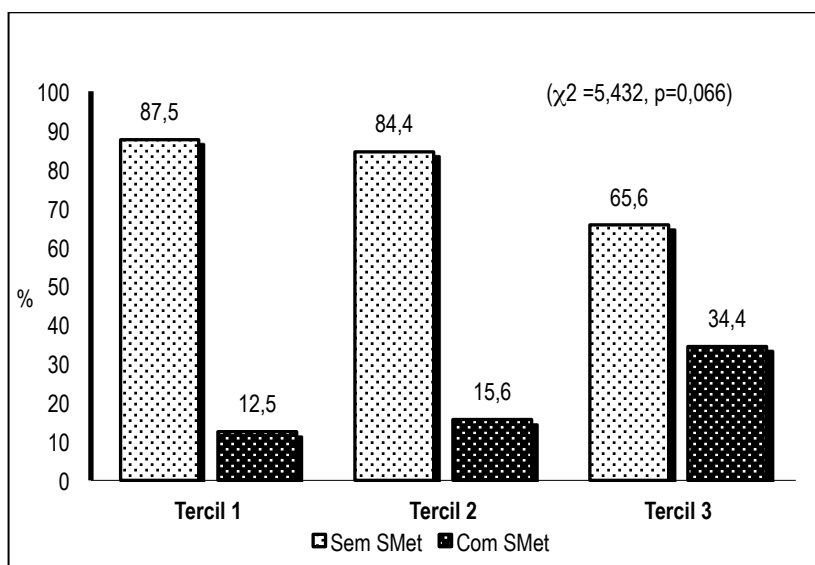


Figura 22 – Prevalência de Síndrome Metabólica (SMet) (%) entre os grupos segundo os tercis da VOP

Nas tabelas 12 a 17 estão descritas as correlações univariadas da VOP com as variáveis estudadas.

As variáveis pressóricas e o IMC de A1 não mostraram correlação com a VOP atual conforme descrito na tabela 12.

Tabela 12 – Correlações univariadas da VOP com variáveis de pressão arterial e IMC em A1

Variável	r	p
PAS	0,172	0,093
PAD	0,068	0,508
PAM	0,120	0,244
IMC	0,059	0,571

PAS-pressão arterial sistólica; PAD-pressão arterial diastólica; PAM-pressão arterial média; IMC-índice de massa corporal

Foram, ainda, analisadas as variáveis de variação da pressão arterial e do IMC ao longo do intervalo de tempo entre as duas avaliações e todas elas demonstraram correlação positiva e significativa com a VOP (tabela 13).

Tabela 13 - Correlações univariadas da VOP com as variações de pressão arterial e do IMC

Variável	r	p
Var PAS A1-A2	0,404	<0,001
Var PAD A1-A2	0,432	<0,001
Var PAM A1-A2	0,474	<0,001
Var IMC A1-A2	0,338	<0,001

Var PAS A1-A2-variação da pressão arterial sistólica entre as avaliações A1 e A2; Var PAD A1-A2-variação da pressão arterial diastólica entre as avaliações A1 e A2; Var PAM A1-A2-variação da pressão arterial média entre as avaliações A1 e A2; Var IMC A1-A2-variação do índice de massa corporal entre as avaliações A1 e A2

Em relação às variáveis pressóricas de A2, pode-se observar que as variáveis PAS, PAD, PP e PAM apresentaram correlação positiva e significativa com a VOP conforme descrito na tabela 14.

O IMC e a CA obtidas em A2 tiveram correlação com a VOP (tabela 15).

Tabela 14 – Correlações univariadas da VOP com idade, variáveis de pressão arterial e frequência cardíaca em A2

Variável	r	p
Idade	-0,028	0,786
PAS	0,505	<0,001
PAD	0,499	<0,001
PP	0,202	0,048
PAM	0,522	<0,001
FC	0,184	0,072

PAS-pressão arterial sistólica; PAD-pressão arterial diastólica; PP-pressão de pulso; PAM-pressão arterial média; FC-frequência cardíaca

Tabela 15 – Correlações univariadas da VOP com variáveis antropométricas de A2

Variável	r	p
IMC	0,286	0,005
CA	0,320	0,001

IMC-índice de massa corporal; CA-circunferência abdominal

Em relação às variáveis metabólicas houve correlação positiva e significativa da VOP apenas com a LDL-C e correlação negativa e significativa com as variáveis HDL-c e adiponectina (tabela 16).

Tabela 16 – Correlações univariadas da VOP com variáveis metabólicas

Variável	r	p
Glicose	0,197	0,058
Col-T	0,088	0,399
HDL-c	-0,393	<0,001
LDL-c	0,216	0,049
TG	0,106	0,326
log Insulina	0,124	0,229
HOMA-IR	0,183	0,079
Leptina	-0,094	0,361
Adiponectina	-0,351	<0,001

Col-t=colesterol total; HDL-c=lipoproteína de alta densidade; LDL-c=lipoproteína de baixa densidade;TG=triglicerídeos

Em relação às variáveis inflamatórias e de função endotelial (tabela 17) apenas a E-selectina mostrou correlação positiva e significativa com a VOP.

Tabela 17 – Correlações univariadas da VOP com variáveis de inflamação e de função endotelial

Variável	r	p
PCRus	0,040	0,696
E-selectina	0,377	<0,001
VCAM-1	0,035	0,735
ICAM-1	0,052	0,615

PCRus-proteína C reativa ultrasensível; VCAM1-vascular cell adhesion molecule 1; ICAM-1-intercellular adhesion molecule 1

Para a realização da análise multivariada, utilizou-se como variável independente a VOP e como variáveis dependentes e de ajuste idade, sexo, IMC e PAM. Em seguida, todas as demais variáveis metabólicas que tiveram significado estatístico na análise univariada foram acrescentadas ao modelo com o objetivo de se avaliar a sua relevância estatística, quer seja de forma isolada, bem como no modelo final.

Conforme pode ser observado na Tabela 18, nenhuma variável metabólica manteve seu significado estatístico de forma isolada e em todos os modelos estatísticos avaliados, apenas o sexo masculino e a PAM mantiveram-se significativos de forma independente.

Tabela 18 – Análise multivariada. VOP ajustada por idade, sexo, IMC e PAM

Variável	CP	p
Modelo 1 (R ² =0,420 p<0,001)		
HDLc	-0,090	0,386
Idade	-0,130	0,133
Sexo	-0,380	0,001
IMC	0,084	0,456
PAM	0,346	0,003
Modelo 2 (R ² =0,427 p<0,001)		
LDLc	-0,072	0,463
Idade	-0,182	0,041
Sexo	-0,447	<0,001
IMC	0,145	0,228
PAM	0,348	0,003
Modelo 3 (R ² =0,434 p<0,001)		
Adiponectina	-0,108	0,236
Idade	-0,077	0,356
Sexo	-0,350	<0,001
IMC	0,014	0,896
PAM	0,436	<0,001
Modelo 4 (R ² =0,429 p<0,001)		
E-selectina	0,099	0,291
Idade	-0,097	0,235
Sexo	-0,370	<0,001
IMC	0,018	0,871
PAM	0,415	<0,001

HDL-c-lipoproteína de alta densidade; LDL-c-lipoproteína de baixa densidade; IMC: índice de massa corporal; PAM: pressão arterial média; CP-coeficiente parcial de correlação

5 DISCUSSÃO

O presente estudo integra o “Estudo do Rio de Janeiro” (35, 43-51), uma linha de pesquisa sobre pressão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos jovens e suas famílias, que vem sendo desenvolvida na UERJ, desde 1983. Trata-se de um estudo observacional e longitudinal, que depende da colaboração voluntária de indivíduos sãos, incorporados ao estudo através das suas escolas, sendo portanto uma população não hospitalar.

A população do presente estudo está inserida neste acompanhamento longitudinal, caracterizada pela avaliação do mesmo indivíduo em vários momentos ao longo do tempo, desde a infância e adolescência até a idade adulta jovem. Este tipo da abordagem permitiu a caracterização mais apurada desta população sobre os fatores de risco cardiovascular, e trouxe informações originais a partir do acompanhamento de jovens por um longo período de tempo. Por outro lado, há grande dificuldade na localização dos indivíduos oriundos da população do estudo, o que tem limitado o número dos jovens avaliados.

Os resultados aqui apresentados fazem parte da fase ambulatorial do Estudo do Rio de Janeiro e na presente análise, foram avaliados 96 indivíduos de ambos os sexos, acompanhados desde a infância, com várias avaliações ao longo do tempo, submetidos a uma avaliação transversal com o objetivo de observar a relação de algumas variáveis de risco cardiovascular com a Velocidade da Onda de Pulso (VOP).

O presente estudo permitiu demonstrar a associação da VOP com um pior perfil cardiovascular, traduzido por maior pressão arterial (PA), maior índice de massa corporal (IMC), maiores médias de insulina, de E-selectina e do índice HOMA-IR, menor média de adiponectina plasmática, maiores prevalências de diabetes melitus / intolerância à glicose (DM/IG) e de hiperinsulinemia em indivíduos adultos jovens com maior tercil de VOP.

A idade e a pressão arterial são considerados os maiores determinantes da VOP (22, 127, 137). O aumento da VOP com a idade é tanto mais pronunciado quanto maiores os níveis de PA. Embora esta relação seja conhecida há quase um século, resultados recentes mostram que o aumento na VOP com a PA não é simplesmente atribuível ao aumento da pressão arterial com a idade.

Diversos estudos vêm demonstrando ser a VOP não apenas um marcador de lesão vascular consequente à hipertensão arterial (HA) mas também um preditor do próprio desenvolvimento da hipertensão. Najjar e cols (138) demonstraram que a VOP foi um determinante independente de elevação da pressão arterial sistólica (PAS) ao longo do tempo em uma população voluntária de indivíduos saudáveis (53 ± 17 anos), e um fator de risco independente para HA entre indivíduos normotensos acompanhados por mais de 4 anos. Dois outros estudos prévios identificaram que índices de enrijecimento arterial central poderiam prever o desenvolvimento futuro de HA em grupo não hospitalar de indivíduos normotensos. Liao e cols (139) demonstraram que em indivíduos normotensos de meia idade (45-64 anos) participantes do *ARIC Study*, índices de elasticidade arterial carotídea foram preditores independentes de desenvolvimento futuro de HA ao longo de um acompanhamento médio de seis anos. Dernellis e Panaretou (140) demonstraram que índices ecocardiográficos de enrijecimento arterial aórtico foram marcadores independentes de desenvolvimento de HA em indivíduos normotensos de uma larga faixa etária (35 a 94 anos) acompanhados por quatro anos. Dessa forma, estes estudos apresentam um conjunto de fortes evidências que o enrijecimento arterial precede e predispõe ao aumento longitudinal da PAS e ao desenvolvimento de HA. Em outras palavras, o enrijecimento arterial não é simplesmente uma resposta adaptativa dos vasos sanguíneos a pressões de distensão. Quando o enrijecimento é acelerado demonstra ser um mecanismo fisiopatológico subjacente que colabora para o aumento da pressão arterial. Portanto, torna-se claro que enrijecimento arterial e PA elevada possuem uma relação de causalidade mútua que é influenciada pelo perfil da população sob estudo e pela interação de diversos outros fatores de risco cardiovascular (141).

O aumento da rigidez vascular com a idade ocorre de forma gradual e contínua a uma taxa aproximada de 10 a 15 % durante um período de 10 anos (142). Algumas considerações devem ser feitas em relação à interpretação das médias de idade dos grupos do presente estudo. As médias de idade dos grupos foram diferentes em A2, mas não em A1, traduzindo diferentes intervalos de tempo entre as duas avaliações, individualmente. Mais ainda, a faixa etária da população estudada, de 26 a 35 anos, foi muito estreita. Estas considerações reforçam a pequena relevância da idade no contexto da população estudada, que não representou fator importante no determinismo da VOP, nem mostrou influência sobre

os demais achados do estudo.

Já de há muito se discute a relação entre idade, pressão arterial e o efeito que ambas exercem sobre o stress mecânico vascular. A hiperplasia e a hipertrofia da musculatura lisa e a síntese de colágeno comprometem cronicamente a integridade anatômica vascular e determinam progressão do enrijecimento vascular (143). Portanto, acredita-se que o enrijecimento vascular relacionado à idade seja acelerado pelas elevações crônicas da pressão arterial causadas pelas alterações estruturais e funcionais nas paredes das artérias elásticas centrais e, por sua vez, que o enrijecimento arterial promova, em parte, as alterações sobre a pressão arterial sistólica e diastólica relacionadas à idade, particularmente em indivíduos mais idosos (138). Em indivíduos mais jovens essa relação muitas vezes se mostra atenuada, já que o processo de adaptação anatômica vascular, e o enrijecimento arterial dele decorrente, obviamente ainda não tomaram a mesma dimensão em comparação com os indivíduos mais idosos (137).

No presente estudo, a VOP mostrou forte relação com a pressão arterial, traduzida por maiores médias da pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) e pressão arterial média (PAM) em A2 e maiores variações da PAD e PAM entre A1 e A2 no grupo com maior tercil de VOP, além de correlações significativas da PAM com a VOP, mesmo após ajuste para idade, sexo e IMC. Entretanto, não houve correlação da VOP com as variáveis pressóricas de A1.

Merece menção a relação ente a variação de pressão ao longo do tempo e a sua forma de interação com os índices de rigidez vascular.

Poucos estudos se dedicaram a demonstrar a relação longitudinal entre pressão arterial ou hipertensão arterial e rigidez vascular avaliada pela VOP. No Estudo de Framingham, o aumento longitudinal da PP, uma medida indireta de enrijecimento arterial foi maior em indivíduos com valores elevados da PAS ao início do estudo (66). No Estudo de Bogalusa a carga cumulativa da PAS avaliada desde a infância, e ao longo de um acompanhamento médio de 26,5 anos, foi um marcador independente da VOP braquial-tibial avaliada nos adultos jovens (média de 36 anos) (34). Uma análise prévia da população do ERJ (35) demonstrou relação entre a VOP de adultos jovens (média de 25,4 anos) com variáveis de pressão arterial obtidas 13 anos antes.

Os resultados do presente estudo mostram melhor associação da variável de rigidez arterial com medidas da PA obtidas no mesmo momento do registro da VOP,

embora seja relevante que o maior ganho de PAD e PAM ao longo de 17,69 anos de acompanhamento, desde a infância e adolescência, também mostre associação significativa com a VOP obtida na fase adulta jovem.

De fato, a rigidez arterial traduz o comprometimento real da estrutura vascular. O impacto das variáveis de risco cardiovascular nesta faixa etária ocorre de forma intermitente pois o comportamento alterado das variáveis de risco na infância e adolescência em geral não é sustentado, e não há alterações estruturais da parede arterial como no idoso. Assim, a medida da rigidez arterial, representada no presente estudo pela VOP, expressa os efeitos cumulativos ao longo do tempo dos fatores de risco cardiovascular, mesmo aqueles não identificados no momento da aquisição dos dados (18).

Em relação aos índices antropométricos, no presente estudo, o grupo com maior tercil de VOP apresentou maiores médias de IMC em A2 e a VOP mostrou-se associada ao IMC e CA, em análise univariada.

Zebekakis e cols (144) demonstraram numa população de 1306 indivíduos (média de 43,9 anos; 50,5% mulheres) que em mulheres a partir da meia idade, a VOP aumenta proporcionalmente com o IMC. Kim e cols (33) demonstraram num grupo de 79 adolescentes de ambos os sexos (média de 15,4 anos) que os indivíduos situados no percentil 95 ou maior de IMC apresentaram maior VOP tornozelo-braquial. A VOP apresentou correlação linear com o IMC e com o peso.

Entretanto, alguns estudos não conseguiram demonstrar relação dos índices antropométricos com a VOP. Em 521 participantes saudáveis do Estudo de Framingham, com idade média de 56,6 anos (63,9% mulheres), o IMC não teve relação com a VOP carótida-femoral nem carótida-braquial (101). Este também foi o caso em 2431 homens japoneses (35-54 anos) (145) e em uma população de 524 indivíduos alemães de ambos os sexos (27-30 anos) (146). Entretanto, deve ser assinalado que os investigadores do estudo de Framingham excluíram da análise os indivíduos obesos ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) e que as médias do IMC dos indivíduos japoneses (145) e alemães (146) eram de apenas 23,4 e 24,5 Kg/m^2 , respectivamente.

Outros estudos investigaram a relação entre o excesso de peso e as características das grandes artérias, controlando a interferência causada pela idade e outros fatores de risco cardiovascular. Wildman e cols (147) relataram associação positiva entre VOP e vários índices antropométricos (peso, IMC, relação

cintura/quadril) numa população de 363 adultos de uma ampla faixa etária (20 - 77 anos), independente da idade, sexo, raça e pressão sistólica.

Outro ponto de destaque é a relação entre a variação dos índices antropométricos ao longo do tempo e a sua forma de interação com os índices de rigidez vascular

Entre os estudos em adultos jovens, o publicado por Ferreira e cols (148) se destaca, pois integra conclusões de análise transversal e de análise prospectiva. Os autores demonstraram, em uma análise transversal de 336 indivíduos com 36 anos e também em um estudo prospectivo de uma subpopulação do mesmo estudo constituída de 159 indivíduos acompanhados por mais de 20 anos, desde a adolescência, que a rigidez de grandes artérias se associou a índices de adiposidade e a um padrão de distribuição central de tecido adiposo

Já foi demonstrado em humanos que o ganho de peso leva à expansão do volume extracelular e aumenta o débito cardíaco e do fluxo sanguíneo regional para os tecidos adiposo e não adiposo (149). Os mecanismos responsáveis pelo aumento do fluxo sanguíneo regional continuam a ser elucidados, mas deve envolver todo o sistema metabólico, maior taxa de acúmulo local de metabólitos vasoativos e o crescimento de órgãos e tecidos, que têm de sustentar uma massa corporal maior, com maiores necessidades metabólicas. Estas características hemodinâmicas associadas com forças mecânicas vasculares, pressão arterial aumentada e vários mecanismos nervosos e hormonais podem explicar a associação inversa entre a distensibilidade arterial e obesidade, que, a longo prazo podem levar a adaptações estruturais nas artérias (144).

Os dados do presente estudo puderam demonstrar que nessa população de indivíduos adultos jovens, o aumento do IMC entre as avaliações se associou com maior VOP e esse achado, provavelmente, representa o efeito cumulativo do ganho de peso, ao longo do tempo, sobre os grandes vasos arteriais. Deve ser observado que não houve associação com o IMC da avaliação inicial (A1). Esse comportamento já foi observado em outros estudos. Para demonstrar a relação entre mudanças longitudinais da rigidez arterial, avaliada pela VOP carótida-femoral, com mudanças no peso, IMC e circunferência abdominal Wildman e cols (150) acompanharam a evolução de um grupo de 152 indivíduos com idades entre 20 e 40 anos por cerca de 2 anos e demonstraram forte associação entre ganho de peso e progressão da rigidez arterial. Deve ser ressaltado que, neste mesmo estudo, a

associação entre perda de peso e regressão da rigidez arterial também foi demonstrada. Mitchell e cols (151) também demonstraram que a prevalência de rigidez arterial anormal (avaliada pela VOP carótida-femoral) aumenta progressivamente com a idade, sobretudo na presença de obesidade e diabetes mellitus.

Estas observações fornecem suporte ao conceito emergente de que a adiposidade determinada pelo ganho de peso durante a idade adulta contribui significativamente para as mudanças adversas na função e estrutura cardiovascular que fornecem o substrato essencial para a DCV associada à idade. Ou seja, o avanço da idade e a adiposidade crescente, provavelmente amplificadas por outros fatores de risco, formam uma parceria perigosa que acelera o desenvolvimento e a expressão clínica de uma variedade de desordens cardiovasculares. O efeito da adiposidade na rigidez arterial pode começar durante a infância, aumentando assim a duração da exposição a esse estímulo e causando maior risco de doença cardiovascular em idades precoces na vida adulta (152).

O ganho de peso pode atuar através de diversos mecanismos para exercer os efeitos agudos e crônicos na vasculatura. A insulina é um potente vasodilatador, e o estado insulino-resistente, que normalmente acompanha a obesidade, prejudica o efeito vasodilatador da insulina que relaciona o estado de resistência à insulina e da obesidade com disfunção endotelial. Os níveis mais elevados de insulina circulante podem, também, estar associados a efeitos vasculares, tais como a proliferação de células musculares lisas e aumento na produção de colágeno. Outros fatores além da insulina podem também atuar. A obesidade está associada com a presença de inflamação. A angiotensina II liberada a partir de adipócitos pode ser um outro mecanismo associado de dano vascular. Níveis mais elevados de angiotensina II causam aumento da retenção de sódio, resultando em aumentos na volemia e mudanças na tensão de cisalhamento, ambos os quais podem produzir alterações vasculares. Além disso, existe relação entre obesidade e maiores diâmetros arteriais e espessamento da parede, o que pode predispor as artérias de indivíduos obesos ao enrijecimento arterial acelerado (150).

O grupo com maior tercil de VOP apresentou maior prevalência de indivíduos com IG/DM, apesar de não haver diferença significativa na comparação das médias de glicose entre os grupos. Há que se ressaltar que o grupo com o maior tercil da

VOP apresentou, ainda, maiores médias de insulina e de HOMA-IR, além de maior prevalência de hiperinsulinemia.

Diferentes autores têm relatado que a VOP é maior em indivíduos diabéticos (38), com glicemia de jejum alterada (> 100 mg/dl) (153) e com intolerância à glicose (24, 154), independentemente do nível da pressão arterial e da idade do paciente (155).

Cruckshank e cols (24) demonstraram resultados que atribuem à VOP potente valor preditivo de mortalidade em um grupo de indivíduos com resultados anormais ao teste de tolerância à glicose, com ou sem diabetes mellitus sobreposta. Não foi demonstrada nenhuma associação entre o enrijecimento arterial com níveis normais de glicemia de jejum até o momento (156).

A rigidez arterial aumentada pode ser um importante elo de ligação entre o diabetes e o risco cardiovascular aumentado, como frequentemente ocorre nessa condição (104). A elasticidade arterial reduzida pode ser consequência da ação direta da hiperglicemia e/ou hiperinsulinemia, ou pode ser consequência da ação dos produtos finais da glicação avançada sobre as proteínas da matriz dos grandes vasos arteriais com consequente aumento da produção de fibras colágeno (38, 157, 158).

O papel da resistência à insulina na patogênese da arteriosclerose prematura pode ser uma característica precoce importante da doença subclínica (154). Já foi reportado que a elevação da VOP em indivíduos com DM latente, assintomáticos, é um importante achado na patogênese da resistência à insulina. O enrijecimento arterial e suas consequências vasculares claramente se desenvolvem bem antes que a DM diagnosticada de forma convencional esteja manifesta (104). Esse conceito foi renovado após a publicação de importantes ensaios clínicos que tiveram como objetivo avaliar o impacto da terapia agressiva para a redução da glicose sobre a prevenção de eventos cardiovasculares e que mostraram que esta estratégia não se acompanhou de maior redução de desfechos cardiovasculares (159, 160). O paradoxo de que os níveis de glicose no sangue estão fortemente associados com o risco de doença cardiovascular, mas que o controle glicêmico rigoroso não acrescenta capacidade de prevenção de doença cardiovascular além daquela que é obtida com o controle convencional tem como possível explicação a resistência à insulina ou a hiperinsulinemia que, reconhecidamente, podem prever aumento do risco cardiovascular em grandes estudos de base populacional (161).

A resistência à insulina geralmente precede o desenvolvimento de diabetes tipo 2 e é geralmente acompanhada por um grupo de fatores de risco característicos da síndrome metabólica. Estudo realizado em seres humanos sugeriu que a rigidez aumentada pode ser ainda uma outra característica de resistência à insulina (162). A insulina, em concentrações fisiológicas, tem efeitos agudos vasodilatadores que levam ao aumento da distensibilidade arterial; no entanto, estes efeitos benéficos estão embotados em estados insulino-resistentes tais como a obesidade, a síndrome metabólica e diabetes tipo 1 e tipo 2, e estão intimamente relacionados com a absorção da glicose corporal total (162). Os efeitos crônicos da resistência à insulina na rigidez arterial também foram examinados por Giltay e cols em indivíduos saudáveis e foi observada uma associação positiva entre a captação de glicose mediada pela insulina e a distensibilidade arterial, embora este efeito tenha sido limitado à artéria femoral e mais pronunciado em mulheres (163). Em um grande estudo de base populacional, as concentrações de insulina foram associadas com a rigidez da artéria carótida e esta associação também foi mais forte em mulheres que em homens (164). Também em pacientes diabéticos, associações inversas foram observadas entre a sensibilidade à insulina medida pelo clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico e a rigidez arterial nas artérias carótida (165, 166) e femoral (166).

Estudos bem conduzidos demonstraram efeitos aditivos adversos da resistência à insulina sobre a rigidez arterial no contexto da hipertensão arterial, mesmo após ajuste para níveis médios de pressão arterial (167, 168). Notadamente, num importante estudo longitudinal que abordou os efeitos individuais e combinados da pressão arterial e níveis elevados de glicose na progressão da rigidez arterial numa população de indivíduos adultos (média de 43 anos), a taxa estimada de progressão da rigidez arterial foi maior em indivíduos com ambas as anormalidades do que naqueles com qualquer anormalidade isolada (169). Mais importante ainda, a persistência de ambas as anormalidades sinergicamente acelerou a taxa de progressão do comprometimento vascular de tal forma que a rigidez arterial se apresentou três vezes maior do que naqueles que persistiram com níveis elevados de pressão sanguínea ou glicose isoladamente. Portanto, a resistência à insulina contribui para aumentar a rigidez arterial de forma independente da pressão sanguínea em indivíduos diabéticos do tipo 2 e também em indivíduos aparentemente saudáveis (104). Estudo posterior demonstrou que o aumento da rigidez arterial se mostrou proporcional ao grau da resistência à insulina

independente da idade, do grau da obesidade, dos níveis séricos dos lipídios e também da pressão arterial (170).

O mecanismo pelo qual a resistência à insulina compromete a elasticidade arterial ainda não está esclarecido totalmente, mas a hiperinsulinemia pode aumentar o tônus simpático, promover reabsorção de sódio, ativar o sistema RAA e promover reação inflamatória vascular e sistêmica. Deste achado, a inflamação sistêmica poderia ser um dos fatores que liga a rigidez arterial à resistência à insulina (168, 170, 171).

Nesta mesma direção, o presente estudo demonstrou a relação inversa entre os níveis de adiponectina e a rigidez arterial avaliada pela VOP, com médias significativamente menores de adiponectina observadas no grupo do terceiro tercil de VOP. Estes achados são consistentes com os resultados de Mahmud (172) que mostraram uma significativa relação inversa entre níveis plasmáticos de adiponectina e VOP em indivíduos hipertensos (média de 47 anos).

A descoberta e o estudo das adipocitocinas como a leptina e a adiponectina vêm contribuindo para a compreensão do papel do tecido adiposo na homeostase metabólica. Essas moléculas podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento da resistência à insulina e suas consequências. As concentrações séricas de leptina têm se associado com fatores de risco CV, hipertensão e dislipidemia. A adiponectina é uma importante adipocina moduladora da resistência à insulina com propriedades anti-inflamatórias e antiaterogênicas (55). Baixas concentrações de adiponectina estão associadas com a presença de fatores de risco cardiovascular (56).

Recentemente, alguns estudos avaliaram as relações das adipocitocinas com a VOP e outros fatores de risco cardiovascular. Windham e cols (57), estudando a relação da obesidade com as adipocitocinas em indivíduos com idade média de 67 anos, demonstraram que a leptina esteve envolvida na relação entre obesidade abdominal e rigidez arterial e que havia correlação independente da leptina, adiponectina e resistina com a VOP. Gauthier e cols (56) observaram uma relação positiva entre VOP e a relação leptina/adiponectina ajustada para sexo e idade.

No estudo de Mahmud e cols não foi possível estabelecer o mecanismo pelo qual a hipoadiponectinemia se relacionou à elevação da VOP mas os autores sugeriram que a relação poderia ser atribuída, possivelmente, a fatores metabólicos e vasoativos não mensurados, como os inflamatórios. Além disso foi demonstrado

uma relação negativa entre adiponectina e glicose plasmática sugerindo que a resistência à insulina, que reconhecidamente eleva a VOP, pudesse ser um dos mecanismos (172).

Murakami e cols (173) demonstraram que níveis de adiponectina estiveram significativamente correlacionados com a VOP em indivíduos do sexo masculino menores de 70 anos de idade. No entanto, a análise de regressão múltipla revelou que a adiponectina mostrou apenas uma ligeira tendência para atuar como um determinante da VOP quando o índice HOMA foi adicionado à análise. Dessa forma, os resultados indicaram que a adiponectina pudesse estar envolvida no processo de comprometimento vascular diretamente ou indiretamente, através da resistência à insulina. Em ambas as formas, a hipoadiponectinemia esteve envolvida na fisiopatologia do envolvimento vascular.

Os resultados do presente estudo contribuem para indicar a participação da associação de fatores metabólicos com rigidez arterial, na medida em que o grupo com o maior tercil da VOP apresentou concomitantemente maiores médias de insulina, de HOMA-IR e menores médias de adiponectina. A adiponectina ainda mostrou correlação inversa significativa com a VOP.

No presente estudo não houve diferença entre os grupos em relação às variáveis lipídicas, nem em relação às médias nem em relação às prevalências das possíveis alterações; entretanto, a VOP apresentou correlação significativa com o LDL-c e HDL-c. Estas variáveis lipídicas frequentemente coexistem como parte de um pior perfil metabólico em adultos jovens (174, 175) e estão associadas com o comprometimento da estrutura e função arteriais (59, 176-178).

As evidências da correlação entre rigidez arterial e lipídios são conflitantes. Alguns estudos sugerem uma relação positiva entre o colesterol plasmático e a rigidez das grandes artérias. Nesse sentido, Wang e cols demonstraram, num estudo populacional de uma ampla faixa etária (40-96 anos), relação positiva da VOP com colesterol total e LDL-c e correlação inversa com HDL-c, não havendo correlação da VOP com TG (179). Por outro lado Ferreira e cols (171), não puderam demonstrar a relação entre dislipidemia (TG elevados e HDL-c baixo) com a VOP numa população jovem (média de 23 anos) de 313 indivíduos de ambos os sexos. Em outro importante estudo populacional (40), após correção para idade, pressão arterial e tabagismo, também não se identificou influência da dislipidemia sobre a VOP.

Como esta relação parece ser complexa, é possível que os diversos mecanismos existentes para a associação entre lipídios plasmáticos e rigidez arterial envolvam situações e fatores de risco concomitantes, como o desenvolvimento de placas ateroscleróticas, estresse oxidativo, inflamação local e sistêmica, disfunção endotelial, baixa biodisponibilidade de óxido nítrico e ação de endotelinas (180).

Aspecto que se reveste de grande interesse na atualidade é a avaliação da agregação de fatores de risco no mesmo indivíduo. Em indivíduos jovens (2 a 39 anos), os achados de necropsia (área da superfície endotelial da aorta e artérias coronarianas que apresentavam estrias gordurosas ou placas fibrosas) do estudo de Bogalusa demonstraram a associação entre a agregação dos múltiplos FR e as lesões ateroscleróticas (5).

Neste sentido, destaca-se a combinação de obesidade central, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão arterial, denominada síndrome metabólica (SMet), já relacionada em estudos epidemiológicos a elevadas taxas de mortalidade e morbidade em adultos (21, 133, 181).

No presente estudo, não foi possível observar diferença significativa da prevalência de SMet entre os tercís de VOP. O grupo de maior tercíl da VOP demonstrou maior prevalência de SMet, embora não tenha alcançado significado estatístico. Há que se observar que a SMet é definida como a associação de diversos critérios que incluem circunferência abdominal aumentada, variáveis metabólicas (hipertrigliceridemia, HDL-c baixo e hiperglicemia) e pressão arterial elevada (131). Vale ressaltar que o grupo com maior tercíl de VOP apresentou maiores médias de pressão arterial (PAS, PAD, PAM) e de IMC e associação com variáveis metabólicas (maiores médias de insulina e menores de adiponectina, e maior prevalência de DM/IG)

O mecanismo pelo qual a SMet eleva o risco CV ainda não é totalmente compreendido e a rigidez arterial pode estar envolvida. De fato, o enrijecimento arterial leva não somente a alterações na parede vascular (fragmentação e degeneração da elastina e aumento na síntese do colágeno) mas também a efeitos hemodinâmicos adversos como aumento da pressão sistólica e da pressão de pulso que aumentam o risco de AVE, insuficiência cardíaca e morte (171).

Além disso, há que se considerar a visão de que nem todos os componentes da SMet apresentam o mesmo impacto sobre a rigidez arterial. A associação adversa entre componentes da SMet e rigidez arterial levanta importantes questões

sobre o potencial processo patológico subjacente. Este pode envolver efeitos da obesidade e/ou resistência à insulina sobre a parede vascular, incluindo a disfunção endotelial, a inflamação e a ativação simpática (171).

O conceito de que a agregação de fatores de risco cardiovascular que caracterizam a SMet tem como elemento chave subjacente a resistência à insulina com conseqüente hiperinsulinemia, e se associa a maior rigidez vascular, está em acordo com os achados do presente estudo.

Estudos mostraram consistentemente aumento da rigidez arterial em indivíduos com a SMet ou com aumento do número de componentes da SMet (42, 145, 182, 183). É importante ressaltar que essas alterações arteriais deletérias foram mostradas em faixas etárias muito baixas como adolescentes aparentemente saudáveis (68), adolescentes obesos (184) e adultos jovens (42, 171, 185). O aumento da rigidez vascular na síndrome metabólica, portanto, pode ocorrer frente alterações metabólicas sutis (e não apenas com o diagnóstico de diabetes estabelecido). Além disso, estudos prospectivos demonstraram que o aumento da rigidez arterial com a idade é maior em indivíduos com síndrome metabólica em comparação com aqueles sem (38, 145). É importante ressaltar que indivíduos nos quais a síndrome metabólica é controlada apresentam menores taxas de progressão da rigidez arterial (186).

Vale destacar que a associação entre os componentes da síndrome metabólica e rigidez arterial não são apenas relacionados ao aumento da pressão arterial. Além (e independentemente) da pressão arterial, a obesidade central e o aumento dos níveis de glicemia de jejum foram os fatores mais consistentemente associados com a rigidez arterial, enquanto as alterações lipídicas foram menos. Estas são as três características que mais frequentemente são observadas em conjunto, e este agrupamento está associado ao maior risco de mortalidade (187). Análises dos componentes da síndrome metabólica e seu agrupamento expressos como variáveis contínuas em relação ao aumento da rigidez arterial podem, portanto, ser uma abordagem mais adequada (171).

Outro aspecto importante no presente estudo foi a análise da contribuição de variáveis inflamatórias e de disfunção endotelial para a rigidez arterial avaliada pela VOP na população estudada.

Diversos estudos têm demonstrado associação de inflamação com rigidez arterial (188). A rigidez arterial mostra correlação com marcadores séricos de

inflamação tanto em indivíduos saudáveis (53) como em indivíduos submetidos a condições inflamatórias crônicas (54). Portanto, já existe ampla evidência clínica demonstrando a associação de inflamação com maior rigidez arterial e que a redução da inflamação pode reduzir a rigidez arterial (189).

Arteriosclerose e aterosclerose compartilham de processos fisiopatológicos semelhantes. Como a parede do vaso é progressivamente lesada, ao longo do tempo, as células da matriz da parede vascular e células adjacentes desenvolvem processos inflamatórios reparadores para prevenir danos posteriores. Como resultado, ocorre o desenvolvimento de calcificação da parede arterial com consequente aumento da rigidez do vaso (52). Al-Mallah e cols (190) mostraram recentemente que a calcificação da aorta torácica é inversamente correlacionado com distensibilidade da aorta torácica.

No presente estudo, foram avaliados mediadores inflamatórios e de disfunção endotelial, junto com outros marcadores de risco CV e sua relação com a VOP em adultos jovens. Assim, foram estudadas as relações da VOP com PCRus, E-selectina, ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule-1*) e VCAM-1 (*vascular adhesion molecule-1*), que são moléculas intimamente relacionadas. As selectinas constituem uma família de moléculas de adesão celular. A E-selectina é uma molécula expressa apenas nas células endoteliais ativadas por citocinas e, como outras selectinas, desempenha papel importante na inflamação (191). Vale a pena lembrar que a PCRus elevada associa-se com inflamação vascular e também com placas ateromatosas na parede vascular. Esse aumento também estimula a liberação de citocinas (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) por parte de monócitos ativados, bem como a expressão de ICAM-1, VCAM-1 (192) e E-selectina (193) pelas células endoteliais. .

Foi possível observar a relação entre maior VOP com maiores médias da molécula de adesão E-selectina. A análise das comparações das médias dos valores das moléculas de adesão VCAM-1 e ICAM-1 não demonstrou diferenças entre os grupos estudados. Apesar de o grupo com o maior tercil de VOP ter apresentado maior média de PCRus, esta diferença não alcançou significado estatístico.

Já existem diversos estudos em indivíduos saudáveis sugerindo relação entre PCR e rigidez arterial avaliado pela VOP (194, 195). Entretanto, os fatores envolvidos nessa relação ainda não estão totalmente esclarecidos e não permitem concluir se a inflamação é um mecanismo patogênico ou se reflete o grau de dano

vascular (196).

Vários estudos têm mostrado que os níveis aumentados de marcadores inflamatórios, especialmente a PCR, estão associados com a disfunção endotelial (197, 198), e o processo inflamatório é conhecido por inibir a vasodilatação dependente do endotélio (199). É provável que a função endotelial prejudicada altere as propriedades mecânicas das paredes dos vasos, contribuindo para um aumento da rigidez arterial (200). O contrário pode também ser especulado, que a rigidez arterial afete os níveis de PCR. Estudos mostraram que a elevação da pressão de pulso, que reflete um aumento da rigidez das artérias grandes, inibe o relaxamento dependente do endotélio induzido pela acetilcolina através da geração de espécies reativas de oxigênio (201), o que pode estimular as vias inflamatórias (202).

A associação de inflamação com disfunção endotelial pode conduzir ao enrijecimento das grandes artérias através de mecanismos diversos (199, 203). A disfunção endotelial pode levar a uma série de alterações na matriz extracelular, incluindo a proliferação de células de músculo liso e aumento da síntese de proteínas estruturais e também de colágeno (69, 91, 188). Além disso, o aumento de mediadores inflamatórios circulantes promove diretamente a infiltração de células brancas nas artérias e mudanças no fenótipo da musculatura lisa vascular. Estas células liberam substâncias que promovem a degradação da elastina e podem causar enrijecimento arterial (204). Finalmente, a inflamação perivascular e a infiltração celular em torno da *vasa vasorum* podem levar a isquemia vascular, que também podem promover a remodelação da matriz e, em última análise enrijecimento dos vasos (164).

Estudos têm demonstrado associações positivas entre pressão de pulso (PP), um dado indireto sobre rigidez vascular e marcadores de inflamação. Estes estudos são instigantes porque sugerem que a elevação da PP poderia induzir um estado inflamatório e assim aumentar o risco das doenças relacionadas, tal como a doença cardiovascular aterosclerótica. Tem sido mostrado que a tensão cíclica aumenta a expressão genética celular endotelial das moléculas de adesão pró-inflamatórias *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) e E-selectina. Além disso, através da indução de expressão destas moléculas pró-inflamatórias, o estresse cíclico conduz a uma maior adesão de monócitos às células endoteliais, uma parte importante do processo inflamatório (205).

Neste sentido Zhu e cols (206) relataram as contribuições genéticas das moléculas de adesão para a VOP periférica (tonometria de aplanção) em 702 indivíduos jovens (idade média de 17,7 + / - 3,3 anos) do *Georgia Cardio Vascular Twin Study*. Foram selecionados oito polimorfismos funcionais de genes para a E-selectina, P-Selectina, moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM1), e moléculas de adesão da célula vascular-1 (VCAM1). Demonstraram que a presença de polimorfismos genéticos de moléculas de adesão pode ser implicada no desenvolvimento da rigidez arterial.

No presente estudo, embora a pressão arterial tenha apresentado uma grande contribuição para a maior VOP, variáveis antropométricas, como IMC e CA, variáveis metabólicas, como HDL-c, o LDL-c, insulina, HOMA-IR, intolerância à glicose e hiperinsulinemia, e variáveis de disfunção endotelial, como a E-selectina, também apresentaram correlações significativas com a VOP. Estas variáveis estão fisiopatologicamente relacionadas, frequentemente coexistem em jovens (175) e estão associadas com o comprometimento da estrutura e função arterial (59).

Os modelos de regressão múltipla permitiram demonstrar que a pressão arterial, representada pela PAM e o sexo masculino foram as variáveis que atuaram de forma independente no determinismo da VOP na população estudada.

Em indivíduos hipertensos de meia idade, com nenhum ou poucos fatores de risco cardiovascular associados e em indivíduos mais jovens, a pressão arterial média (PAM) contribui significativamente para a elevação da rigidez arterial. Quando se estuda indivíduos abaixo dos 40 anos, a clássica associação entre a idade e a hipertensão torna-se menos evidente, pois os efeitos da idade sobre a estrutura da parede arterial e o padrão de enrijecimento vascular ainda não se desenvolveram plenamente (137). As fases precoces da hipertensão arterial no jovem são provavelmente influenciadas por outros mecanismos, sobretudo funcionais, que podem estar envolvidos com o aumento da rigidez arterial avaliada pela VOP, como o aumento na atividade do sistema nervoso simpático e da resistência vascular periférica (175). Dessa forma, justifica-se o fato da idade não ter apresentado associação independente com a VOP. Mais ainda, a faixa etária da população avaliada no presente estudo foi muito estreita e sem diferenças relevantes entre os grupos estudados

Nos estudos iniciais do método Complior para medida da VOP, Asmar e cols (69, 127) apresentaram resultados que demonstravam ser a VOP mais alta em

homens do que em mulheres. Benetos e cols (207) demonstraram que o maior comprimento dos telômeros em mulheres sugeriu que, para determinada idade cronológica, o envelhecimento biológico dos homens fosse mais avançado, de tal forma que os homens com menor comprimento dos telômeros se mostraram mais propensos a exibir maiores velocidades de onda de pulso. Estudos posteriores demonstraram alguma controvérsia em relação à associação de gênero e VOP. Benetos e cols (208) demonstraram que a taxa de aumento da rigidez arterial é semelhante entre os sexos, apesar de as mulheres apresentarem índices de rigidez arterial 5 a 10 % menores do que os homens. A análise de regressão múltipla numa população de 221 indivíduos voluntários com idade média de 67 anos (209) demonstrou que a VOP se relacionou positivamente com idade, sexo masculino, PAM e diabetes mellitus. Por outro lado, Vermeersch e cols (210) não puderam demonstrar relação entre VOP e o sexo numa coorte de 2195 indivíduos de 35-55 anos. O presente estudo pode demonstrar que numa coorte de indivíduos adultos jovens sem doença cardiovascular aparente com um perfil de agregação de fatores de risco cardiovascular, o sexo masculino se apresentou como um dos determinantes principais da VOP.

Como principal limitação do estudo, destaca-se o número pequeno de indivíduos e a dificuldade de captação da população, que impedem análises mais elaboradas no momento. Entretanto, destaca-se que a amostra populacional do Estudo do Rio de Janeiro é uma amostra não hospitalar e que vem sendo seguida nos últimos 17,69 anos (16-21 anos), constituindo-se na coorte brasileira desta faixa etária com mais longo seguimento até os dias atuais. Trata-se de uma população que não sofreu nenhum tipo de intervenção controlada durante esse período de tempo. Esta população vem sendo sistematicamente submetida a avaliações que têm permitido a construção do conhecimento sobre o comportamento dos fatores de risco cardiovascular nesta faixa etária.

Outro aspecto que merece atenção é a forma de captação dos participantes. A mensagem principal utilizada para se convidar os indivíduos a comparecerem às avaliações hospitalares foi a da prevenção das doenças cardiovasculares. Esta abordagem poderia ter criado um viés de seleção, uma vez que indivíduos com algum tipo de agravamento da saúde estariam mais sensibilizados a atender a convocação do que aquelas mais saudáveis. Por outro lado, inversamente, poderia se supor que, os sabidamente doentes já estariam envolvidos em algum tipo de

tratamento, ocasionando desinteresse pela proposta de avaliação. Apesar de se aventar a possibilidade de um viés de seleção, não se encontrou nenhuma maneira melhor de se convidar indivíduos jovens, a princípio saudáveis, a comparecerem voluntariamente ao hospital para uma avaliação médica. Ainda assim, o índice de aceitação ao convite foi baixo, conforme se observa na descrição da casuística. O exame clínico cuidadoso e as análises laboratoriais permitiram não incluir no estudo indivíduos portadores de agravos cardiovasculares maiores.

A natureza transversal do presente estudo no que tange a obtenção de grande parte das variáveis estudadas limita a sua capacidade de inferir uma relação causal entre as diferentes variáveis analisadas e a medida de rigidez arterial fornecida pela VOP em adultos jovens. Uma vez que é um estudo exploratório e mesmo tendo utilizado diversos modelos multivariados para ajuste das hipóteses formuladas, estima-se que alguns vieses possam ter sido produzidos. Desta forma, acredita-se que mais estudos são necessários para determinar de que forma as variáveis de risco cardiovascular analisadas, em si, contribuem para o determinismo da rigidez arterial e, em última análise para o desenvolvimento da arteriosclerose.

Em conclusão, os resultados deste estudo demonstraram que o comprometimento vascular avaliado pela VOP em indivíduos jovens mostrou associação significativa com pressão arterial, IMC, circunferência abdominal, lípidos séricos, adiponectina e E-selectina. Destaca-se que o sexo masculino e a pressão arterial média mostraram importante papel no determinismo de maior VOP em adultos jovens. Estes achados sugerem que a análise não invasiva da estrutura e função vascular através da medida da VOP pode ser útil para a identificação do acometimento vascular precoce em indivíduos jovens. Assim sendo, os dados aqui apresentados reforçam a ideia de que a integridade estrutural e a rigidez da parede arterial em jovens sejam determinadas por vários mecanismos patogênicos relacionados aos diferentes fatores de risco cardiovascular, criando, dessa forma, um cenário de elevado potencial preventivo nesta faixa etária.

6 CONCLUSÕES

1. As variáveis antropométricas e de pressão arterial obtidas na infância e adolescência não apresentaram relação com a VOP obtida na fase adulta jovem da população estudada.
2. As variações positivas do IMC, da PAD e da PAM ao longo de 17,69 (16 a 21) anos de seguimento, desde a infância e adolescência mostraram associação estatisticamente significativa com a VOP da idade adulta jovem.
3. A pressão arterial (PAS, PAD e PAM), o IMC, as variáveis metabólicas (insulina, HOMA-IR, adiponectina, prevalências de DM/IG e de hiperinsulinemia), e de função endotelial (E-selectina) obtidas no mesmo momento da VOP, mostraram médias e prevalências de suas alterações significativamente diferentes entre os grupos, com pior perfil de risco CV observado no grupo com maior tercil da VOP.
4. A VOP apresentou correlação significativa com variáveis de pressão arterial (PAS, PAD, PP e PAM, Variações da PAS, da PAD e da PAM), variáveis antropométricas (IMC, CA, Variação do IMC), variáveis metabólicas (HDL-c, LDL-c e Adiponectina) e variável de função endotelial (E-selectina).
5. Em modelos de regressão multivariada, as variáveis que mostraram associação significativa com a VOP foram, apenas, o sexo masculino e a PAM.
6. A VOP como medida de rigidez arterial relacionou-se a um pior perfil cardiovascular numa população de indivíduos jovens e pode, potencialmente, acrescentar informações para estratificação de risco cardiovascular e determinar a implementação precoce de medidas mais intensas de intervenção sobre os fatores de risco cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-701.
2. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. *Circulation*. 2010;122(25):e584-e636.
3. Ministério da Saúde-DATASUS [homepage na internet]. Brasil. Informações de Saúde. Estatísticas Vitais. Mortalidade Geral. 2012 [atualizada em 2012; acesso em 16/09/2012]; Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/>
4. World Health Organization [homepage na internet]. Global Health Observatory Data Repository. World Health Statistics. World Health Organization; 2011 [atualizada em 2012; acesso em 16/09/2012]; Disponível em: <http://apps.who.int/ghodata/?vid=2510>.
5. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1998;338(23):1650-6.
6. Kannel WB. Contributions of the Framingham Study to the conquest of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1988;62(16):1109-12.
7. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
8. McGovern PG, Jacobs DR, Jr., Shahar E, Arnett DK, Folsom AR, Blackburn H, et al. Trends in acute coronary heart disease mortality, morbidity, and medical care from 1985 through 1997: the Minnesota heart survey. *Circulation*. 2001;104(1):19-24.

9. Sackett DL. Evidence-based medicine and treatment choices. *Lancet*. 1997;349(9051):570; author reply 2-3.
10. Fichtenberg CM, Glantz SA. Association of the California Tobacco Control Program with declines in cigarette consumption and mortality from heart disease. *N Engl J Med*. 2000;343(24):1772-7.
11. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2388-98.
12. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr., Fuster V. AHA/ACC scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(4):1348-59.
13. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet*. 2005;365(9457):434-41.
14. Cohn JN, Duprez DA, Grandits GA. Arterial Elasticity as Part of a Comprehensive Assessment of Cardiovascular Risk and Drug Treatment. *Hypertension*. 2005;46(1):217-20.
15. DeLoach SS, Townsend RR. Vascular Stiffness: Its Measurement and Significance for Epidemiologic and Outcome Studies. *CJASN*. 2008;3(1):184-92.
16. Marti R, Parramon D, Garcia-Ortiz L, Rigo F, Gomez-Marcos MA, Sempere I, et al. Improving interMediate risk management. MARK study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:61.
17. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
18. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension*. 2009;54(1):3-10.

19. de Ruijter W, Westendorp RG, Assendelft WJ, den Elzen WP, de Craen AJ, le Cessie S, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study. *BMJ*. 2009;338:a3083.
20. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006;355(25):2631-9.
21. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, 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*. 2007;25(6):1105-87.
22. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.
23. Zethelius S, Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension: hypertension highlights. *Hypertension*. 2007;49:1202-6.
24. 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. *Circulation*. 2002;106(16):2085-90.
25. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.
26. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39(1):10-5.
27. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657-63.
28. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension*. 2004;43(2):176-81.

29. Safar ME. Arterial stiffness: a simplified overview in vascular medicine. *Adv Cardiol.* 2007;44:1-18.
30. Riley WA, Freedman DS, Higgs NA, Barnes RW, Zinkgraf SA, Berenson GS. Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. Bogalusa Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1986;6(4):378-86.
31. Arnett DK, Glasser SP, McVeigh G, Prineas R, Finklestein S, Donahue R, et al. Blood pressure and arterial compliance in young adults: the Minnesota Children's Blood Pressure Study [Abstract]. *Am J Hypertens.* 2001;14(3):200-5.
32. Im JA, Lee JW, Shim JY, Lee HR, Lee DC. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular risk factors in healthy adolescents. *J Pediatr.* 2007;150(3):247-51.
33. Kim JH, Koo HS, Hong YM. Pulse wave velocity and ankle brachial index in obese adolescents [Abstract]. *Korean J Pediatr.* 2007;50(11):1078-84.
34. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Childhood Blood Pressure as a Predictor of Arterial Stiffness in Young Adults: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension.* 2004;43(3):541-6.
35. Pizzi OL, Brandão AA, Pozzan R, Magalhães MEC, Freitas EVd, Brandão AP. A velocidade da onda de pulso em jovens. Estudo do Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97(1):53-8.
36. Juonala M, Magnussen CG, Venn A, Dwyer T, Burns TL, Davis PH, et al. Influence of Age on Associations Between Childhood Risk Factors and Carotid Intima-Media Thickness in Adulthood. *Circulation.* 2010.
37. Achimastos AD, Efstathiou SP, Christoforatus T, Panagiotou TN, Stergiou GS. Arterial stiffness: determinants and relationship to the metabolic syndrome. *Angiology.* 2007;58(1):11-20.
38. Safar ME, Thomas F, Blacher J, Nzietchueng R, Bureau JM, Pannier B, et al. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):72-5.
39. Aatola H, Hutri-Kähönen N, Juonala M, Viikari JSA, Hulkkonen J, Laitinen T, et al. Lifetime Risk Factors and Arterial Pulse Wave Velocity in Adulthood. *Hypertension.* 2010;55(3):806-11.

40. The Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338-50.
41. Brunner-La Rocca H-P. Towards applicability of measures of arterial stiffness in clinical routine. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2320-2.
42. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Influence of metabolic syndrome on arterial stiffness and its age-related change in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*. 2005;180(2):349-54.
43. Brandao AA, Pozzan R, Albanesi Filho FM, Brandao AP. Role of anthropometric indexes and blood pressure as determinants of left ventricular mass and geometry in adolescents - The Rio de Janeiro Study. *Hypertension*. 1995;26(part 2):1190-4.
44. Brandão AP, Brandão AA, Araujo EMM. The significance of physical development on blood pressure curve of children between 6 and 9 years of ages and its relationship with the familial aggregation. *J Hypertens*. 1989;7(Suppl 1):S37 - 9.
45. Brandao AP, Brandao AA, Araujo EM, Oliveira RC. Familial aggregation of arterial blood pressure and possible genetic influence. *Hypertension*. 1992;19(Suppl II)(Suppl II):II214-7.
46. Campana EM, Brandao AA, Pozzan R, Franca Mde F, Fonseca FL, Pizzi OL, et al. Pressão Arterial em jovens como marcador de risco cardiovascular. Estudo do Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(6):608-15, 57-65.
47. Fonseca FL, Brandao AA, Pozzan R, Campana EM, Pizzi OL, Magalhaes ME, et al. Excesso de peso e o risco cardiovascular em jovens seguidos por 17 anos. Estudo do Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(2):193-201, 7-15, 196-204.
48. Magalhaes ME, Pozzan R, Brandao AA, Cerqueira RC, Rousoulieres AL, Szwarcwald C, et al. Early blood pressure level as a mark of familial aggregation of metabolic cardiovascular risk factor - the Rio de Janeiro Study. *J Hypertens*. 1998;16(12 Pt 2):1885-9.

49. Pizzi OL, Brandão AA, Magalhães MEC, Freitas EV, Pozzan R, Brandão AP. Pulse wave velocity measured by Complior method in a Brazilian young population followed-up for a 13 year-period: The Rio de Janeiro Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(5):514A-A.
50. Pozzan R, Brandão AA, Brandão AP. Early involvement of left ventricle in adolescents with upper percentile of blood pressure - The Rio de Janeiro Study [Abstract]. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(SupplA):105A-6A.
51. Pozzan R, Brandao AA, da Silva SL, Brandao AP. Hyperglycemia, hyperinsulinemia, overweight, and high blood pressure in young adults: the Rio de Janeiro Study. *Hypertension.* 1997;30(3 Pt 2):650-3.
52. Cavalcante JL, Lima JAC, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic Stiffness: Current Understanding and Future Directions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(14):1511-22.
53. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, Cockcroft JR, Wilkinson IB. C-Reactive Protein Is Associated With Arterial Stiffness in Apparently Healthy Individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(5):969-74.
54. Maki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SM, Yasmin, Bearcroft PW, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Circulation.* 2006;114(11):1185-92.
55. Gil-Campos M, Canete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr.* 2004;23(5):963-74.
56. Gauthier A, Dubois S, Bertrais S, Gallois Y, Aube C, Gagnadoux F, et al. The Leptin to Adiponectin Ratio is a Marker of the Number of Metabolic Syndrome Criteria in French Adults. *J Metabol Syndro.* 2011;1(1):2-6.
57. Windham BG, Griswold ME, Farasat SM, Ling SM, Carlson O, Egan JM, et al. Influence of leptin, adiponectin, and resistin on the association between abdominal adiposity and arterial stiffness. *Am J Hypertens.* 2010;23(5):501-7.
58. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang Y, Mannan P, Smialek J, et al. Coronary Plaque Erosion Without Rupture Into a Lipid Core : A Frequent Cause of Coronary Thrombosis in Sudden Coronary Death. *Circulation.* 1996;93(7):1354-63.

59. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation*. 2003;107(2):346-54.
60. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial Aging. *Hypertension*. 2005;46(3):454-62.
61. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev*. 1993;73(2):413-67.
62. Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, Kemper MK, Becker LC, Lakatta EG, et al. Increased Carotid Artery Intimal-Medial Thickness in Asymptomatic Older Subjects With Exercise-Induced Myocardial Ischemia. *Circulation*. 1998;98(15):1504-9.
63. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Li Y, Dolan E, et al. Ambulatory arterial stiffness index predicts stroke in a general population. *J Hypertens*. 2006;24(11):2247-53.
64. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. 1993;88(4 Pt 1):1456-62.
65. Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens*. 2005;18(1 Pt 2):3S-10S.
66. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic Patterns of Age-Related Changes in Blood Pressure : The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(1):308-15.
67. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR. Pressure Amplification Explains Why Pulse Pressure Is Unrelated to Risk in Young Subjects. *Hypertension*. 2001;38(6):1461-6.
68. Whincup PH, Gilg JA, Donald AE, Katterhorn M, Oliver C, Cook DG, et al. Arterial Distensibility in Adolescents: The Influence of Adiposity, the Metabolic Syndrome, and Classic Risk Factors. *Circulation*. 2005;112(12):1789-97.
69. Asmar R. *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity. Clinical applications.* Paris: Elsevier; 1999.

70. O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic Diameter, Aortic Stiffness, and Wave Reflection Increase With Age and Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension*. 2005;45(4):652-8.
71. Pauly RR, Passaniti A, Crow M, Kinsella JL, Papadopoulos N, Monticone R, et al. Experimental models that mimic the differentiation and dedifferentiation of vascular cells. *Circulation*. 1992;86(6 Suppl):III68-73.
72. Wang M, Lakatta EG. Altered Regulation of Matrix Metalloproteinase-2 in Aortic Remodeling During Aging. *Hypertension*. 2002;39(4):865-73.
73. Wang M, Takagi G, Asai K, Resuello RG, Natividad FF, Vatner DE, et al. Aging Increases Aortic MMP-2 Activity and Angiotensin II in Nonhuman Primates. *Hypertension*. 2003;41(6):1308-16.
74. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A Multicenter Risk Index for Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *JAMA*. 2004;291(14):1720-9.
75. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature*. 1998;394(6696):894-7.
76. Li Z, Cheng H, Lederer WJ, Froehlich J, Lakatta EG. Enhanced proliferation and migration and altered cytoskeletal proteins in early passage smooth muscle cells from young and old rat aortic explants. *Exp Mol Pathol*. 1997;64(1):1-11.
77. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):932-43.
78. Santhanam L, Tuday EC, Webb AK, Dowzicky P, Kim JH, Oh YJ, et al. Decreased S-Nitrosylation of Tissue Transglutaminase Contributes to Age-Related Increases in Vascular Stiffness. *Circ Res*. 2010;107(1):117-25.
79. Mitchell GF, DeStefano AL, Larson MG, Benjamin EJ, Chen M-H, Vasan RS, et al. Heritability and a Genome-Wide Linkage Scan for Arterial Stiffness, Wave Reflection, and Mean Arterial Pressure. *Circulation*. 2005;112(2):194-9.

80. Benetos A, Gautier S, Ricard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O, et al. Influence of Angiotensin-Converting Enzyme and Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphisms on Aortic Stiffness in Normotensive and Hypertensive Patients. *Circulation*. 1996;94(4):698-703.
81. Lajemi M, Gautier S, Poirier O, Baguet JP, Mimran A, Gosse P, et al. Endothelin gene variants and aortic and cardiac structure in never-treated hypertensives. *Am J Hypertens*. 2001;14(8 Pt 1):755-60.
82. Medley TL, Kingwell BA, Gatzka CD, Pillay P, Cole TJ. Matrix Metalloproteinase-3 Genotype Contributes to Age-Related Aortic Stiffening Through Modulation of Gene and Protein Expression. *Circulation Research*. 2003;92(11):1254-61.
83. Bevan JA, Bevan RD, Hwa JJ, Owen MP, FM T. Calcium regulation in vascular smooth muscle: is there a pattern to its variability within the arterial tree? *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8:S71-5.
84. Davidson JM, Hill KE, Mason ML, Giro MG. Longitudinal gradients of collagen and elastin gene expression in the porcine aorta. *J Biol Chem*. 1985;260(3):1901-8.
85. Dingemans KP, Teeling P, Lagendijk JH, Becker AE. Extracellular matrix of the human aortic media: an ultrastructural histochemical and immunohistochemical study of the adult aortic media. *Anat Rec*. 2000;258(1):1-14.
86. Rosenquist TH, Beall AC, Modis L, Fishman R. Impaired elastic matrix development in the great arteries after ablation of the cardiac neural crest. *Anat Rec*. 1990;226(3):347-59.
87. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003;107(22):2864-9.
88. Kaplan NM. *Clinical Hypertension*. 7 th ed. Jonathan W. Pine, editor: Williams & Wilkins; 1998.
89. London GM, Guerin AP. Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. *Am Heart J*. 1999;138:S220-S4.
90. O'Rourke MF. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension*. 1995;26:2-9.

91. Safar ME. Arteries in Clinical Hypertension. New York: Lippincot-Raven,; 1996.
92. Armentano R, Megnien JL, Simon A. Effects of hypertension on viscoelasticity of carotid and femoral arteries in humans. *Hypertension*. 1995;26:48-54.
93. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*. 1983;68(1):50-8.
94. Mitchell GF, Pfeffer JM, Pfeffer MA. The heart and conduit vessels in hypertension. *Med Clin North Am*. 1997;81(6):1247-71.
95. Barodka VM, Joshi BL, Berkowitz DE, Hogue CW, Nyhan D. Implications of Vascular Aging. *Anesth Analg*. 2011;112(5):1048-60.
96. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, Cockcroft JR, McEniery CM, Protogerou AD, et al. Role of Pulse Pressure Amplification in Arterial Hypertension. *Hypertension*. 2009;54(2):375-83.
97. Safar ME, Laurent P. Pulse pressure and arterial stiffness in rats: comparison with humans. *Am J Physiol*. 2003;285(4):H1363-H9.
98. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME, REASON Project Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/Indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):92-9.
99. Izzo JL, Jr., Shykoff BE. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement, and treatment. *Rev Cardiovasc Med*. 2001;2(1):29-34, 7-40.
100. McEniery CM, Yasmin, Wallace S, Maki-Petaja K, McDonnell B, Sharman JE, et al. Increased Stroke Volume and Aortic Stiffness Contribute to Isolated Systolic Hypertension in Young Adults. *Hypertension*. 2005;46(1):221-6.
101. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43(6):1239-45.
102. Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, London GM, Safar ME. Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1374-80.

103. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated Aortic Pulse Wave Velocity, a Marker of Arterial Stiffness, Predicts Cardiovascular Events in Well-Functioning Older Adults. *Circulation*. 2005;111(25):3384-90.
104. Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2008;51(4):527-39.
105. Cohn JN. Arterial Stiffness, Vascular Disease, and Risk of Cardiovascular Events. *Circulation*. 2006;113(5):601-3.
106. Grey E, Bratteli C, Glasser SP, Alinder C, Finkelstein SM, Lindgren BR, et al. Reduced small artery but not large artery elasticity is an independent risk marker for cardiovascular events. *Am J Hypertens*. 2003;16(4):265-9.
107. Izzo JL, Jr., Mitchell GF. Aging and arterial structure-function relations. *Adv Cardiol*. 2007;44:19-34.
108. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship Between Aortic Stiffening and Microvascular Disease in Brain and Kidney. *Hypertension*. 2005;46(1):200-4.
109. Hashimoto J, Westerhof BE, Westerhof N, Imai Y, O'Rourke MF. Different role of wave reflection magnitude and timing on left ventricular mass reduction during antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2008;26(5):1017-24.
110. Kass DA. Ventricular Arterial Stiffening. *Hypertension*. 2005;46(1):185-93.
111. Lartaud-Idjouadiene I, Lompre A-M, Kieffer P, Colas T, Atkinson J. Cardiac Consequences of Prolonged Exposure to an Isolated Increase in Aortic Stiffness. *Hypertension*. 1999;34(1):63-9.
112. Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Pini R, Pickering TG, Devereux RB. Impact of Arterial Stiffening on Left Ventricular Structure. *Hypertension*. 2000;36(4):489-94.
113. O'Rourke MF. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med*. 2007;12(4):329-41.
114. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent Sp. Association Between Local Pulse Pressure, Mean Blood Pressure, and Large-Artery Remodeling. *Circulation*. 1999;100(13):1387-93.

115. Laurent Sp, Katsahian S, Fassot CI, Tropeano A-I, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Fatal Stroke in Essential Hypertension. *Stroke*. 2003;34(5):1203-6.
116. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole J, Bryan N, Burke G, et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC Study. *Neuroepidemiology*. 1997;16(3):149-62.
117. Rizzoni D, Porteri E, Boari GEM, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, et al. Prognostic Significance of Small-Artery Structure in Hypertension. *Circulation*. 2003;108(18):2230-5.
118. Adji A, O'Rourke MF, Namasivayam M. Arterial stiffness, its assessment, prognostic value, and implications for treatment. *Am J Hypertens*. 2011;24(1):5-17.
119. Breteler MMB, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JHW, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study. *Neurology*. 1994;44(7):1246.
120. Hanon O, Haulon S, Lenoir H, Seux ML, Rigaud AS, Safar M, et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke*. 2005;36(10):2193-7.
121. Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol*. 1997;244(3):135-42.
122. Hardy JA, Mann DM, Wester P, Winblad B. An integrative hypothesis concerning the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1986;7(6):489-502.
123. Thomas T, Thomas G, McLendon C, Sutton T, Mullan M. beta-Amyloid-mediated vasoactivity and vascular endothelial damage. *Nature*. 1996;380(6570):168-71.
124. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):1-13.
125. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001;103(7):987-92.

126. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens*. 2002;15(5):445-52.
127. Asmar RG, Benetos A, Topouchian JP, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26:485-90.
128. Laurent S, Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. *Hypertension*. 2007;49(6):1202-6.
129. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GrM. Impact of Aortic Stiffness on Survival in End-Stage Renal Disease. *Circulation*. 1999;99(18):2434-9.
130. Redheuil A, Yu W-C, Wu CO, Mousseaux E, de Cesare A, Yan R, et al. Reduced Ascending Aortic Strain and Distensibility. *Hypertension*. 2010;55(2):319-26.
131. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(Supl. 1):1-28.
132. Callaway CW, Chumlea WC, Bouchard C, Himes JH, Lohman TG, AD. M. Circumferences. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. *Anthropometric standardization reference manual*: Champaign: Human KINETICS Books; 1991.
133. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 supl.1):1-51.
134. Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(Supl 1):2-19.
135. Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009*. 3 ed. Itapevi: A. Araujo Silva Farmacêutica; 2009.
136. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1995;28(7):412-19.

137. Schillaci G, Mannarino MR, Pucci G, Pirro M, Helou J, Savarese G, et al. Age-Specific Relationship of Aortic Pulse Wave Velocity With Left Ventricular Geometry and Function in Hypertension. *Hypertension*. 2007;49(2):317-21.
138. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, Wright JG, Muller DC, Fleg JL, et al. Pulse Wave Velocity Is an Independent Predictor of the Longitudinal Increase in Systolic Blood Pressure and of Incident Hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(14):1377-83.
139. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension*. 1999;34(2):201-6.
140. Dernellis J, Panaretou M. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Progression to Hypertension in Nonhypertensive Subjects. *Hypertension*. 2005;45(3):426-31.
141. Yambe M, Tomiyama H, Yamada J, Koji Y, Motobe K, Shiina K, et al. Arterial stiffness and progression to hypertension in Japanese male subjects with high normal blood pressure. *J Hypertens*. 2007;25(1):87-93.
142. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002;105(10):1202-7.
143. Glagov S, Vito R, Giddens DP, Zarins CK. Micro-architecture and composition of artery walls: relationship to location, diameter and the distribution of mechanical stress. *J Hypertens Suppl*. 1992;10(6):S101-4.
144. Zebekakis PE, Nawrot T, Thijs L, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek J, Van Bortel LM, et al. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. *J Hypertens*. 2005;23(10):1839-46.
145. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Clustered Features of the Metabolic Syndrome and the Risk for Increased Aortic Pulse Wave Velocity in Middle-aged Japanese Men. *Angiology*. 2003;54(5):551-9.
146. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML. Adolescent blood pressure does not predict aortic stiffness in healthy young adults. The Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) study. *J Hypertens*. 2003;21(2):321-6.

147. Wildman RP, Mackey RH, Boston A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension*. 2003;42:468-73.
148. Ferreira I, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Seidell JC, Stehouwer CD. Current and adolescent body fatness and fat distribution: relationships with carotid intima-media thickness and large artery stiffness at the age of 36 years. *J Hypertens*. 2004;22(1):145-55.
149. Oren S, Grossman E, Frohlich ED. Arterial and venous compliance in obese and nonobese subjects. *Am J Cardiol*. 1996;77(8):665-7.
150. Wildman RP, Farhat GN, Patel AS, Mackey RH, Brockwell S, Thompson T, et al. Weight Change Is Associated With Change in Arterial Stiffness Among Healthy Young Adults. *Hypertension*. 2005;45(2):187-92.
151. Mitchell GF, Guo C-Y, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Cross-Sectional Correlates of Increased Aortic Stiffness in the Community: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;115(20):2628-36.
152. Seals DR, Gates PE. Stiffening Our Resolve Against Adult Weight Gain. *Hypertension*. 2005;45:175-7.
153. Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Ohata J-i, Isobe T, Kikuchi Y, et al. Pulse Wave Velocity as an Indicator of Atherosclerosis in Impaired Fasting Glucose. *Diabetes Care*. 2003;26(2):437-40.
154. Webb DR, Khunti K, Silverman R, Gray LJ, Srinivasan B, Lacy PS, et al. Impact of metabolic indices on central artery stiffness: independent association of insulin resistance and glucose with aortic pulse wave velocity. *Diabetologia*. 2010;53(6):1190-8.
155. Chikako I. Effects of Glucose Intolerance on Pulse Wave Velocity. *Japanese Journal of Clinical Physiology [Abstract]*. 1999;39(3):143-9.
156. Li C-H, Wu J-S, Yang Y-C, Shih C-C, Lu F-H, Chang C-J. Increased Arterial Stiffness in Subjects with Impaired Glucose Tolerance and Newly Diagnosed Diabetes But Not Isolated Impaired Fasting Glucose. *J Clin Endocrinol Metab [Abstract]*. 2012;97(4):E658-E62.
157. McNulty M, Mahmud A. Advanced Glycation End-Products and Arterial Stiffness in Hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20(3):242-7.

158. Safar ME, Czernichow Sb, Blacher J. Obesity, Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(4 suppl 2):S109-S11.
159. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.
160. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-72.
161. Goodarzi MO, Psaty BM. Glucose lowering to control macrovascular disease in type 2 diabetes: treating the wrong surrogate end point? *JAMA.* 2008;300(17):2051-3.
162. Yki-Jarvinen H, Westerbacka J. Insulin resistance, arterial stiffness and wave reflection. *Adv Cardiol.* 2007;44:252-60.
163. Giltay EJ, Lambert J, Elbers JMH, Gooren LJG, Asscheman H, Stehouwer CDA. Arterial compliance and distensibility are modulated by body composition in both men and women but by insulin sensitivity only in women. *Diabetologia.* 1999;42(2):214-21.
164. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Noninsulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes: the ARIC Study. *Circulation.* 1995;91:1432-43
165. Emoto M, Nishizawa Y, Kawagishi T, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, et al. Stiffness indexes beta of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. *Diabetes Care.* 1998;21(7):1178-82.
166. Van Dijk RAJM, Bakker SJL, Scheffer PG, Heine RJ, CDA. S. Associations of metabolic variables with arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus: focus on insulin sensitivity and postprandial triglyceridaemia. *Eur J Clin Invest.* 2003;33:307-15.
167. Olsen MH, Fossum E, Hjerkin E, Wachtell K, Hoiegggen A, Nesbitt SD, et al. Relative influence of insulin resistance versus blood pressure on vascular changes in longstanding hypertension. ICARUS, a LIFE sub study. *Insulin Carotids US Scandinavia. J Hypertens.* 2000;18(1):75-81.

168. Sengstock DM, Vaitkevicius PV, Supiano MA. Arterial Stiffness Is Related to Insulin Resistance in Nondiabetic Hypertensive Older Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2823-7.
169. Tomiyama H, Hashimoto H, Hirayama Y, Yambe M, Yamada J, Koji Y, et al. Synergistic Acceleration of Arterial Stiffening in the Presence of Raised Blood Pressure and Raised Plasma Glucose. *Hypertension.* 2006;47(2):180-8.
170. Ho C-T, Lin C-C, Hsu H-S, Liu C-S, Davidson LE, Li T-C, et al. Arterial Stiffness is Strongly Associated with Insulin Resistance in Chinese - A Population-Based Study (Taichung Community Health Study, TCHS). *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(2):122-30.
171. Ferreira I, Boreham CA, Twisk JW, Gallagher AM, Young IS, Murray LJ, et al. Clustering of metabolic syndrome risk factors and arterial stiffness in young adults: the Northern Ireland Young Hearts Project. *J Hypertens.* 2007;25(5):1009-20.
172. Mahmud A, Feely J. Adiponectin and arterial stiffness. *Am J Hypertens.* 2005;18(12 Pt 1):1543-8.
173. Murakami H, Ura N, Furuhashi M, Higashiura K, Miura T, Shimamoto K. Role of Adiponectin in Insulin-Resistant Hypertension and Atherosclerosis. *Hypertens Res.* 2003;26(9):705-10.
174. Bao W, Srinivasan SR, Wattigney WA, Berenson GS. Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to syndrome X from childhood to young adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Arch Intern Med.* 1994;154(16):1842-7.
175. Bhuiyan AR, Srinivasan SR, Chen W, Paul TK, Berenson GS. Correlates of vascular structure and function measures in asymptomatic young adults: The Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis.* 2006;189(1):1-7.
176. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation.* 2001;104(23):2815-9.
177. Neutel JM, Smith DH, Graettinger WF, Weber MA. Dependency of arterial compliance on circulating neuroendocrine and metabolic factors in normal subjects. *Am J Cardiol.* 1992;69(16):1340-4.

178. Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, Bond MG, Kieltyka L, Berenson GS, et al. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol.* 2002;90(9):953-8.
179. Wang F, Ye P, Luo L, Xiao W, Qi L, Bian S, et al. Association of serum lipids with arterial stiffness in a population-based study in Beijing. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(9):929-36.
180. Wilkinson & Cockcroft. Cholesterol and Arterial Stiffness. In: Safar M, Frohlich E, editors. *Atherosclerosis, Large Arteries and Cardiovascular Risk.* Basel: Karger; 2007.
181. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The Metabolic Syndrome and Total and Cardiovascular Disease Mortality in Middle-aged Men. *JAMA.* 2002;288(21):2709-16.
182. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, et al. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension.* 2005;45(6):1078-82.
183. van Popele NM, Westendorp ICD, Bots ML, Reneman RS, Hoeks APG, Hofman A, et al. Variables of the insulin resistance syndrome are associated with reduced arterial distensibility in healthy non-diabetic middle-aged women. *Diabetologia.* 2000;43(5):665-72.
184. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Renis M, Agrusta M, Romano L, et al. Carotid Artery Stiffness in Obese Children With the Metabolic Syndrome. *Am J Cardiol.* 2006;97(4):528-31.
185. Ferreira I, Henry RM, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD, et al. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: The amsterdam growth and health longitudinal study. *Arch Intern Med.* 2005;165(8):875-82.
186. Tomiyama H, Hirayama Y, Hashimoto H, Yambe M, Yamada J, Koji Y, et al. The effects of changes in the metabolic syndrome detection status on arterial stiffening: a prospective study. *Hypertens Res.* 2006;29:673-8.
187. Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Jégo B, Benetos A. All-cause mortality associated with specific combinations of the metabolic syndrome according to recent definitions. *Diabetes Care.* 2007;30:2381-7.

188. Safar ME, Frohlich ED. Atherosclerosis, Large Arteries and Cardiovascular Risk. Borer JS, editor. New York: Karger; 2007.
189. Park S, Lakatta EG. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness. *Yonsei Med J.* 2012;53(2):258-61.
190. Al-Mallah MH, Nasir K, Katz R, Takasu J, Lima JA, Bluemke DA, et al. Thoracic aortic distensibility and thoracic aortic calcium (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [MESA]). *Am J Cardiol.* 2010;106(4):575-80.
191. Collins T, Williams A, Johnston GI, Kim J, Eddy R, Shows T, et al. Structure and chromosomal location of the gene for endothelial-leukocyte adhesion molecule 1. *J Biol Chem.* 1991;266(4):2466-73.
192. Melo SESFC, Yugar-Toledo JC, Coca AP, Moreno-Júnior H. Hipertensão arterial, aterosclerose e inflamação: o endotélio como órgão-alvo. *Arq Bras Cardiol.* 2007;14(4).
193. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med.* 2003;9(6):263-8.
194. Kampus P, Kals J, Ristimae T, Fischer K, Zilmer M, Teesalu R. High-sensitivity C-reactive protein affects central haemodynamics and augmentation index in apparently healthy persons. *J Hypertens.* 2004;22(6):1133-9.
195. Kullo IJ, Seward JB, Bailey KR, Bielak LF, Grossardt BR, Sheedy PF, et al. C-reactive protein is related to arterial wave reflection and stiffness in asymptomatic subjects from the community. *Am J Hypertens.* 2005;18(8):1123-9.
196. Andoh N, Minami J, Ishimitsu T, Ohru M, Matsuoka H. Relationship between markers of inflammation and brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese men. *Int Heart J.* 2006;47(3):409-20.
197. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;102(9):1000-6.
198. Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, van der Meer IM, Schalekamp MADH, Asmar R, Hofman A, et al. C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: the Rotterdam Study. *Atherosclerosis.* 2004;176(1):111-6.

199. Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation*. 2000;102(9):994-9.
200. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 2002;106(12):1439-41.
201. Ryan SM, Waack BJ, Weno BL, Heistad DD. Increases in pulse pressure impair acetylcholine-induced vascular relaxation. *Am J Physiol*. 1995;268(1 Pt 2):H359-63.
202. Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP, Salsman S, Floyd RA. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Radic Biol Med*. 2000;28(10):1456-62.
203. McEniery CM, Qasem A, Schmitt M, Avolio AP, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Endothelin-1 regulates arterial pulse wave velocity in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1975-81.
204. Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 Suppl 5:V59-66.
205. Abramson JL, Vaccarino V. Pulse pressure and inflammatory process in atherosclerosis. *Adv Cardiol*. 2007;44:223-33.
206. Zhu H, Yan W, Tan Y, Li K, Kapuku G, Treiber FA, et al. Adhesion molecule polymorphisms and pulse wave velocity in American youth. *Twin Res Hum Genet*. 2008;11(5):517-23.
207. Benetos A, Okuda K, Lajemi M, Kimura M, Thomas F, Skurnick J, et al. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension*. 2001;37(2 Part 2):381-5.
208. Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens*. 2002;15(12):1101-8.
209. Alecu C, Gueguen R, Aubry C, Salvi P, Perret-Guillaume C, Ducrocq X, et al. Determinants of arterial stiffness in an apparently healthy population over 60 years. *J Hum Hypertens*. 2006;20(10):749-56.

210. Vermeersch SJ, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, De Backer G, Van Bortel LM, et al. Age and gender related patterns in carotid-femoral PWV and carotid and femoral stiffness in a large healthy, middle-aged population. *J Hypertens*. 2008;26(7):1411-9.

ANEXO A – Comitê de ética em pesquisa

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**



Rio de Janeiro, 17 de setembro de 2008

Do: Comitê de Ética em Pesquisa
Prof^ª. Patrícia Maria C. O. Duque
Para: Aut. Oswaldo Luiz Pizzi
Orient. Prof^ª. Andréa Araujo Brandão

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, após avaliação, considerou o projeto (2132-CEP/HUPE) "A VELOCIDADE DE ONDA DE PULSO COMO MEDIDA DE ACOMETIMENTO VASCULAR PRECOCE EM UMA POPULAÇÃO JOVEM, ACOMPANHADA POR 16 ANOS" aprovado, encontrando-se este dentro dos padrões éticos da pesquisa em seres humanos, conforme Resolução n.º196 sobre pesquisa envolvendo seres humanos de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, bem como o consentimento livre e esclarecido.

O pesquisador deverá informar ao Comitê de Ética qualquer acontecimento ocorrido no decorrer da pesquisa.

O Comitê de Ética solicita a V. S^ª., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

Prof^ª. Patrícia Maria C. O. Duque
Membro do Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO B – Termo de consentimento informado

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Hospital Universitário Pedro Ernesto
Serviço/Disciplina de Cardiologia
Setor de Hipertensão Arterial e Lípidos

Estudo do Rio de Janeiro
Projeto de Pesquisa Família de Bom Coração

1. Afirmação Introdutória

Você está sendo convidado a participar de um estudo de investigação epidemiológica e clínica. Para decidir se você deseja ou não participar, você precisa entender as vantagens e desvantagens do mesmo, para poder formar a sua opinião.

2. Objetivo do Estudo

Embora tenha havido muitos avanços no diagnóstico e tratamento das doenças cardiovasculares, elas ainda permanecem como causa de grande morbidade e mortalidade em vários países, inclusive o Brasil, sendo uma causa comum de afastamento do trabalho ou mesmo de aposentadoria precoce. Considerável soma de recursos estão destinadas em todo o mundo, para pesquisas e programas científicos com o objetivo máximo de identificar, controlar e prevenir estas doenças.

Uma das formas de fazer esta prevenção é identificar desde cedo certas condições, chamadas de fatores de risco cardiovascular, que aumentam a chance das pessoas de terem angina ou infarto, derrame, ou outros problemas do coração e da circulação. São eles: pressão alta, diabetes ou açúcar alto no sangue, excesso de peso, problemas de colesterol alto e outros hábitos como má alimentação, fumar ou usar bebida alcoólica além de não praticar atividade física. Além disso, sabemos hoje que estes fatores de risco costumam estar presentes em vários membros da mesma família, o que quer dizer que se você ou algum parente seu tem alguma dessas anormalidades, as outras pessoas da sua família também poderão ter essas mesmas doenças.

No período entre 1983 e 1987, você participou de um projeto chamado “Estudo do Rio de Janeiro”, quando uma equipe de médicos, sob a coordenação do Prof. Dr. Ayrtton Pires Brandão, foi a várias escolas, fez exame do coração, aferiu a pressão arterial e também verificou o peso e a altura das crianças e dos

adolescentes. O objetivo do exame, naquela ocasião, era saber qual era a faixa de pressão arterial normal das crianças brasileiras.

Desde então, muitos desses estudantes e seus familiares vêm sendo acompanhados por nós, através de avaliações periódicas.

Na fase atual, estamos convidando você, para comparecer ao Hospital Universitário Pedro Ernesto e realizar vários exames, semelhantes aos anteriores. Depois de toda a avaliação, podemos saber se você tem algum problema no coração ou alguma dessas anormalidades que poderão causar esses problemas, no futuro.

3. Procedimentos médicos a serem seguidos

Após ler, entender e concordar, você assinará o Consentimento Informado, e somente depois, os médicos irão examinar você e colher o seu sangue para os exames laboratoriais. Se você estiver tomando algum remédio prescrito pelo seu médico, eles deverão ser mantidos, ou, a critério do seu médico, poderão ser modificados no futuro, de acordo com o resultado de seus exames.

Na visita médica aqui no Hospital, serão feitos o exame do coração, a medida da pressão arterial e verificação do seu peso, de sua altura, a medida da sua cintura e quadril, a medida de várias dobras cutâneas para avaliar seu percentual de gordura, além da coleta de sangue para dosar a glicose, a insulina, os níveis de leptina, adiponectina, proteína C-reativa, fibrinogênio, as gorduras: triglicerídeo, colesterol e suas frações, e uma análise genética para correlacionar sua saúde com a de seus descendentes. Também será realizado eletrocardiograma e o exame de velocidade de onda de pulso (VOP). Nesta avaliação, não serão administrados medicamentos. Após esta visita, você terá acesso a todos os resultados e em caso de alterações clínicas e nutricionais detectadas, caso seja de seu interesse, você poderá realizar o tratamento no Serviço de Cardiologia deste hospital, ou levar os exames para o seu médico particular. Além disso, você saberá como está a sua saúde cardiovascular geral e a prática de hábitos saudáveis de vida poderá ser adotada.

4. Desconfortos e riscos

Nenhum novo medicamento ou forma de tratamento será testado em você e o único desconforto será o da coleta de sangue, através da punção do sangue de sua veia, como é feito habitualmente.

5. Exclusões

Se você não entender alguma palavra do texto, peça explicações ao médico que o está atendendo. Se não for da sua vontade, você não tem obrigação de participar do estudo.

6. Benefícios aos participantes

As doenças do coração são a principal causa de morte no nosso país e no mundo. Várias são as situações que, quando presentes, aumentam o risco do

indivíduo ter um problema do coração: pressão alta, diabetes, colesterol elevado, fumo, obesidade, falta de exercício físico são algumas das mais conhecidas. Estas condições são reconhecidas hoje como os fatores de risco cardiovascular. Hoje se sabe que, quanto mais cedo estes fatores são identificados, mesmo que a pessoa não sinta nada, maior o benefício que esta pessoa terá com o tratamento imediato.

Ao participar de estudos como este, você estará colaborando para que um maior conhecimento médico e científico em nosso país seja alcançado. Além disso, você estará realizando uma revisão ampla da sua saúde cardiovascular e em sendo encontrada alguma anormalidade, você será devidamente informado, e as orientações médicas serão fornecidas.

É possível também que nos indivíduos, onde os fatores de risco cardiovascular estão mais presentes, sejam identificados e possam ser alertados para mudanças nos seus hábitos, com vistas à prevenção das doenças do coração.

7- Dados confidenciais

A menos que sejam requeridos por lei, apenas o investigador, o comitê de revisão e a comissão de ética terão acesso aos dados confidenciais que identificam você pelo nome. Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões ou em publicações; no entanto, você não será identificado nestas apresentações. Todo o material biológico coletado neste estudo será exclusivamente utilizado para as pesquisas dos fatores de risco cardiovascular. Qualquer outro exame a ser realizado com este material será solicitado novo consentimento, informando detalhadamente o fim a que se destina.

8. Novas descobertas

Se no decorrer deste estudo ou ao seu final, surgir alguma conclusão relevante para seu benefício, você será informado a respeito.

9. Pessoas para contato

O pesquisador ou seu substituto responderá a todas as perguntas. Se você tiver questões adicionais no decorrer deste estudo sobre a pesquisa ou seus direitos como um participante da pesquisa, poderá dirigi-las à Dra. Andréa Araújo Brandão ou Dra. Maria Eliane Magalhães, no setor de Hipertensão Arterial e Lípidos da Cardiologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, tel: 2587-6482.

10. Participação voluntária

Você está participando voluntariamente deste estudo. Você pode se recusar a participar do mesmo a qualquer momento, sem penalidades nem perda dos benefícios a que você já tem direito.

Li o texto acima e estou ciente do conteúdo deste formulário de consentimento. Minhas perguntas foram respondidas. Consinto voluntariamente em participar. Recebi uma cópia deste formulário de consentimento.

Nome do paciente: _____

Assinatura: _____ Data: _____

Nome do investigador: _____

Assinatura: _____ Data: _____

FAMÍLIA DE BOM CORAÇÃO – Av. 28 de Setembro, 77 sl 251 – Vila Isabel – Rio de Janeiro
– RJ – CEP: 20551-030 – Tel.: 2587-6482.