

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**FACULDADE DE MEDICINA**

**ESTUDO DA AÇÃO DO TABACO NA CIRCULAÇÃO CEREBRAL POR MEIO DA  
ANÁLISE DOPPLER DAS ARTÉRIAS CEREBRAIS MÉDIAS E OFTÁLMICAS EM  
FUMANTES CRÔNICOS**

**Maria Marta Bini Martins e Paes**

**UBERLÂNDIA**  
**2016**

**ESTUDO DA AÇÃO DO TABACO NA CIRCULAÇÃO CEREBRAL POR  
MEIO DA ANÁLISE DOPPLER DAS ARTÉRIAS CEREBRAIS MÉDIAS E  
OFTÁLMICAS EM FUMANTES CRÔNICOS**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como  
requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.**

**Área de Concentração: Ciências da Saúde.**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Angélica Lemos Debs Diniz**

**UBERLÂNDIA**

**2016**



Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

P126c  
2016      Paes, Maria Marta Bini Martins e, 1967-  
            Estudo da ação do tabaco na circulação cerebral por meio da análise  
Doppler das artérias cerebrais médias e oftálmicas em fumantes crônico /  
Maria Marta Bini Martins e Paes. - 2016.  
            69 f.

            Orientadora: Angélica Lemos Debs Diniz.  
            Tese (doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa  
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.  
            Inclui bibliografia.

            1. Ciências médicas - Teses. 2. Artérias cerebrais - Teses. 3. Artéria  
oftálmica - Teses. 4. Fumantes de cigarro - Avaliação de riscos de saúde  
- Teses. I. Diniz, Angélica Lemos Debs, 1966-. II. Universidade Federal  
de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III.  
Título.

---

CDU: 61

## **FOLHA DE APROVAÇÃO**

**Maria Marta Bini Martins e Paes**

### **ESTUDO DA AÇÃO DO TABACO NA CIRCULAÇÃO CEREBRAL POR MEIO DA ANÁLISE DOPPLER DAS ARTÉRIAS CEREBRAIS MÉDIAS E OFTÁLMICAS EM FUMANTES CRÔNICOS**

**Presidente da banca (orientadora):** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Angélica Lemos Debs Diniz

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde.

#### **Banca Examinadora**

**Titular:** Prof. Dr. Antônio Carlos Vieira Cabral

**Instituição:** Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

**Titular:** Profa. Dra. Marina Carvalho Paschoini

**Instituição:** Universidade Federal do Triângulo Mineiro

**Titular:** Prof. Dr. Francisco Cyro Reis de Campos Prado Filho

**Instituição:** Universidade Federal de Uberlândia

**Titular:** Prof. Dr. Thúlio Marquez Cunha

**Instituição:** Universidade Federal de Uberlândia

**UBERLÂNDIA**

**2016**

Dedico esse estudo a Luísa, como estímulo para que tenha curiosidade em criar as próprias dúvidas e coragem para desafiar seus limites ao resolvê-las.

## **Agradecimentos**

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Angélica Lemos Debs Diniz, Professora da Pós-Graduação de Ciências da Saúde, minha orientadora, por seu apoio e por me permitir essa oportunidade.

Aos participantes desse estudo que doaram seu tempo e expuseram parte de suas vidas respondendo a perguntas pessoais para a ampliação de conhecimentos científicos.

Aos meus pais, Joaquim Aparecido Martins e Gleyde Aparecida Bini Martins que sempre me incentivaram ao estudo e às responsabilidades que o conhecimento traz.

Ao meu marido, Mário Paulo, pelo grande companheirismo, incentivo e sugestões.

A todas as pessoas do Setor de Ultrassonografia e do Setor de Neurologia da UFU por seu apoio e colaboração.

Ao Dr. Milton Viana Diniz Filho pelo apoio, incentivo e disponibilidade para que esse estudo fosse realizado.

“— Seja canguleiro, João, acima de tudo canguleiro. Mas seja canguleiro estudando, aprendendo, indo para diante, como fazem os xarias lá do outro lado.

— E os outros, Seu Geraldo? Eles me chamaram de xarias.

— Não, menino, — exclamou com impaciência, — você é mais canguleiro do que eles, qualquer um deles. Você é um canguleiro que vai à aula. Ao passo que os outros, que jamais irão à escola, esses nunca serão canguleiros... Serão o que os xarias quiserem que eles sejam.”

**Cabra das Rocas**  
**Homero Homem**

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar as médias das velocidades e Índices Doppler das Artérias Cerebrais Médias (ACM) e Oftálmicas (AO) de tabagistas conforme o tempo de consumo do cigarro em função do sexo. Avaliar as relações entre a ACM e a AO.

**Métodos:** Utilizou-se o método Doppler para a avaliação do Pico de Velocidade Sistólica (PSV), Velocidade Diastólica Final (VDF) e Velocidade Média (VM) na ACM e na AO. Foi realizada a coleta da VM na Artéria Carótida Interna (ICA) para a realização do Índice de Lindegaard (IL). Os Índices de Resistência (IR) e de Pulsatilidade (IP) também foram avaliados em ambos os vasos. O Segundo Pico de Velocidade Sistólica (P2) e a Relação P2/PVS (PR) foram avaliados na AO. As coletas foram realizadas com um intervalo mínimo de duas horas de abstinência ao cigarro (período tardio) e em até 10 minutos após fumar (período recente). Utilizaram-se os testes t de Student para medidas pareadas para avaliar as diferenças entre os períodos tardio e recentes de consumo (avaliação intragrupo) e o teste t de Student para a comparação entre os sexos (avaliação intergrupo). A diferença entre o período tardio e agudo foi expresso em porcentagens para a avaliação do efeito na AO e na ACM. A variação entre as velocidades intra arteriais da AO e da ACM foi estimada utilizando-se os testes ANOVA e Kruskal-Wallis. Consideramos significância a um nível de  $\alpha \leq 0,05$  e um intervalo de confiança de 95% para todos os testes. **Resultados:** O grupo de estudo foi composto por 71 fumantes crônicos (34 homens e 37 mulheres). O PSV, a VDF e a VM mostraram um aumento de velocidade na AO e na ACM em ambos os vasos e sexos depois de fumar. O IR e o IP apresentaram uma diminuição em ambas as artérias depois de fumar com efeito quase exclusivo nas mulheres. O PR não se alterou em função do consumo dos cigarros, mas foi maior nas mulheres em ambos os períodos de consumo. Não houve variação do IL. **Conclusões:** Houve aumento das velocidades de fluxo após o consumo do cigarro em ambos os vasos e sexos, com a mesma direção de efeito, compatíveis com alterações transitórias e funcionais no leito arterial. Contudo, os achados sugerem que as mulheres apresentam maior resposta hemodinâmica ao consumo de cigarros.

**Palavras chave:** reatividade vascular, efeitos do cigarro, Doppler, susceptibilidade sexo específica.

## ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate the mean of Doppler velocities and indices of the Middle Cerebral Arteries (MCA) and Ophthalmic Arteries (OA) in chronic smokers according to the time of cigarette consumption as a function of sex. To evaluate the relations between the Middle Cerebral Artery and the Ophthalmic Artery. **Methods:** We used the Doppler method for assessing the Peak of Velocity Systolic (PVS), End Diastolic Velocity (EDV) and Mean Velocity (VM) in MCA and OA. MV was collected in the Internal Carotid Artery (ICA) to perform the Lindegaard Index (IL). Resistance Index (RI) and Pulsatility Index (PI) were performed in both arteries. Second Peak of Systolic Velocity (P2) and P2 / PVS (Peak Ratio \_ PR) were evaluated only in the AO. The samples were collected with a minimum of two hours of cigarette withdrawal (late period) and up to 10 minutes after smoking (recent period). We used the paired t-test for the comparison between late and recent periods of cigarette consumption (intragroup assessment) and the unpaired t-test for the comparison between sexes (intergroup comparison). The difference between the late and recent period were expressed in percentages for the evaluation of the effect on the AO and the MCA were used. The variation between intra-arterial velocities in the AO and in the ACM was estimated using the ANOVA and Kruskal-Wallis tests. We considered significance at a level of  $\alpha \leq 0.05$  and a 95% confidence interval for all tests. **Results:** The study group was composed by 71 chronic smokers (34 men and 37 women). The PVS, EDV and VM showed a velocity increase in OA and MCA in both sexes after smoking. RI and PI presented a decrease in both arteries after smoking, with effect almost exclusively in women. PR was not changed after consumption of cigarettes in both sexes, but it was higher in women in both periods of consumption. There was no variation of IL. **Conclusions:** There was an increase in flow velocities after cigarette consumption in both arteries and sexes, presenting the same direction of effect, compatible with transient and functional alterations in the arterial bed. However, the findings suggest that women have a greater hemodynamic response to cigarette smoking.

**Keywords:** vascular reactivity; tobacco effects; Doppler ultrasonography; Sex-Specific Susceptibility

## Lista de ilustrações

**Figura 1:** Efeito Doppler. VS: vaso sanguíneo; Hm: hemácias. As setas indicam o começo e o fim da onda em movimento durante o ciclo cardíaco.

Fonte: Paes e Diniz 2016.....16

**Figura 2:** Artéria Oftálmica (AO); Nervo Óptico (NO); Globo Ocular (GO).

Disponível em: <http://www.centralx.es/p/113412/arteria-oftalmica>.....18

**Figura 3:** 3A: Relação entre a ACM e a AO. ACM: artéria cerebral média; AO: artéria oftálmica; ACI: artéria carótida interna. 3B; Relação entre a AO e anastomoses com a artéria carótida externa (ACE); AF: artéria facial.

Fonte: Paes e Diniz 2016.....19

**Figura 4:** Artéria Cerebral Média (ACM).

Disponível em: <http://es.slideshare.net/kija/circulacin-cerebral>.....19

**Figura 5:** Coleta do Doppler da AO. AO: Artéria Oftálmica. ACR: Artéria Central da Retina. GO: globo ocular. PVS: Pico de Velocidade Sistólica. VDF: Velocidade Diastólica Final. Fonte: Paes e Diniz 2016.....29

**Figura 6:** Técnica de coleta da ACM: artéria cerebral média. ACM: artéria cerebral média; ACA: artéria cerebral anterior. SU: sonda ultrassom.

PVS: pico de velocidade sistólica. VDF: velocidade diastólica final.

Fonte: Paes e Diniz 2016.....30

**Figura 7:** Bifurcação artéria cerebral média (ACM)/ artéria cerebral anterior (ACA).

A seta indica a bifurcação. Fonte: Paes e Diniz 2016.....30

**Figura 8:** Técnica de coleta da artéria carótida interna (ACI). ACC: artéria carótida comum; ACE: artéria carótida externa. SU: sonda ultrassom.

PVS: pico de velocidade sistólica. VDF: velocidade diastólica final.

Fonte: Paes e Diniz 2016.....31

**Figura 9:** Velocidades e índices Doppler da artéria cerebral média (ACM), carótida interna (ACI) e artéria oftálmica (AO). PVS: Pico de velocidade sistólica; VDF: Velocidade diastólica final; P2: Segundo pico de velocidade sistólica; IR (Índice de Resistência):  $PVS - VDF / PVS$ ; IP: (Índice de Pulsatilidade):  $PVS - VDF / \text{velocidade média}$ ; PR:  $P2 / PVS$ .

Fonte: Paes e Diniz 2016.....32



## Lista de tabelas

<b>Tabela 1:</b> Comparação entre as variáveis biológicas em função do sexo.....	37
<b>Tabela 2:</b> Idade dos participantes por décadas em função do sexo.....	37
<b>Tabela 3:</b> Comparação entre as variáveis biológicas em função do sexo e suas variações em relação ao tempo de consumo do cigarro.....	38
<b>Tabela 4:</b> Comparação entre a PVS, P2 e VDF da AO entre o grupo de estudos nos períodos tardio e recente de consumo do cigarro em relação ao sexo .....	39
<b>Tabela 5:</b> Comparação entre a PVS, VDF e VM da ACM entre o grupo de estudos nos períodos tardio e recente de consumo do cigarro em relação ao sexo.....	39
<b>Tabela 6:</b> Comparação entre o IR, IP e PR da AO entre o grupo de estudos nos períodos tardio e recente de consumo do cigarro em relação ao sexo .....	40
<b>Tabela 7:</b> Comparação entre o IR e o IP da ACM entre o grupo de estudos nos períodos tardio e recente de consumo do cigarro em relação ao sexo.....	41
<b>Tabela 8:</b> Comparação entre a Velocidade Média da Artéria Carótida Interna e o Índice de Lindegaard em função do tempo de consumo do cigarro e do sexo.....	42
<b>Tabela 9:</b> Comparação entre a AO e a ACM em função da variação das velocidades nos períodos tardio e recente de consumo de cigarros e em relação ao sexo.....	43
<b>Tabela 10:</b> Comparação entre a variação das velocidades da AO e da ACM em função da variação das velocidades nos períodos tardio e recente de consumo de cigarros e em relação ao sexo.....	44

## Lista de quadros

<b>Quadro 1:</b> Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND). Fonte: Heatherton e Koziowski 1991.....	27
<b>Quadro 2:</b> Resumo da análise estatística.....	35
<b>Quadro 3:</b> Composição Derby Azul®.	
Disponível em: <a href="https://pt.wikipedia.org/wiki/Derby_%28tabaco%29">https://pt.wikipedia.org/wiki/Derby_%28tabaco%29</a> .....	36

## **Lista de abreviaturas e siglas**

**ACA** \_ Artéria Cerebral Anterior

**ACM** \_ Artéria Cerebral Média

**AO** \_ Artéria Oftálmica

**AVC** \_ Acidente Vascular Cerebral

**CO2** \_ Dióxido De Carbono

**DTC** \_ Doppler Transcraniano

**FC** \_ Frequência Cardíaca

**FTND** \_ Fagerström Test for Nicotine Dependence

**IP** \_ Índice De Pulsatilidade

**IR** \_ Índice de Resistência

**NO** \_ Óxido Nítrico

**P2** \_ Segundo Pico de Velocidade Sistólica

**PAD** \_ Pressão Arterial Diastólica

**PAS** \_ Pressão Arterial Sistólica

**PR** \_ Relação P2 e Pico de Velocidade Sistólica

**PVS** \_ Pico de Velocidade Sistólica

**VDF** \_ Velocidade Diastólica Final

**VM** \_ Velocidade Média

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1 Dopplervelocimetria.....	16
2.2 Artéria Oftálmica e Cerebral Média.....	17
2.3 Artérias Oftálmicas, Cerebrais Médias e Tabagismo.....	20
3. JUSTIFICATIVA.....	22
4. HIPÓTESES NULAS.....	23
5. OBJETIVOS.....	24
6. MATERIAIS E MÉTODOS.....	25
6.1. Desenho do Estudo.....	25
6.2. Critérios de Inclusão.....	25
6.3. Critérios de Exclusão.....	26
6.4. Variáveis estudadas.....	26
6.4.1. Coleta Doppler.....	28
6.4.2. Artéria Oftálmica.....	28
6.4.3. Artéria Cerebral Média.....	29
6.4.4. Artéria Carótida Interna.....	30
6.4.5. Variáveis Dopplervelocimétricas Estudadas.....	31
6.4.6. Outras variáveis.....	32
7. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
8. RESULTADOS.....	36
9. DISCUSSÃO.....	45
10. CONCLUSÕES.....	58
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
ANEXOS	
Anexo 1: Aprovação CEP.....	65
Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	66
Anexo 3: Protocolo de Pesquisa.....	68

## 1. INTRODUÇÃO

O tabagismo é uma causa evitável tanto de doenças graves quanto de mortalidade, cuja abrangência o torna um problema global de Saúde Pública. Muitas vezes, os efeitos do tabagismo não resultam em mortes imediatas e se relacionam com o desenvolvimento ou piora de doenças crônicas. Fumar é uma potente e evitável causa de doença vascular (POWELL, 1998) e aumenta o risco de acidente vascular cerebral (AVC) de 2 a 4 vezes (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2014).

Os efeitos do tabagismo parecem ser múltiplos e complexos ao afetar tanto o sistema vascular sistêmico quanto o cerebral (KOCHANOWICZ et al., 2015). Dentre os mecanismos patogênicos propostos como capazes de provocar aumento do risco de AVC entre os fumantes, a lesão vascular endotelial direta e a alteração dos fatores hemodinâmicos circulantes parecem estar envolvidas (PAUL; THRIFT; DONNAN, 2004). O tabagismo ainda pode causar perturbações químicas que alteram os mecanismos fisiológicos de deformação ou estiramento dos vasos, levando à remodelação vascular e possível disfunção (LU; KASSAB, 2011). SILVESTRINI et al., 1996 também sugerem que alterações agudas da hemodinâmica do cérebro contribuem para o aumento do risco dessa doença.

Em relação ao sexo, estudos sugerem cerca de 10% de risco maior de AVC em mulheres (PETERS, HUXLEY, WOODWARD 2013), porém, embora os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos sejam diferentes entre homens e mulheres, as últimas têm sido sub-representadas em testes clínicos e na Medicina (BAGGIO et al. 2013).

A avaliação por meio do estudo Doppler é um método diagnóstico utilizado em praticamente todas as especialidades médicas e pode determinar a velocidade e direção do fluxo sanguíneo em um vaso (WOOD et al., 2010). Cada vaso tem uma assinatura específica e, na presença de doença vascular, ondas anormais podem ser um indício de alterações clínicas ou subclínicas (WOOD et al., 2010). O método permite a monitorização por períodos prolongados, apresenta alta resolução temporal, tem excelente custo/benefício e é ideal para estudar a dinâmica da reatividade vascular num curto espaço de tempo (YEO; SHARMA, 2010). As características do Doppler o tornam um dos métodos diagnósticos mais simples do ponto de vista biofísico e talvez o teste de interpretação mais complexo em Medicina

Vascular (YEO; SHARMA, 2010).

O Doppler cerebral é um exame não invasivo, que fornece uma avaliação confiável dos padrões de fluxo sanguíneo intracraniano em tempo real por meio de informações fisiológicas (YEO; SHARMA, 2010). O Doppler orbital, assim como o cerebral, é o método mais aplicável e prático no ambiente clínico para a investigação da hemodinâmica nesses vasos (WILLIAMSON; HARRIS, 1996).

Esse estudo pretende utilizar as conveniências do Doppler para avaliar a reatividade da ACM e da AO em tabagistas crônicos de acordo com o tempo de consumo do cigarro em função da susceptibilidade sexo específica.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

O tabagismo é um problema de Saúde Pública e uma causa evitável de doenças graves e mortalidade, de abrangência global. O consumo de cigarros, frequentemente não resulta em mortes imediatas, contribuindo com o desenvolvimento ou piora de doenças crônicas.

O tabagismo afeta o sistema vascular, tanto sistêmico quanto cerebral, e seus efeitos parecem ser múltiplos e complexos (KOCHANOWICZ et al., 2015). Embora existam poucas associações entre doença venosa e tabagismo, há provas inequívocas de que fumar está associado a quase todas as formas de doença arterial (POWELL, 1998). Prever como o tabagismo vai afetar a função na região da árvore vascular a ser estudada é difícil, devido à grande variedade de potenciais mediadores vasoativos presentes no cigarro e do somatório das ações vasoativas de cada substância inalada (SALAFIA; SHIVERICK, 1999).

O tabagismo aumenta o risco de AVC de 2 a 4 vezes (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2014), com uma relação direta de causa e efeito entre dose de consumo de cigarros e aumento de risco infarto cerebral e hemorragia subaracnóidea (PAUL; THRIFT; DONNAN, 2004). Fumar parece estar envolvido na patogênese do AVC através de dois mecanismos: dano direto aos vasos, alterando sua arquitetura e função e efeitos sobre fatores hemodinâmicos no sangue circulante (PAUL; THRIFT; DONNAN, 2004). O tabagismo ainda pode causar perturbações químicas que alteram os mecanismos fisiológicos de deformação ou estiramento dos vasos (fluxo de cisalhamento), cuja manutenção é crucial para o funcionamento vascular normal (CUNNINGHAM; GOTLIEB, 2005), levando à remodelação vascular e possível disfunção endotelial (LU; KASSAB, 2011). Todos esses efeitos podem resultar em aterosclerose e aumentar o risco de AVC (PITTILO, 2001; PAUL; THRIFT; DONNAN, 2004). Entretanto, o cigarro também cursa com alterações consistentes e generalizadas de pequenas artérias e arteríolas que ocorrem raramente em não fumantes e são independentes do processo aterosclerótico (ALZIMAMI et al., 2013). Além disso, SILVESTRINI et al., 1996 sugerem que alterações agudas da hemodinâmica do cérebro podem causar aumento do risco dessa doença.

Em relação ao sexo, estudos sugerem cerca de 10% de risco maior de AVC em mulheres (PETERS, HUXLEY, WOODWARD 2013). Entretanto, apesar dos

perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos serem diferentes entre os sexos, historicamente as mulheres têm sido sub-representadas em testes clínicos e na Medicina (BAGGIO et al. 2013).

## 2.1 Dopplervelocimetria

O efeito Doppler é um fenômeno físico, que permite utilizar a mudança de frequência das ondas emitidas ou refletidas por um objeto em movimento para medir sua velocidade. Foi descrito por Johann Christian Andreas Doppler (Salzburgo, 1803 — Veneza, 1853), um físico austríaco, no trabalho “Über das farbige Licht der Doppelsterne” (Sobre a cor da luz das estrelas duplas) em 1842 (WILLIAMSON; HARRIS, 1996). Trata-se de um método diagnóstico utilizado em praticamente todas as especialidades médicas e pode determinar a velocidade e direção de fluxo sanguíneo em um vaso (WOOD et al., 2010). Quando um feixe Doppler é dirigido para um vaso sanguíneo, as células que fluem em seu interior, notadamente as hemácias, geram uma onda em movimento que permite a avaliação vascular de qualquer parte do corpo humano. O Doppler é um exame não invasivo, que permite a monitorização por períodos prolongados, apresenta alta resolução temporal e tem excelente custo/benefício. A Figura 1 ilustra o efeito Doppler.

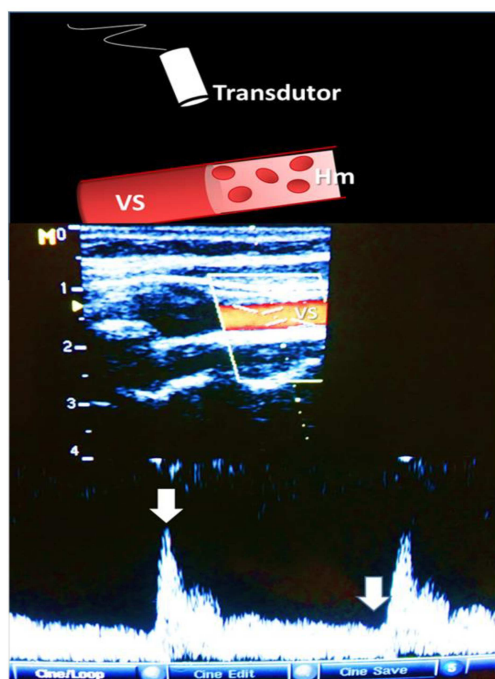


Figura 1: Efeito Doppler. VS: vaso sanguíneo; Hm: hemácias. As setas indicam o começo e o fim da onda em movimento durante o ciclo cardíaco.

Fonte: Paes e Diniz 2016



O Doppler Transcraniano (DTC) é utilizado para a avaliação de doença vascular cerebral há mais de uma década e fez progressos consideráveis. É um exame não invasivo, que fornece uma avaliação confiável dos padrões de fluxo sanguíneo intracraniano em tempo real através de informações fisiológicas (YEO; SHARMA, 2010). Assim como o DTC, o Doppler dos vasos orbitais é o método mais aplicável no ambiente clínico e proporciona talvez o meio mais prático ainda hoje de investigar a hemodinâmica desses vasos (WILLIAMSON; HARRIS, 1996).

O Doppler das Artérias Oftálmicas (porções extracranianas) e das Artérias Cerebrais Médias (intracranianas) é baseado no mesmo princípio físico: a sonda Doppler emite ondas sonoras que são refletidas pelas células vermelhas do sangue em movimento e detectadas pelo transdutor (WILLIE et al., 2011), possuindo as mesmas interpretações e propiciando comparações entre as velocidades de fluxos de ambas. No entanto, existem algumas diferenças técnicas na aquisição do Doppler extra e intracraniano que devem ser discutidas. O Doppler da AO tem vantagens anatômicas particulares, devido à ausência de obstáculos às ondas de ultrassom e ao ângulo vertical inerente à sua anatomia, que facilita a avaliação desse vaso. O DTC da ACM tem no crânio dos adultos um grande obstáculo à penetração do feixe de ultrassom: o osso atenua fortemente a onda sonora, tornando impossível gravar o fluxo de sangue das artérias intracranianas por meio do Doppler convencional, que opera na frequência entre 5 a 10 MHz. Embora AASLID; MARKWALDER; NORNES, 1982 tenham desenvolvido o estudo do DTC usando uma aparelhagem específica para o procedimento, contendo sondas com frequências mais baixas, de 1 a 2 MHz, o DTC ainda não pode ser realizado em 10% a 15% dos indivíduos por falta de uma janela acústica adequada (YEO; SHARMA, 2010).

## **2.2 Artéria Oftálmica e Cerebral Média**

O Sistema Nervoso Central é vascularizado por dois sistemas: o vertebrobasilar, oriundo das artérias vertebrais que irriga a porção posterior do cérebro, e o carotídeo, que irriga a porção anterior. As artérias supratentoriais incluem as porções clinóides das artérias carótidas internas, que originam as artérias oftálmicas, as artérias cerebrais médias e as artérias cerebrais anteriores (RHOTON, 2002).

A Artéria Oftálmica (AO) é o primeiro ramo colateral da carótida interna. Trata-se de uma pequena artéria cujo diâmetro varia de  $1,45 \pm 0,3$  milímetros, sem diferença de diâmetro em função do sexo (KOCABIYIK, YAZAR, OZAN, 2009). Apresenta um segmento intracraniano geralmente muito curto, de 1 a 2 milímetros, que continua como um segmento extracraniano bem maior, sendo o único ramo da carótida interna com essa característica (RHOTON, 2002). Ela entra na órbita em conjunto com o nervo óptico, dividindo-se em três partes: a primeira, que corre ao longo da porção ínfero-lateral do nervo óptico; a segunda, que se curva antes de cruzar o nervo óptico no lado nasal na órbita média; a terceira, nasal ao nervo óptico, onde o vaso se divide em seus ramos terminais (KOCABIYIK, YAZAR, OZAN, 2009). A AO também apresenta conexões com a circulação extracraniana, pois se conecta com ramos da artéria facial, que é ramo da carótida externa (KOCABIYIK, YAZAR, OZAN, 2009). Essas características tornam a AO uma artéria singular envolvida na circulação cerebral. A Figura 2 mostra a AO.

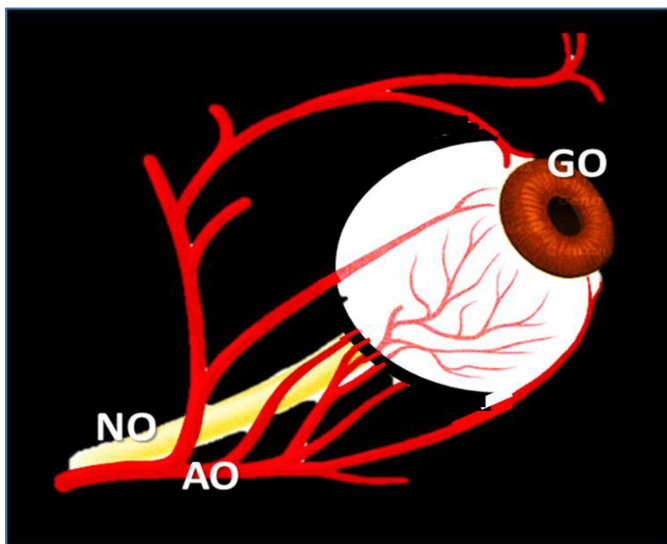


Figura 2: Artéria Oftálmica (AO); Nervo Óptico (NO); Globo Ocular (GO).

Disponível em:

<http://www.centralx.es/p/113412/arteria-oftalmica>

A Figura 3 ilustra a relação entre a AO com a ACM e a AO com a circulação extracraniana.

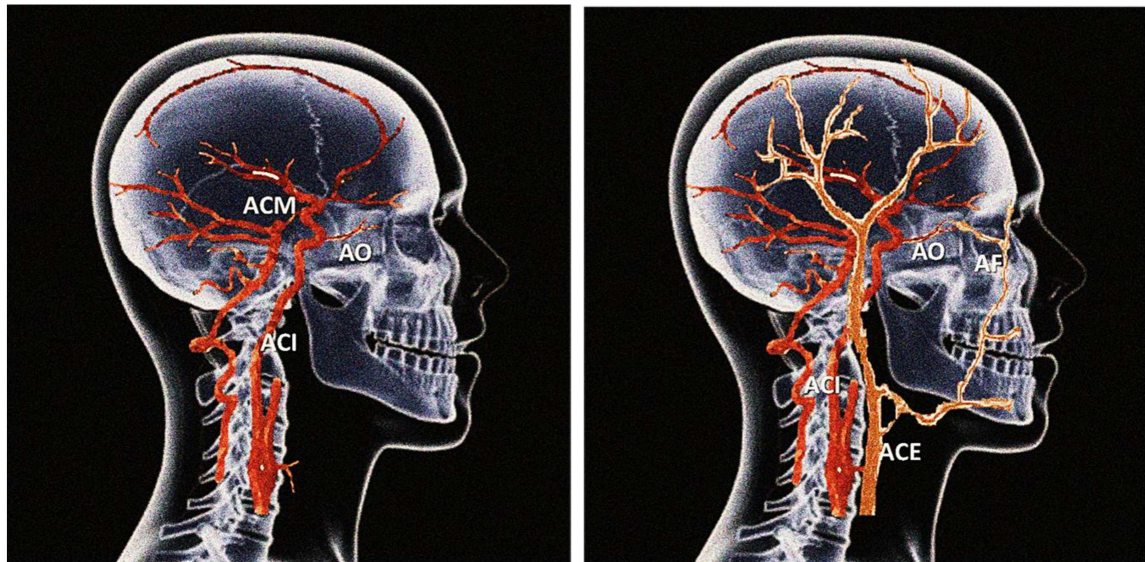


Figura 3: 3 A: Relação entre a ACM e a AO. ACM: artéria cerebral média; AO: artéria oftálmica; ACI: artéria carótida interna. 3 B: Relação entre a AO e anastomoses com a Artéria Carótida Externa (ACE); AF: Artéria Facial.

Fonte: Paes e Diniz 2016.

A Artéria Cerebral Média (ACM) também pertence ao sistema carotídeo e é a maior e mais complexa artéria cerebral, sendo o primeiro ramo terminal da carótida interna. Sempre presente, seu diâmetro varia de 2,4 - 4,6 milímetros (média 3,9 mm), cerca de duas vezes maior que o diâmetro da artéria oftálmica e da artéria cerebral anterior (ACA), o segundo ramo terminal da carótida interna. A ACM é dividida em quatro segmentos: M1 (esfenoidal), M2 (insular), M3 (opercular), e M4 (cortical) (RHOTON, 2002). A Figura 4 ilustra a ACM.

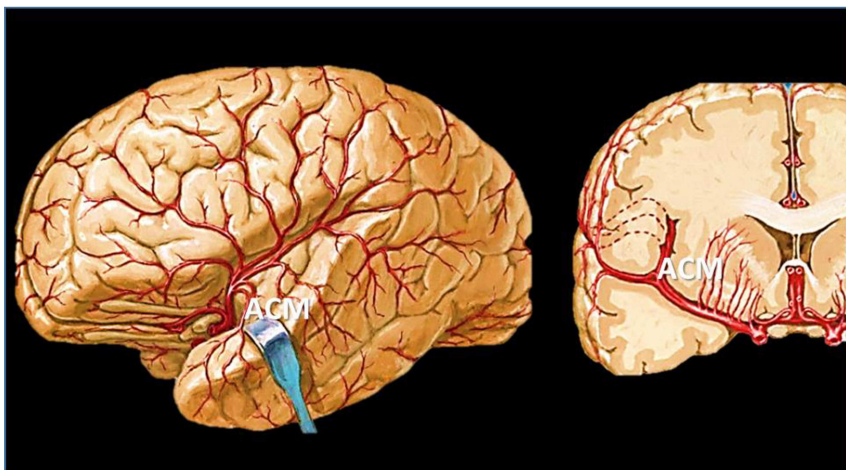


Figura 4: Artéria Cerebral Média (ACM).

Disponível em: <http://es.slideshare.net/kija/circulacin-cerebral>

## 2.4 Artérias Oftálmicas, Cerebrais Médias e Tabagismo

A Artéria Oftálmica é um vaso com grande potencial para o estudo Doppler na investigação da ação farmacológica de substâncias (LOCKHART et al., 2006). Portanto, é ideal para o estudo dos efeitos do cigarro, que possui centenas, senão milhares de substâncias potencialmente vasoativas (KOCHANOWICZ et al., 2015), que podem causar mudanças na reatividade vascular e consequentemente, na velocidade de fluxo sanguíneo. No entanto, há poucos estudos avaliando os efeitos do tabagismo nessa artéria. WILLIAMSON, LOWE, BAXTER, 1995 notaram que a AO de fumantes apresenta velocidades de fluxo menores que não fumantes. ERGIN, AKARSU, BAYDAR, 2005 avaliaram fumantes em fase tardia de consumo do cigarro e observaram que estes apresentaram menores velocidades de fluxo que os controles, sugerindo redução de fluxo sanguíneo para a artéria oftálmica associado ao tabagismo. Publicações com metodologia semelhante, com os fumantes consumindo cigarros no máximo 60 minutos antes da coleta do Doppler encontraram aumento das velocidades de fluxo logo após o consumo (SATICI et al, 1999, KAISER; SCHOETZAU; FLAMMER, 1997). Esses estudos foram realizados comparando-se tabagistas e controles não fumantes. Os resultados, embora pareçam conflitantes, ora com aumento, ora com redução das velocidades de fluxo, avaliados em conjunto, concordam com os resultados obtidos por PAES; DINIZ; JORGE, 2013. Esses autores observaram que a reatividade da AO em gestantes tabagistas apresenta um padrão transitório e bifásico, com aumento das velocidades de fluxo após o consumo de cigarros e redução das velocidades de fluxo após no mínimo 2 horas de abstinência. Os autores desconhecem se esse padrão se mantém em mulheres não grávidas e em homens.

Em relação à ação do tabaco no fluxo sanguíneo cerebral, a literatura mostra alguns resultados conflitantes. YAMAMOTO et al., 2003 mostraram que a inalação aguda da fumaça reduz o fluxo sanguíneo cerebral regional. Já KUBOTA et al., 1983 observaram que tabagistas em algumas horas de abstinência de consumo apresentaram redução do fluxo sanguíneo cerebral. O fluxo sanguíneo regional cerebral em tabagistas crônicos, imediatamente após fumar também mostrou um padrão bifásico de vascularização no cérebro, com aumento do fluxo em áreas do cérebro posterior, principalmente o córtex visual e cerebelo e redução do fluxo em regiões límbicas anteriores e paralímbicas (ZUBIETA et al., 2005). Esses estudos utilizaram radionucleotídeos e tomografias, ao passo que o Doppler possui a

vantagem de ser um método não invasivo, financeiramente acessível, que permite a utilização de medidas repetidas para verificar mudanças nas velocidades de fluxo sanguíneo em tempo real. Curiosamente, assim como na AO, há relativamente poucos estudos utilizando-se o Doppler para avaliação da reatividade vascular da ACM em tabagistas. BOYAJIAN; OTIS, 2000 constataram que fumantes crônicos apresentaram aumento de velocidade média do fluxo da ACM após fumar. Tratou-se de um estudo piloto, com poucos participantes e não exclusão de possíveis fatores de confusão. KOCHANOWICZ et al., 2015, em um estudo envolvendo apenas homens, constatou que fumar um cigarro provocou um aumento imediato na velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais basais, principalmente na ACM. TERBORG et al., 2002 mostrou um aumento na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral nas artérias cerebrais médias durante e depois de fumar.

Em nosso estudo, pretendemos utilizar as conveniências do Doppler para avaliar a reatividade das Artérias Cerebrais Médias e Oftálmicas em tabagistas crônicos conforme o intervalo de consumo do último cigarro e sua susceptibilidade em função do sexo.

### 3. JUSTIFICATIVA

O tabagismo é um fator de risco estabelecido para acidente vascular cerebral cuja relação causa e efeito ainda não foi claramente identificada. No entanto, os acidentes vasculares são claramente um exemplo de distúrbios causados por disfunção endotelial e alterações na hemodinâmica cerebral (COSENTINO et al. 2001). Além disso, embora haja indícios de que as mulheres podem ter um maior risco dessa doença, esse sexo tem sido sub-representado em testes clínicos e na Medicina (BAGGIO et al. 2013).

Os autores desconhecem pesquisas que utilizam o estudo Doppler envolvendo em conjunto as Artérias Oftálmicas e Cerebrais Médias na avaliação das mudanças hemodinâmicas cerebrais em tabagistas relacionadas ao tempo de consumo do cigarro em função do sexo. Assim, este estudo pode proporcionar uma contribuição para melhor entendimento da fisiologia vascular cerebral nessa população, bem como a possibilidade de auxílio terapêutico desses indivíduos.



#### **4. HIPÓTESES NULAS**

As velocidades e índices Doppler das Artérias Oftálmicas e Cerebrais Médias não se modificam em função do tempo de consumo do cigarro e do sexo em tabagistas.

Não há concordância entre a direção do efeito das velocidades e índices Doppler das Artéria Oftálmicas e Cerebrais Médias.

## 5. OBJETIVOS

- Avaliar as médias das velocidades e Índices Doppler das Artérias Cerebrais Médias e Oftálmicas de tabagistas conforme o tempo de consumo do cigarro em função do sexo.
- Avaliar se há concordância dos padrões de reatividade entre as ACM e AO, frente ao consumo de cigarro em função do sexo.



## **6. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **6.1 Desenho do Estudo**

Estudo longitudinal observacional realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia – UFU, Minas Gerais, Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta Universidade sob o parecer 474.916 (ANEXO 1).

O grupo de estudos foi composto principalmente por familiares e acompanhantes de ambos os sexos de pessoas que procuravam o Ambulatório de Ultrassonografia da Universidade Federal de Uberlândia – UFU para a realização de exames de rotina, notadamente das gestantes de baixo risco. Alguns pacientes submetidos ao USG também foram incluídos, desde que esse exame fosse motivado apenas como rastreamento de rotina. O hábito tabágico foi questionado e os fumantes convidados a participar do estudo. Foi enfatizado que o exame ultrassonográfico convencional não sofreria nenhum prejuízo em decorrência da negativa. Os participantes foram informados e esclarecidos quanto aos objetivos e a metodologia do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido após a leitura (ANEXO 2). Os participantes responderam a um protocolo de pesquisa (ANEXO 3) onde informaram a quantidade de cigarros consumidos ao dia, anos pregressos de hábito tabágico e uso ou não de medicações.

A coleta foi realizada no período de 01/01/2014 a 28/02/2016.

### **6.2 Critérios de Inclusão**

- Grupo de estudo:
  - Tabagistas crônicos, definidos como inaladores da fumaça do cigarro com dependência física/psicológica aos produtos do tabaco (MEDICAL DICTIONARY, 2016). Para o presente estudo, consideramos fumantes crônicos as pessoas que consumiam no mínimo 5 cigarros ao dia por um período mínimo de 2 anos.
  - Idade mínima de 18 anos e máxima de 55 anos, evitando-se variações de velocidades de fluxo arterial ao Doppler em função da mesma (HENNERICI et al., 1987).
  - Ausência de doenças conhecidas por anamnese.
  - Uso de cigarros com filtro.

### 6.3 Critérios de Exclusão

- Doenças crônicas sistêmicas que possam interferir na reatividade vascular: hipertensão arterial crônica, diabetes, arritmias cardíacas graves, dislipidemias, acidente vascular cerebral prévio.
- Doenças oculares informadas: glaucoma, cirurgias oculares prévias.
- Uso de medicações sistêmicas ou neurológicas que possam interferir na reatividade vascular: antihipertensivos, anticoagulantes, antiarrítmicos, anticonvulsivantes.
- Sinais Doppler de estenose da artéria carótida interna.
- Uso constante de drogas ilícitas e/ou álcool.
- Uso de drogas ilícitas e/ou álcool até 72 horas antes da coleta.
- Uso de cigarros sem filtro, fumo de rolo ou cigarro eletrônico.

Embora a obesidade não fosse um critério para exclusão do trabalho, o estudo não contou com participantes de Índice de Massa Corporal maior que 30, pois os fumantes com esses critérios apresentavam comorbidades que justificavam a exclusão (dislipidemias, hipertensão, diabetes).

### 6.4 Variáveis estudadas

#### Questionário de Fagerström

Para a avaliação do grau de dependência à nicotina, utilizou-se o FTND (Fagerström Test for Nicotine Dependence). Trata-se de um questionário cuja pontuação varia de 0 a 10, estimada ao se responder seis perguntas simples, com escore de 0 a 2 e de 0 a 3 conforme a pergunta. O grau de dependência à nicotina é avaliado em escala crescente (HEATHERTON et al., 1991). O auto relato de tabagismo apresenta sensibilidade de 87% e especificidade de 89%, não existindo razão substantiva para esperar diferenças com a validação bioquímica (PATRICK et al., 1994). O FTND foi respondido em conjunto com as outras perguntas do protocolo de estudo.

O quadro 1 ilustra o Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND).

Quadro 1: Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)

1. Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro?		
- Dentro de 5 minutos		(3)
- Entre 6 a 30 minutos		(2)
- Entre 31 a 60 minutos		(1)
- Após 60 minutos		(0)
2. Você acha difícil não fumar em locais onde o fumo é proibido (como igrejas, bibliotecas, etc)?		
- Sim		(1)
- Não		(0)
3. Qual o cigarro do dia que traz mais satisfação (ou que mais detestaria deixar de fumar)?		
- O primeiro da manhã		(1)
- Outros		(0)
4. Quantos cigarros você fuma por dia?		
- 10 ou menos		(0)
- 11 a 20		(1)
- 21 a 30		(2)
- 31 ou mais		(3)
5. Você fuma mais frequentemente pela manhã (ou nas primeiras horas do dia) que no resto do dia?		
- Sim		(1)
- Não		(0)
6. Você fuma mesmo quando está tão doente que precisa ficar de cama a maior parte do tempo?		
- Sim		(1)
- Não		(0)
Tabela de Fagerström_ Conclusão quanto ao grau de dependência		
- 0 a 2 pontos	—	muito baixo
- 3 a 4 pontos	—	baixo
- 5 pontos	—	médio
- 6 a 7 pontos	—	elevado
- 8 a 10 pontos	—	muito elevado

Fonte: Heatherton e Kozlowski 1991

## Pressão Arterial

A pressão arterial foi aferida após aproximadamente cinco minutos de repouso em decúbito dorsal, no membro superior esquerdo em ambos os períodos de consumo do cigarro e no grupo controle. Foi utilizado um único esfigmomanômetro fabricado pela empresa Tycos com manguito apresentando largura padrão de 12 cm. A determinação da pressão arterial sistólica foi baseada no aparecimento do primeiro som arterial audível e pressão arterial diastólica na fase V de Korotkoff.

## Frequência Cardíaca

Determinada automaticamente pelo aparelho Sonara/tek™ Transcranial Doppler Module no momento da coleta do DTC em ambos os períodos de consumo do cigarro e no momento da coleta do grupo controle.

#### **6.4.1 Coleta Doppler**

A primeira coleta Doppler foi realizada pela manhã, com uma pausa mínima de 2 horas de abstinência do cigarro (período tardio), uma vez que as velocidades Doppler retornam aos padrões basais após esse período (PAES; DINIZ; JORGE, 2013). A segunda coleta foi realizada em seguida, no máximo 10 minutos após fumar um cigarro inteiro (período recente), pois o índice de apneia, indicador de reatividade cerebral retorna a linha de base cerca de 30 minutos após o consumo do cigarro (SILVESTRINI et al., 1996). Após a identificação das artérias, foram registradas pelo menos seis ondas sem mudança de padrão, com as velocidades e índices determinadas automaticamente por ambos os aparelhos. Os exames, para fins de pesquisa, levaram um tempo médio de 5 a 10 minutos.

#### **6.4.2 ARTÉRIA OFTÁLMICA**

Para a coleta do Doppler da Artéria Oftálmica foi utilizado o transdutor linear de 7,5 mHz do equipamento Medison Sonoace 8000SE. O ângulo utilizado para a coleta dos índices e velocidades Doppler foi o mais próximo possível de 0° e obrigatoriamente abaixo de 20°, com filtro de 50 Hz, frequência de repetição de pulso de 5 KHz e amostra volume de 2 mm (DINIZ et al., 2004). A coleta foi aferida através da pálpebra superior fechada, onde foi aplicada uma pequena quantidade de gel, enquanto a mão do examinador repousava sobre a margem orbital para minimizar a pressão sobre o globo (WILLIAMSON; HARRIS, 1996). Foi obtida a imagem do nervo óptico na ultrassonografia convencional como referência anatômica para a detecção da Artéria Oftálmica, que foi identificada aproximadamente a 15 mm de profundidade em relação ao disco óptico e seu fluxo registrado sempre imediatamente medial ao mesmo (WILLIAMSON; HARRIS, 1996 e DINIZ et al., 2004). O fluxo de sangue na órbita retrobulbar foi detectado pela produção de pixels de cor, que representam deslocamentos de frequência de Doppler, na unidade de visualização. Os exames foram seriados e realizados em curto intervalo de tempo por uma única examinadora. Assim, o vaso foi avaliado praticamente no mesmo segmento, conforme a recomendação de WILLIAMSON; HARRIS, 1996 (dados não publicados) para que a repetibilidade das velocidades fosse melhor observada.

A Figura 5 ilustra a técnica de coleta do Doppler da AO.



Figura 5: Coleta do Doppler da AO. AO: Artéria Oftálmica. ACR: Artéria Central de Retina. GO: globo ocular. PVS: Pico de Velocidade Sistólica. VDF: Velocidade Diastólica Final.

Fonte: Paes e Diniz 2016.

### 6.4.3 ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA

Para a coleta do Doppler da Artéria Cerebral Média, foi utilizado o equipamento Sonara/tek™ Transcranial Doppler Module. A coleta foi aferida na janela acústica transtemporal, entre o ângulo do olho e do pavilhão auricular acima do cume zigomático para a avaliação da ACM (WILLIE et al., 2011) a uma profundidade de 4,0 a 6,0 centímetros (cm) onde seu fluxo apresenta velocidades relativamente constantes. A ACM corre quase diretamente para a sonda e as velocidades observadas pelo DTC apresentam-se semelhantes às encontradas ao Doppler realizado durante cirurgias neurológicas abertas (AASLID; MARKWALDER; NORNES, 1982). O segmento M1 começa na origem da ACM e estende-se lateralmente dentro das profundezas da fissura silviana. Ele corre lateralmente, praticamente em paralelo e aproximadamente a 1 cm (variação de 0,43 a 1,95 cm milímetros) posterior à crista esfenoidal nesse compartimento da fissura silviana e se encontra a uma profundidade de 45 milímetros ou mais (RHOTON, 2002), sendo utilizado para o DTC. O estudo também utilizou um importante marco anatômico para o DTC, a bifurcação ACM/ACA tipicamente de fácil localização, que mostra o fluxo da ACM em direção à sonda e o fluxo da ACA em direção contrária, permitindo a confirmação da artéria estudada (WILLIE et al., 2011).

A Figura 6 ilustra a técnica de coleta Doppler da ACM e a Figura 7 a bifurcação ACM/ACA.

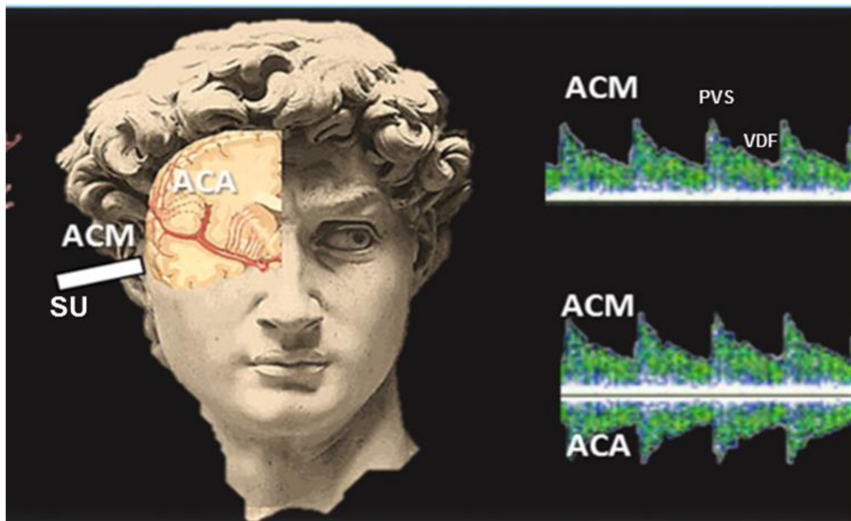


Figura 6: Técnica de coleta da ACM: artéria cerebral média. ACM: artéria cerebral média; ACA: artéria cerebral anterior. SU: sonda ultrassom. PVS: pico de velocidade sistólica. VDF: velocidade diastólica final. Fonte: Paes e Diniz 2016.

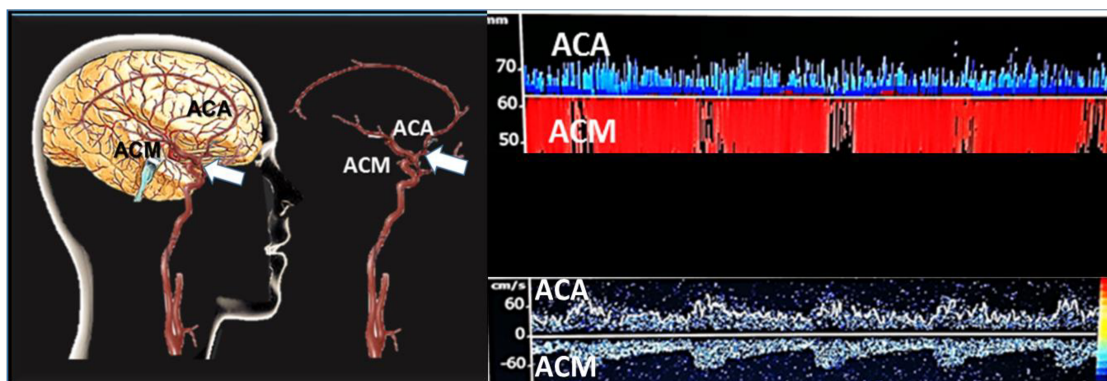


Figura 7: Bifurcação artéria cerebral média (ACM)/ artéria cerebral anterior (ACA). A seta indica a bifurcação. Fonte: Paes e Diniz 2016.

#### 6.4.4 ARTÉRIA CARÓTIDA INTERNA

Foi coletado o Doppler da Artéria Carótida Interna (ACI) para a realização do Índice de Lindegaard (IL), que avalia a presença de vasoespasmo na ACM (LINDEGAARD et.al, 1989). Para a coleta do Doppler da Artéria Carótida Interna (ACI) foi utilizado o transdutor linear de 7,5 mHz do equipamento Medison Sonoace 8000SE. O Doppler foi coletado com a sonda abaixo da mandíbula, em direção cranial, com um ajuste de profundidade de 40 a 50 mm para garantir um ângulo de



insonação  $<20^\circ$ . A Figura 8 mostra a coleta da ACI.

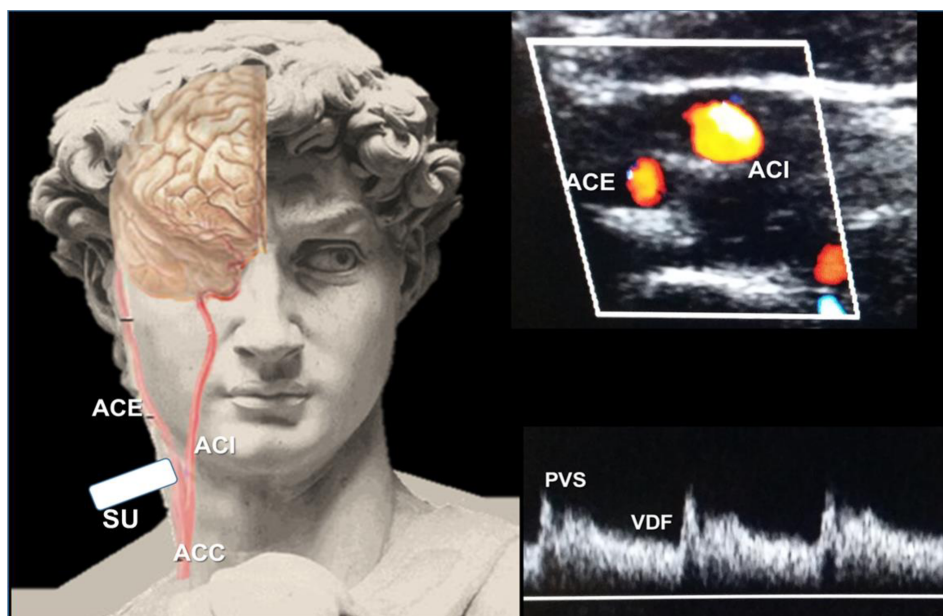


Figura 8: Técnica de coleta da artéria carótida interna (ACI).ACC: artéria carótida comum; ACE: artéria carótida externa. SU: sonda ultrassom. PVS: pico de velocidade sistólica. VDF: velocidade diastólica final. Fonte: Paes e Diniz 2016.

#### 6.4.5 Variáveis Doppler Estudadas

- **Pico De Velocidade Sistólica (PVS):** Medida da primeira elevação sistólica da onda de velocidade de fluxo, expressa em centímetros por segundo.
- **Velocidade Diastólica Final (VDF):** Medida da fase final da diástole e expressa em centímetros por segundo.
- **Velocidade Média (VM):** calculada ao longo de um ciclo cardíaco completo ou onda de velocidade completa, é derivada das médias do pico sistólico e velocidade diastólica final, considerando todo o envelope que forma a onda Doppler.
- **Segundo pico de Velocidade Sistólica (P2):** Essa velocidade foi avaliada apenas na AO, que possui a forma de onda semelhante à carótida interna (WILLIAMSON; HARRIS, 1996), com um alto PVS seguido de uma queda de velocidade e um segundo pico de velocidade sistólica (NAKATSUKA et al., 2002). Após essas velocidades, há um entalhe dicrótico que mostra o fechamento da válvula aórtica representando o início da diástole.

- **Índice De Resistência (IR):** descrito por POURCELOT, 1974, esse índice é expresso de 0 a 100% (ou 0 a 1), onde 0 representa ausência de resistência e 1 representa alta resistência vascular. O seu cálculo segue a fórmula:  

$$IR = \text{pico de velocidade sistólica} - \text{velocidade diastólica final} / \text{pico de velocidade sistólica}$$
- **Índice De Pulsatilidade (IP):** descrito por GOSLING; KING, 1974, é estimado pela fórmula:  

$$IP = \text{pico de velocidade sistólica} - \text{velocidade diastólica final} / \text{velocidade média}$$
- **Relação P2 e Pico de Velocidade Sistólica (PR):** Também descrito por NAKATSUKA et al., 2002, trata-se da razão entre os dois picos de velocidade (P2/PVS) e também foi estimado apenas na AO.
- **Índice de Lindegaard (IL):** razão entre a Velocidade Média da ACM ( $V_{(MCA)}$ ) e a Velocidade Média da ACI ( $V_{(ICA)}$ ) ipsilateral.

A Figura 9 ilustra as velocidades arteriais:

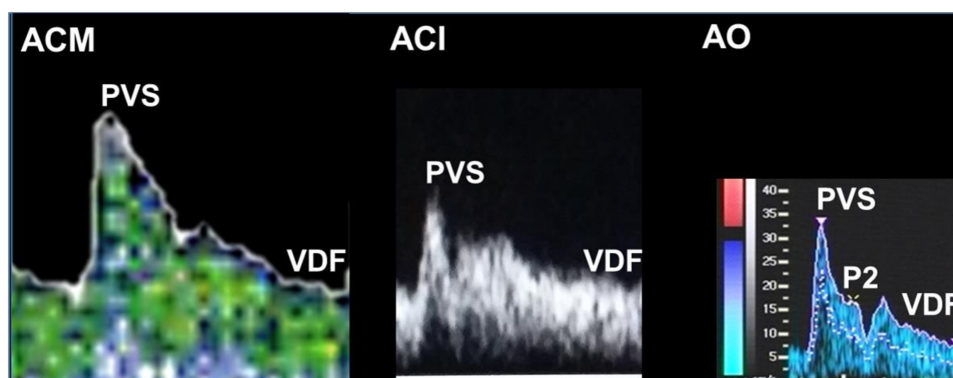


Figura 9: Velocidades e índices Doppler da artéria cerebral média (ACM), carótida interna (ACI) e artéria oftálmica (AO). PVS: Pico de velocidade sistólica; VDF: Velocidade diastólica final; P2: Segundo pico de velocidade sistólica; IR (Índice de Resistência):  $PVS - VDF / PVS$ ; IP: (Índice de Pulsatilidade) :  $PVS - VDF / \text{velocidade média}$ ; PR:  $P2 / PVS$ .

Fonte: Paes e Diniz 2016

#### 6.4.6. Outras variáveis

- Idade
- Anos pregressos de tabagismo
- Cigarros consumidos ao dia

Todos os exames Doppler, as perguntas dos protocolos de pesquisa e o FTND foram realizados por uma única pesquisadora.



**Informações Adicionais**

Todos os participantes tabagistas, mesmo os que não preenchiam os critérios de inclusão foram encaminhados para o Ambulatório Anti-Tabagismo na Universidade Federal de Uberlândia para segmento.

## 7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

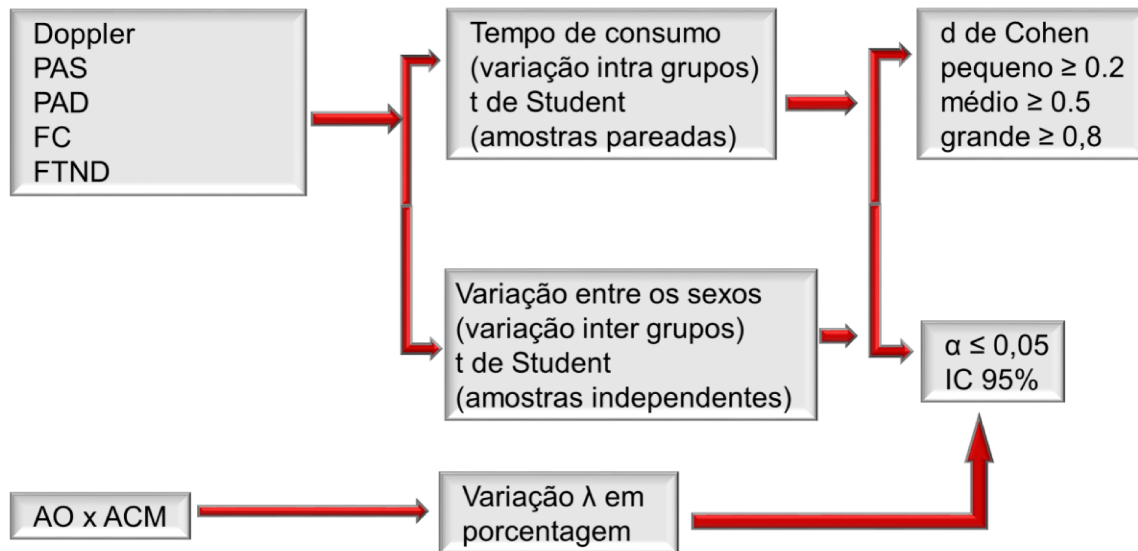
O tamanho mínimo da amostra foi de 34 pessoas para cada grupo, calculado pelo software G\* Power 3.1.9.2.

As variáveis foram submetidas ao teste de normalidade de D'Agostino e o teste t de Student para amostras pareadas foi utilizado para a comparação das médias entre os períodos tardio e recente de consumo de cigarros para cada sexo (comparação intragrupo). O teste t de Student para amostras independentes foi utilizado para a comparação de médias entre os sexos (comparação intergrupos). As outras variáveis biológicas (pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, frequência cardíaca e tempo de consumo do cigarro) também foram avaliadas seguindo os mesmos passos e modelos estatísticos que as velocidades arteriais, incluindo-se os testes de Wilcoxon para a análise intragrupo e Mann-Whitney para análise intergrupo, conforme a normalidade das curvas.

Para a avaliação da variabilidade do efeito e da relação entre a AO e a ACM, foi utilizada a diferença entre o período tardio e agudo expresso em porcentagens. Para o estudo da variação das velocidades entre cada uma das artérias separadas, foi utilizada a ANOVA com pós teste de Tukey ou Kruskal-Wallis com pós teste de Dunn conforme a normalidade das curvas.

Foram considerados níveis de significância,  $\alpha \leq 0,05$  e intervalos de confiança de 95% para todos os testes. As estimativas do tamanho do efeito foram avaliadas pelo teste d de Cohen adequadas para cada teste, quando diferenças significativas encontradas, considerando-se  $d \geq 0.2$  pequeno; médio  $\geq 0.5$  e grande  $\geq 0.8$  (FIELD, 2005). Os cálculos foram realizados pelos softwares IBM SPSS Statistics 20 e BioEstat 5.0.

O resumo da análise estatística se encontra no quadro 2.



**Quadro 2:** Resumo da análise estatística.

## 8. RESULTADOS

O grupo de estudos foi composto por 71 participantes, 34 homens e 37 mulheres. Todas as coletas das velocidades da AO foram bem-sucedidas. A ACM apresentou limitação de coleta bilateral em uma participante e à esquerda em outra participante, mantendo-se na perda esperada de até 10% a 15% dos indivíduos por falta de uma janela acústica adequada (YEO; SHARMA, 2010), num total de 35 artérias a esquerda e 36 a direita para as mulheres. As velocidades e índices foram agrupados em médias entre os lados direito e esquerdo, já que não houve diferenças estatísticas entre os mesmos.

O cigarro mais consumido pelo grupo de estudo foi o Derby Azul®, produzido pela indústria Souza Cruz, cujas especificações se encontram no quadro 3

Composição Derby Azul®
- Alcatrão 8 mg/cigarro
- Nicotina: 0,7 mg/cigarro
- Monóxido de Carbono: 7 mg/cigarro

Quadro 3: composição Derby Azul.

Disponível em: [https://pt.wikipedia.org/wiki/Derby\\_%28tabaco%29](https://pt.wikipedia.org/wiki/Derby_%28tabaco%29)

Os valores encontrados para a idade, FTND, anos pregressos do uso de cigarros e cigarros consumidos ao dia se encontram na Tabela 1.

Tabela 1: Comparação entre as variáveis biológicas em função do sexo.

Variável	sexo	Média(dp)/ Mediana (di)	Comparação de pares (intergrupos)	sig.(p)
Idade (anos)	<b>Homem</b>	<b>32 ± 09</b>	<b>Homem x Mulher</b>	<b>0.007*</b>
	<b>Mulher</b>	<b>38 ± 09</b>		
	Total	35 ± 10		
Anos cigarro	Homem	16 ± 09	Homem x Mulher	0.104
	Mulher	20 ± 10		
	Total	18 ± 10		
Cigarros ao dia	<b>Homem</b>	<b>20 ± 05</b>	<b>Homem x Mulher</b>	<b>0.002*</b>
	<b>Mulher</b>	<b>10 ± 12</b>		
	Total	15 ± 10		
Tempo tardio (minutos)	Homem	155 ± 53	Homem x Mulher	0.140
	Mulher	180 ± 95		
	Total	180 ± 100		
Tempo recente (minutos)	Homem	5 ± 2	Homem x Mulher	0.724
	Mulher	5 ± 2		
	Total	5 ± 4		
FTND	Homem	5 ± 2	Homem x Mulher	0.132
	Mulher	5 ± 2		
	Total	5 ± 2		

FTND: Fagerström teste para dependência de nicotina; dp: desvio padrão;  
di: desvio interquartilico.

\*significância estatística.

A idade mínima de ambos os grupos foi de 18 anos e a máxima de 55 anos. Embora as mulheres tenham sido em média 6 anos mais velhas que os homens, os participantes do estudo foram jovens, com apenas 1 homem e 3 mulheres acima dos 51 anos de idade, conforme mostrado na Tabela 2. O número de cigarros consumidos ao dia foi menor no grupo das mulheres. O restante das variáveis não mostrou diferenças.

Tabela 2: Idade dos participantes por décadas em função do sexo.

Idadehomens	Participantes	Porcentagem	Porcentagem cumulativa
18 a 30 anos	18	52,9	52,9
31 a 40 anos	9	26,5	79,4
41 a 50 anos	6	17,6	97,1
51 a 55 anos	1	2,9	100,0
Total	34	100,0	
Idademulheres	Participantes	Porcentagem	Porcentagem cumulativa
18 a 30 anos	8	21,6	21,6
31 a 40 anos	13	35,1	56,8
41 a 50 anos	13	35,1	91,9
51 a 55 anos	3	8,1	100,0
Total	37	100,0	

A comparação intergrupos (homem/mulher) e intragrupos (período tardio/recente para cada sexo) entre a pressão arterial sistólica (PAS), diastólica

(PAD), frequência cardíaca (FC) e tempo de consumo do cigarro nos períodos tardio e recente se encontram na Tabela 3.

Tabela 3: Comparação entre as variáveis biológicas em função do sexo e suas variações em relação ao tempo de consumo do cigarro.

Variável	sexo	Média(dp)/ Mediana (di)	Comparação	de	pares	Comparação	de	pares
				(inter grupos)		(intra grupos)		
PAS <sub>tardio</sub> (mmHg)	Homem	118 ± 09	Homem x Mulher	sig.(p)	d de Cohen	<b>Tardio x Recente</b>	sig.(p)	d de Cohen
	Mulher	118 ± 09	Tardio	0.954	—	<b>Homem</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.72</b>
	Total	118 ± 10	Recente	0.689	—	<b>Mulher</b>	<b>0.025*</b>	<b>0.38</b>
						<b>Total</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.52</b>
PAS <sub>recente</sub> (mmHg)	Homem	122 ± 09						
	Mulher	121 ± 11						
	Total	122 ± 11						
PAD <sub>tardio</sub> (mmHg)	Homem	77 ± 09				<b>Tardio x Recente</b>		
	Mulher	80 ± 09	Homem x Mulher			<b>Homem</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.72</b>
	Total	78 ± 10	Tardio	0.344	—	Mulher	0.265	—
			Recente	0.997	—	<b>Total</b>	<b>0.003*</b>	<b>0.36</b>
PAD <sub>recente</sub> (mmHg)	Homem	81 ± 10						
	Mulher	81 ± 09						
	Total	81 ± 10						
FC <sub>tardio</sub> (bpm)	Homem	60 ± 12	Homem x Mulher			<b>Tardio x Recente</b>		
	Mulher	63 ± 08	Tardio	0.266		<b>Homem</b>	<b>0,000*</b>	<b>1.01</b>
	Total	61 ± 10	Recente	0.791		<b>Mulher</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.74</b>
						<b>Total</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.87</b>
FC <sub>recente</sub> (bpm)	Homem	67 ± 12						
	Mulher	68 ± 08						
	Total	67 ± 10						

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca. mmHg: milímetros de mercúrio; bpm: batimentos por minuto; dp:desvio padrão; di: desvio interquartilico.

\*significância estatística.

A PAS, PAD e FC não apresentaram diferenças significativas entre os sexos em nenhum dos períodos de consumo do cigarro. No entanto, em relação ao tempo de consumo do cigarro, a PAS foi maior em ambos os sexos no período recente de consumo, com tamanho de efeito pequeno nas mulheres e moderado nos homens. A PAD mostrou diferença apenas entre os homens, maior no período recente, com moderada magnitude no efeito. A FC apresentou aumento em ambos os grupos logo após fumar, com efeito moderado entre as mulheres e grande nos homens.

As Tabelas 4 e 5 mostram as velocidades da AO e da ACM em relação ao sexo e ao tempo de consumo do cigarro.

Tabela 4: Comparação entre a PVS, P2 e VDF da AO entre o grupo de estudos nos períodos tardio e recente de consumo do cigarro em relação ao sexo.

Variável	sexo	Período	Média(dp)	Comparação de pares (intergrupos)	sig.(p)	d de Cohen	Comparação de pares (intragrupos)	sig.(p)	d de Cohen
AOPVS cm/s	Homem	Tardio	28.96 ± 5,93	<b>Homem x Mulher</b> Tardio	0.123	0.63	<b>Tardio x recente</b> Homem	0.000*	0.80
		Recente	34.39 ± 6,66						
	Mulher	Tardio	26.78 ± 5,81	<b>Recente</b>	0.010*		Mulher	0.000*	1.16
		Recente	30.17 ± 6,77						
	Total	Tardio	27.83 ± 5,93				Total	0.000*	0.98
		Recente	32.19 ± 7,00						
AOP2 cm/s	Homem	Tardio	18.94 ± 5,60	Homem x Mulher Tardio	0.940	—	<b>Tardio x recente</b> Homem	0.000*	0.76
		Recente	22.25 ± 6,84						
	Mulher	Tardio	20.47 ± 5,23	Recente	0.267	—	Mulher	0.000*	0.86
		Recente	23.45 ± 5,98						
	Total	Tardio	19.74 ± 5,40				Total	0.000*	0.81
		Recente	22.87 ± 6,41						
AOVDF cm/s	Homem	Tardio	6.83 ± 2,41	Homem x Mulher Tardio	0.797	—	<b>Tardio x recente</b> Homem	0.000*	0.80
		Recente	8.83 ± 3,03						
	Mulher	Tardio	6.32 ± 1,81	Recente	0.797	—	Mulher	0.000*	1.16
		Recente	8.84 ± 2,70						
	Total	Tardio	6.56 ± 2,23				Total	0.000*	0.98
		Recente	8.83 ± 2,84						
AOVM cm/s	Homem	Tardio	12.96 ± 3,51	Homem x Mulher Tardio	0.986	—	<b>Tardio x recente</b> Homem	0.000*	0.76
		Recente	15.97 ± 4,82						
	Mulher	Tardio	12.87 ± 2,93	Recente	0.811	—	Mulher	0.000*	0.86
		Recente	15.71 ± 4,41						
	Total	Tardio	12.91 ± 3,20				Total	0.000*	0.81
		Recente	15.84 ± 4,58						

AO: Artéria oftálmica; AOPVS: pico de velocidade sistólica da AO; AOP2: segundo pico de velocidade sistólica da AO.; AOVDF: velocidade diastólica final da AO; AOVM: velocidade média da AO.

\* Significância estatística.

Tabela 5: Comparação entre a PVS, VDF e VM da ACM entre o grupo de estudos nos períodos tardio e recente de consumo do cigarro em relação ao sexo.

Variável	sexo	Período	Média(dp)	Comparação de pares (intergrupos)	sig.(p)	d de Cohen	Comparação de pares (intragrupos)	sig.(p)	d de Cohen
ACMPVS cm/s	Homem	Tardio	77.27 ± 12,77	Homem x Mulher Tardio	0.630	—	<b>Tardio x recente</b> Homem	0.000*	0.67
		Recente	85.88 ± 15,20						
	Mulher	Tardio	78.95 ± 15,89	Recente	0.845	—	Mulher	0.003*	0.53
		Recente	86.57 ± 14,06						
	Total	Tardio	78.13 ± 14,38				Total	0.000*	0.61
		Recente	86.23 ± 14,52						
ACMVDF cm/s	Homem	Tardio	32.40 ± 6,47	Homem x Mulher Tardio	0.516	—	<b>Tardio x recente</b> Homem	0,024*	0.40
		Recente	35.08 ± 7,08						
	Mulher	Tardio	31.24 ± 8,19	Recente	0.711	—	Mulher	0.001*	0.59
		Recente	35.78 ± 8,39						
	Total	Tardio	31.80 ± 7,37				Total	0.000*	0.50
		Recente	35.44 ± 7,73						
ACMVM cm/s	Homem	Tardio	49.18 ± 07,89	Homem x Mulher Tardio	0.368	—	<b>Tardio x recente</b> Homem	0.001*	0.63
		Recente	54.94 ± 09,59						
	Mulher	Tardio	51.27 ± 11,10	Recente	0.567	—	Mulher	0.004*	0.51
		Recente	56.36 ± 10,93						
	Total	Tardio	50.26 ± 09,66				Total	0.000*	0.57
		Recente	55.67 ± 10,25						

ACM: Artéria Cerebral Média; ACMPVS: pico de velocidade sistólica da ACM; ACMVDF: velocidade diastólica final da ACM; ACMVM: velocidade média da ACM;.

cm/s: centímetros por segundo.

\* Significância estatística.

Para a AO e para a ACM, o PVS, a VDF e a VM apresentaram aumento no período recente de consumo do cigarro, com moderada a grande magnitude do efeito na AO e moderada magnitude de efeito para a ACM, em ambos os sexos. O P2 também apresentou aumento após o consumo do cigarro em ambos os sexos, com moderada magnitude no efeito. A única velocidade que mostrou diferença entre os sexos foi a PVS da AO, menor nas mulheres, mas com a direção do efeito semelhante aos homens, com aumento logo após fumar.

As Tabelas 6 e 7 mostram as variações dos índices Doppler conforme o sexo e o tempo de consumo do cigarro.

Tabela 6: Comparação entre o IR, IP e PR da AO entre o grupo de estudos nos períodos tardio e recente de consumo do cigarro em relação ao sexo.

Variável	sexo	Período	Média(dp)	Comparação de pares (intergrupos)	sig.(p)	d de Cohen	Comparação de pares (intragrupos)	sig.(p)	d de Cohen
AOIR	Homem	tardio	0.76 ± 0.06	Homem x Mulher Tardio	0.961	—	Tardio x recente Homem	0.108	—
		recente	0.74 ± 0.05						
	Mulher	tardio	0.76 ± 0.05	<b>Recente</b>	<b>0.003*</b>	<b>0.74</b>	<b>Mulher</b>	<b>0.000*</b>	<b>1.00</b>
		recente	0.70 ± 0.04						
	Total	tardio	0.76 ± 0.01				<b>Total</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.61</b>
		recente	0.72 ± 0,01						
AOIP	Homem	tardio	1.82 ± 0,53	Homem x Mulher Tardio	0.060	—	Tardio x recente <b>Homem</b>	<b>0.042*</b>	<b>0.28</b>
		recente	1.70 ± 0,40						
	Mulher	tardio	1.62 ± 0,34	<b>Recente</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.84</b>	<b>Mulher</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.68</b>
		recente	1.42 ± 0,26						
	Total	tardio	1.71 ± 0,50				<b>Total</b>	<b>0.000*</b>	<b>0.51</b>
		recente	1.55 ± 0,04						
AOPR	Homem	tardio	0.66 ± 0,14	<b>Homem x Mulher</b> <b>Tardio</b>	<b>0.022*</b>	<b>0.56</b>	Tardio x recente Homem	0.904	—
		recente	0.65 ± 0,13						
	Mulher	tardio	0.74 ± 0,17	<b>Recente</b>	<b>0.005*</b>	<b>0.70</b>	Mulher	0.327	—
		recente	0.76 ± 0,16						
	Total	tardio	0.70 ± 0,10				Total	0.574	—
		recente	0.71 ± 0,10						

AO: Artéria Oftálmica AOIR: índice de resistência da AO; AOIP: índice de pulsatilidade da AO; AOPR: relação segundo pico sistólico pelo pico de velocidade sistólica da AO;

\*significância estatística.



Tabela 7: Comparação entre o IR e o IP da ACM entre o grupo de estudos nos períodos tardio e recente de consumo do cigarro em relação ao sexo.

Variável	sexo	Período	Média(dp)	Comparação de pares (intergrupos)	sig.(p)	d de Cohen	Comparação de pares (intragrupos)	sig.(p)	d de Cohen		
ACMIR	Homem	tardio	0.57 ± 0,05	Homem x Mulher	<b>0.045*</b>	<b>0.49</b>	Tardio x recente				
		recente	0.58 ± 0,05				Homem	0.212	—		
	Mulher	tardio	0.60 ± 0,05	Recente	0.930	—	<b>Mulher</b>	<b>0.007*</b>	<b>0.47</b>		
		recente	0.58 ± 0,04				Total	0.390	—		
	Total	tardio	0.58 ± 0,01								
		recente	0.58 ± 0,01								
ACMIP	Homem	tardio	0.90 ± 0,17	Homem x Mulher	0.410	—	Tardio x recente				
		recente	0.93 ± 0,16				Homem	0.287	—		
	Mulher	tardio	0.94 ± 0,15	Recente	0.365	—	<b>Mulher</b>	<b>0.028*</b>	<b>0.38</b>		
		recente	0.89 ± 0,12				Total	0.476	—		
	Total	tardio	0.92 ± 0,16								
		recente	0.91 ± 0,14								

ACM: Artéria Cerebral Média; ACMIR: índice de resistência da ACM; ACMIP: índice de pulsatilidade da ACM.

\*significância estatística.

Na AO, o IR foi semelhante entre homens e mulheres no período tardio de consumo e apresentou-se menor nas mulheres no período recente, com grande magnitude no efeito. O IP foi menor em ambos os sexos no período recente de consumo, com moderada magnitude no tamanho do efeito para as mulheres e pequeno tamanho de efeito entre os homens. O PR não apresentou diferença entre os períodos de consumo, mas foi significativamente menor em homens em ambos os períodos de consumo com moderada magnitude no tamanho do efeito.

Na ACM, o IR e o IP não mostraram diferenças no grupo dos homens, mas foram significativamente menores nas mulheres no período recente, com pequena magnitude no tamanho do efeito. O IR tardio mostrou-se maior nas mulheres, também com pequena magnitude no efeito.

As velocidades médias das ACI e os índices de Lindegaard se encontram na Tabela 8.

Tabela 8: Comparação entre a Velocidade Média da Artéria Carótida Interna e o Índice de Lindegaard em função do tempo de consumo do cigarro e do sexo.

Variável	sexo	Período	Média(dp)	Comparação de pares (intergrupos)	sig.(p)	Comparação de pares (intragrupos)	sig.(p)
VMACI cm/s	Homem	Tardio	31,95 ± 6,22	Homem x Mulher Tardio	0,467	Tardio x recente Homem	0,328
		Recente	32,93 ± 6,57				
	Mulher	Tardio	33,38 ± 8,28	Recente	0,648	Mulher	0,990
		Recente	33,81 ± 8,25				
	Total	Tardio	32,71 ± 7,61			Total	0,440
		Recente	33,40 ± 7,47				
IL	Homem	Tardio	1,52 ± 0,47	Homem x Mulher Tardio	0,521	Tardio x recente Homem	0,307
		Recente	1,61 ± 0,40				
	Mulher	Tardio	1,61 ± 0,65	Recente	0,668	Mulher	0,744
		Recente	1,56 ± 0,51				
	Total	Tardio	1,57 ± 0,58			Total	0,804
		Recente	1,59 ± 0,44				

VMACI: velocidade média da artéria carótida interna; IL: índice de Lindegaard.

\*significância estatística.

Não foram observadas diferenças entre as velocidades médias da ACI e os índices de Lindegaard tanto em relação ao sexo quanto em relação ao tempo de consumo do cigarro.

As variações de velocidades na AO e na ACM foram avaliadas utilizando-se a diferença entre o período tardio e agudo expresso em porcentagens para cada artéria, conforme exposto na Tabela 9.

Tabela 9: Comparação entre a AO e a ACM em função da variação das velocidades nos períodos tardio e recente de consumo de cigarros e em relação ao sexo.

Variável	sexo	Variação entre as médias (dp) e medianas (di) da AO	sig (p)	Variação entre as médias (dp) e medianas (di) da ACM	sig (p)
IR (λ em %)	Homem	(-) 1.8% ± 7.2	0.108	0.02% ± 0.08	0.212
	Mulher	(-) 6% ± 6.4	<b>0.000*</b>	(-) 2.7 ± 6.4	<b>0.007*</b>
	Total	(-) 4% ± 7.2	<b>0.000*</b>	(-) 0.3% ± 7.7	0.390
IP (λ em %)	Homem	(-) 3.8% ± 17	<b>0.042*</b>	(-) 3,6% ± 13	0.287
	Mulher	(-) 10 % ± 15	<b>0.000*</b>	(-) 3,5 % ± 10	<b>0.028*</b>
	Total	(-) 7 ± 16	<b>0.000*</b>	(-) 0.001 ± 0.12	0.476
PVS (λ em %)	Homem	16% ± 17	<b>0.000*</b>	12% ± 16	<b>0.000*</b>
	Mulher	13% ± 18	<b>0.000*</b>	11 % ± 19	<b>0.003*</b>
	Total	15% ± 19	<b>0.000*</b>	12% ± 17	<b>0.000*</b>
VDF (λ em %)	Homem	27% ± 35	<b>0.000*</b>	8% ± 19	<b>0,024*</b>
	Mulher	30% ± 42	<b>0.000*</b>	17% ± 24	<b>0.001*</b>
	Total	28% ± 41	<b>0.000*</b>	14% ± 23	<b>0.000*</b>
VM (λ em %)	Homem	22% ± 22	<b>0.000*</b>	9% ± 19	<b>0.001*</b>
	Mulher	22% ± 26	<b>0.000*</b>	11% ± 18	<b>0.004*</b>
	Total	20% ± 33	<b>0.000*</b>	12% ± 19	<b>0.000*</b>

AO: artéria oftálmica; ACM: artéria cerebral média; IR: índice de resistência; IP: índice de pulsatilidade; PVS: pico de velocidade sistólica; VDF velocidade diastólica final; VM: velocidade média; λ em %: diferença entre os períodos expressa em porcentagem.

\*significância estatística.

Tanto as velocidades da AO quanto da ACM apresentaram aumento de velocidades à exposição aguda ao cigarro. Os índices apresentaram variação significativa apenas para as mulheres. Houve grande variação nas respostas individuais entre os participantes.

Para avaliar se houve diferença na proporção de variação entre as velocidades de cada artéria, utilizamos o teste ANOVA com pós teste de Tukey ou Kruskal-Wallis com pós teste de Dunn, conforme a normalidade das curvas. Os resultados se encontram na Tabela 10.

Tabela 10: Comparação entre a variação das velocidades da AO e da ACM em função da variação das velocidades nos períodos tardio e recente de consumo de cigarros e em relação ao sexo.

Variável	sexo	Variação entre as velocidades	sig.p
AO	Homem	PVS/VDF	ns
		PVS/VM	ns
		VDF/VM	ns
	Mulher	PVS/VDF	<b>&lt; 0.01*</b>
		PVS/VM	ns
		VDF/VM	<b>&lt; 0.05*</b>
	Total	PVS/VDF	<b>&lt; 0.05*</b>
		PVS/VM	ns
		VDF/VM	<b>&lt; 0.05*</b>
ACM	Homem	PVS/VDF	ns
		PVS/VM	ns
		VDF/VM	ns
	Mulher	PVS/VDF	ns
		PVS/VM	ns
		VDF/VM	ns
	Total	PVS/VDF	ns
		PVS/VM	ns
		VDF/VM	ns

AO: artéria oftálmica; ACM: artéria cerebral média; PVS: pico de velocidade sistólica; VDF velocidade diastólica final; VM: velocidade média.

\*significância estatística.

Observa-se que as variações entre as velocidades da ACM não apresentaram diferenças estatísticas entre si em ambos os sexos. Na AO, não houve diferenças entre os homens. Já nas mulheres, a AO mostrou uma variação maior na VDF em relação às outras velocidades, que atingiu significância estatística.

## 9. DISCUSSÃO

O acidente vascular cerebral é uma doença complexa, que apresenta perturbações funcionais e estruturais a nível tecidual, celular e molecular (HAWKINS; BROWN; DAVIS, 2002). As causas fisiopatológicas envolvidas incluem a formação de trombos periféricos, alterações no fluxo sanguíneo cerebral, ruptura da barreira hematoencefálica e disfunção no endotélio vascular cerebral (DEL ZOPPO; HALLENBECK, 2000).

Em relação aos agentes causadores, evidências que consideram o tabagismo como um fator de risco independente crucial e modificável para essa doença são relativamente recentes, adquiridas apenas nos últimos anos (PAUL; THRIFT; DONNAN, 2004). A farmacologia dos produtos de combustão do tabaco é complexa, tanto devido à grande quantidade de subprodutos, quanto ao fato de que a soma dos componentes do cigarro pode atuar em órgãos alvos de forma antagônica. Ademais, uma mesma substância pode ter diferentes efeitos vasculares em diferentes doses que variam de vasoconstrição à vasodilatação (SALAFIA; SHIVERICK, 1999). Entretanto, abordamos o cigarro como um composto de multi-substâncias, pois seus efeitos sobre as velocidades de fluxo na ACM parecem ser independentes da quantidade de nicotina, de monóxido de carbono e "alcatrão" e seu consumo pode colocar os tabagistas em maior risco de lesões vasculares cerebrais (BOYAJIAN; OTIS, 2000).

Em nosso estudo, quanto às variáveis sistêmicas, as mulheres foram mais velhas que os homens, mas acreditamos que esse fator não influenciou nos resultados, já que ambos os grupos foram compostos por pessoas jovens, com a média etária entre a 30<sup>a</sup> a 40<sup>a</sup> décadas de vida e as mudanças relacionadas à idade são marcantes a partir de 60 anos (HENNERICI et al., 1987). As pressões arteriais sistólicas e diastólicas foram maiores imediatamente após fumar, exceto a pressão diastólica nas mulheres, o que em geral, concordaram com os achados de SILVESTRI et al., 1996, embora haja relatos de ausência de mudanças sistêmicas após fumar (BOYAJIAN; OTIS, 2000). As frequências cardíacas não mostraram diferenças entre os sexos, mas foram maiores no período recente de consumo do cigarro. Essas mudanças sistêmicas, embora estatisticamente significativas, foram pequenas e, em concordância com LOCKHART et al., 2006, acreditamos que as mesmas não são suficientes para explicar o impacto nos resultados hemodinâmicos

encontrados nos vasos estudados. Além disso, a regulação da circulação cerebral é realizada tanto pela pressão arterial sistêmica, que possui seus próprios reflexos reguladores, quanto por mecanismos intrínsecos do cérebro, que são independentes da mesma (AIDAR, 1947). O Sistema Nervoso Central possui um sistema de auto regulação vascular homeostático próprio, complexo e heterogêneo, que permite o fornecimento de fluxo de sangue relativamente constante, apesar das alterações moderadas da pressão de perfusão, com mecanismos metabólicos, neurogênicos, miogênicos e possivelmente endoteliais estão envolvidos no controle do tônus dos vasos da ACM (KOLODJASCHNA et al., 2005). Também parece haver auto regulação específica da AO independente da ACM, mas que espelha a regulação cerebral, pois mantém um fluxo constante ao longo de uma vasta gama de pressão de perfusão, permite a auto regulação do fluxo em concordância com as demandas metabólicas, altera o conteúdo de oxigênio arterial gerando mudanças de fluxo para manter o seu fornecimento constante e eleva a perfusão tecidual linearmente conforme há redução do pH extracelular (HARRIS, A. et al., 1998).

Não observamos diferenças significativas entre o Doppler dos lados direito e esquerdo para a AO, a ACM, a ACI e o IL. Para a AO, nossos resultados concordam com WILLIAMSON, LOWE, BAXTER, 1995 e DINIZ et al., 2004, que avaliaram indivíduos não fumantes normais. Na ACM, TERBORG et al., 2002 observou que a reatividade na ACM é semelhante em ambos os lados após fumar e KOCHANOWICZ et al., 2015 não observaram diferenças entre os lados na ACM e na ACI após fumar. Nossos resultados permitem considerar a escolha de coletas unilaterais ou randomizadas em futuras pesquisas de reatividade vascular para a ACM, a AO, a ACI e o cálculo do IL.

Quanto às velocidades Doppler estudadas, o PVS, a VDF e a VM de ambas as artérias mostraram aumento nos valores após o consumo de cigarro para ambos os sexos. O significado no aumento dessas velocidades é controverso. Um aumento simultâneo em ambas, PVS e EDV, pode refletir um aumento no fluxo volumétrico total (SPENCER et al. 1991; STALMANS et al, 2011). Esse aumento também pode ocorrer devido a uma diminuição da impedância cerebrovascular periférica e possivelmente vasoespasma do tronco principal da MCA e/ou outras artérias cerebrais basais (KOCHANOWICZ et al., 2015). KOLODJASCHNA et al., 2005, entretanto, referem que o principal local de ação auto regulatória no cérebro está localizado em pequenas arteríolas do parênquima cerebral, com mínima reação dos

grandes vasos, o que também é aplicável para a AO, onde a maioria das alterações da resistência vascular ocorrem na parte distal, com pouca ou nenhuma alteração no diâmetro desse vaso. O aumento da VM também comporta diferentes interpretações. Ele pode refletir um aumento global no fluxo sanguíneo cerebral por meio de auto regulação (BOYAJIAN, OTIS 2000) ou pode ser sustentado por vasoconstrição das artérias avaliadas, resultando em uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral (SILVESTRINI et al.1996). Acredita-se que o efeito relaxante do tabagismo sobre a vasculatura cerebral periférica domina eventuais efeitos do vasoespasmo sobre as grandes artérias cerebrais (KOCHANOWICZ et al 2015; TERBORG et al. 2002).

Na verdade, o método Doppler permite a quantificação de alterações hemodinâmicas, avaliando as velocidades de fluxo dos vasos em tempo real. Para a presunção de correspondência de proporcionalidade entre velocidade e volume de fluxo é fundamental de que os diâmetros dos vasos não se alterem (KOLODJASCHNA et al., 2005). Caso contrário, as velocidades deixam de ser proporcionais ao fluxo sanguíneo. Interpretações dos resultados de variações nas velocidades de sangue como avaliadores da perfusão tecidual são especulativas, porque ao Doppler, mudanças no diâmetro dos vasos que não são mensuráveis pelo método podem alterar muito os resultados das velocidades (WILLIAMSON; HARRIS, 1996). Porém, AIDAR, já em 1947, relatava que há uma surpreendente constância de calibre dos vasos da pia em modelos animais, mantida mesmo após moderadas variações da temperatura ambiente e reações denotando medo ou ira. Ao longo dos anos e com o desenvolvimento de novas tecnologias, VALDUEZA et al. 1997 não observaram alterações no diâmetro da ACM quando submetida à hiperventilação e também mostraram excelente correlação entre o DTC e a Ressonância Magnética para avaliação de fluxo cerebral quando alterado em função das mudanças em arteríolas cerebrais distais. SERRADOR et al. 2000 também compararam o DTC com a Ressonância Magnética e não observaram mudanças no diâmetro da ACM, tanto após estímulo com Dióxido de Carbono, quanto após a submissão de participantes à pressão negativa nos membros inferiores. Assim, estes autores sugerem que em seres humanos saudáveis e conscientes, as alterações relativas nas velocidades de fluxo cerebral são um bom reflexo das alterações no fluxo sanguíneo cerebral. Há relatos de alterações no diâmetro da ACM apenas quando submetida a altos níveis experimentais de Dióxido de Carbono (CO<sub>2</sub>) (VERBREE et al. 2014). Provavelmente, o aumento induzido por hipercapnia no fluxo dos vasos a jusante da MCA aumentam o stress de

cisalhamento dessa artéria, que pode se dilatar para impedir que esse cisalhamento se torne de grande magnitude. Durante a hipercapnia, os vasos subcorticais se dilatam rapidamente e contribuem significativamente para a condutância vascular cerebral (COVERDALE et al. 2015).

Todavia, algumas drogas, particularmente as que afetam o sistema do óxido nítrico (NO) podem causar alterações no diâmetro arterial (MARKUS; CULLINANE, 2001). O cigarro é uma fonte de óxido nítrico, mas também reduz a liberação endotelial de NO (BENOWITZ 2003). Assim, a possibilidade de mudança de diâmetro nos vasos foi considerada nessa pesquisa. Para estimar variações no diâmetro da ACM, avaliamos o Índice de Lindegaard (LINDEGAARD et.al, 1989), que não mostrou diferenças entre os períodos de consumo do cigarro. A não variação do IL fala contra alterações de diâmetro na ACM e sugere que as alterações encontradas se deem em função do aumento do fluxo cerebral a nível das arteríolas a jusante dessa artéria. Nossos achados discordam de KOCHANOWICZ et al., 2015, que encontraram leve aumento de IL imediatamente após fumar.

Os acidentes vasculares representam claramente um exemplo do papel potencial de um endotélio disfuncional. É razoável supor que alguns componentes do cigarro ou mesmo a interação entre os mesmos possa danificar o endotélio, já que a exposição muda dramaticamente a morfologia das suas células, com perda da função da barreira endotélio/tecidual em minutos (PITTILO, 2001). O endotélio é uma única camada celular que cobre a superfície interna dos vasos sanguíneos e apresenta propriedades endócrinas envolvidas na regulação do tônus e estrutura vascular, inflamação e trombose, atuando como proteção e barreira entre os tecidos e o sangue circulante. O endotélio produz NO sob condições basais e também em resposta a uma variedade de estímulos vasoativos, nas grandes artérias e na microcirculação cerebral. Os relaxamentos nos vasos dependentes do endotélio são prejudicados na presença de várias condições fisiopatológicas (COSENTINO et al. 2001). A perda da capacidade do aumento de fluxo e da vasodilatação dependente do endotélio mediada via NO, é provavelmente o primeiro sinal de lesão endotelial causada pelo consumo do cigarro (POWELL, 1998). Mesmo pequenos distúrbios do funcionamento normal poderiam ter implicações significativas na disfunção endotelial, incluindo aumento na permeabilidade e diminuição na produção de NO (PITTILO, 2001). Além da modulação do NO, o endotélio facilita a passagem



bidirecional de macromoléculas e gases entre os tecidos e o sangue, modula a função vascular liberando uma grande variedade de substâncias agonistas e antagonistas das células musculares lisas, produzindo relaxamento ou contração vascular. Resumindo, o endotélio produz substâncias pró-coagulantes e anticoagulantes, inflamatórias e anti-inflamatórias, fibrinolíticas e anti-fibrinolíticas, oxidantes e antioxidantes dentre outras, cujo equilíbrio é responsável pela manutenção da homeostase vascular (ROQUER et al., 2009). A nomenclatura disfunção endotelial é frequentemente utilizada em estudos como uma perda da capacidade vasodilatadora, mas o termo abrange um defeito generalizado em todos os mecanismos homeostáticos (ROQUER et al., 2009).

Evidenciamos um padrão hemodinâmico de aumento nas velocidades de fluxo, compatível com alterações transitórias e funcionais no leito arterial, comum em ambos os sexos, compatível com a hipótese de que o cigarro pode produzir lesão endotelial direta e efeitos farmacológicos imediatos, ambos produzindo um desequilíbrio na homeostase endotelial e resultando em respostas dilatadoras e constritoras anormais (ROQUER et al. 2009). O estudo Doppler não permite a verificação direta de mudanças bioquímicas ou anátomo patológicas nos vasos, mas é um excelente método de verificação das velocidades de fluxo, podendo captar mudanças hemodinâmicas em tempo real (PAES; DINIZ; JORGE, 2013).

O aumento do risco de AVC em fumantes também pode estar relacionado com uma alteração aguda da hemodinâmica cerebral e não só a aterosclerose (SILVESTRINI et al., 1996). Mudanças vasculares a curto prazo são suportadas por estudos que mostram que não existem diferenças funcionais e estruturais nas propriedades da parede dos vasos entre fumantes e os não fumantes (JACOBS et al., 1993; GASSER, 1991). Embora não seja possível dissociar completamente alterações funcionais de eventos estruturais, o consumo de cigarros pode provocar mudanças na função vascular que podem preceder em anos as mudanças estruturais relacionadas ao tabagismo (SALAFIA; SHIVERICK, 1999). Ressalta-se, entretanto, que o uso do cigarro pode causar lesões ao longo do tempo. Sua associação com o desenvolvimento de aterosclerose é bem conhecida (PITTILO, 2001). O tabagismo pode alterar a arquitetura da parede arterial, dando início a lesão endotelial que principia o processo de aterosclerose, doença imunoinflamatória multifocal das artérias médias e grandes, em que o endotélio, os leucócitos e as células do músculo liso da íntima desempenham um papel importante,

presumivelmente devido a produção de radicais de oxigênio bem como a efeitos tóxicos diretos de constituintes do cigarro (PAUL; THRIFT; DONNAN, 2004; ROQUER et al., 2009). Porém, além de acometer artérias de grande e médio calibre, o tabagismo também apresenta alterações generalizadas de pequenas artérias e arteríolas que ocorrem raramente em não fumantes e são independentes do processo aterosclerótico (ALZIMAMI et al., 2013).

Esses dados, em conjunto com os nossos achados, permitem formular a hipótese de que não só a agressão a curto prazo e o desenvolvimento de uma patologia estrutural, mas também a repetição do estímulo de se fumar um cigarro pode ser nociva e causar disfunção endotelial no tabagista. Um dos mecanismos possíveis é a alteração do estresse de cisalhamento. Isso porque, a força de arrasto de fluido atuando na parede do vaso é traduzida em um sinal bioquímico que resulta em mudanças no comportamento vascular. A manutenção de um fluxo de cisalhamento laminar fisiológico é crucial para o funcionamento vascular normal, que inclui a regulação do calibre vascular, bem como a inibição da proliferação de trombose e inflamação da parede do vaso. A manutenção da integridade desse mecanismo promove o estabelecimento de importantes características da parede da artéria, com efeitos anti-inflamatórios, antitrombóticos, anticoagulantes, profibrinolítico e anti-hipertrófico. Também está integralmente envolvido na vasodilatação mediada por fluxo como um meio para normalizar as forças mecânicas e assim ajudar a manter a função endotelial normal (CUNNINGHAM; GOTLIEB, 2005). O estresse de cisalhamento atua na produção de (NO) e de um equilíbrio oxidativo homeostático. Dentre os fatores que prejudicam esse mecanismo, perturbações químicas como o tabagismo podem alterar a rigidez das propriedades do vaso, prejudicando a homeostase bioquímica e levando a um remodelamento vascular e possível disfunção endotelial (LU; KASSAB, 2011). Ao longo dos anos, essa constante agressão direta aos vasos pode produzir uma patologia vascular estrutural permanente que pode ser tanto a causa como o resultado de alterações funcionais vasculares de longa data (SALAFIA; SHIVERICK, 1999). A disfunção endotelial, é uma patologia complexa e multifacetada, causada por diferentes agentes vasculares ou lesões, cuja história natural é geralmente longa e imprevisível e que pode, não apenas representar a doença, como desempenhar um importante papel em sua gênese (COSENTINO et al. 2001).

Outro fator que corrobora a teoria do desequilíbrio causado por estímulo repetido, é que o tabagismo constante também parece sensibilizar os vasos para os efeitos do próximo cigarro (SALAFIA; SHIVERICK, 1999). Ainda em suporte ao prejuízo da homeostase por estímulo repetido, evidências mostram que há redução do risco de enfarte cerebral após a cessação do tabagismo, que pode ser devido à ausência do estímulo farmacológico provocado pelo consumo do cigarro e não apenas por reversão de alterações crônicas como a aterosclerose (SALAFIA; SHIVERICK, 1999). Ademais, no sistema nervoso central, fumantes que consomem mais de 20 cigarros ao dia apresentam aumento de 2,25 (95% CI, 1,80-2,81) para acidente vascular isquêmico e os que consomem menos de 20 cigarros ao dia apresentaram um aumento de 1,6 vezes quando comparados a quem nunca fumou (PAUL; THRIFT; DONNAN, 2004). Inferimos que a cessação desses efeitos repetidos após o uso do cigarro possa auxiliar na redução do risco de AVC para níveis de não fumantes entre 2 a 4 anos após a cessação do tabagismo (PAUL; THRIFT; DONNAN, 2004). No entanto, futuras pesquisas sobre o assunto são necessárias.

Em relação ao sexo, embora a cessação do tabagismo apresente benefícios iguais para homens e mulheres, é possível que o maior risco de 10% de AVC observado no sexo feminino, seja real e subestimado (PETERS, HUXLEY, WOODWARD 2013). Observações sugerem que a discrepância observada na doença coronariana, predominante no sexo feminino, pode não ser mediada por diferenças comportamentais como maior grau de inalação de fumaça por mulheres, mas sim por vias mediadoras mais suscetíveis ao efeito anti-estrogênico do tabagismo (PETERS; HUXLEY; WOODWARD, 2013). Todavia, embora a Medicina sexo-específica tenha mostrado que os perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos são diferentes entre os sexos feminino e masculino, as mulheres têm sido sub-representadas em testes clínicos e na Medicina (BAGGIO et al. 2013).

Nossos resultados mostram que o IR e o IP de homens e mulheres foram semelhantes no período tardio do consumo de cigarros. No período recente de consumo, estes índices diminuíram em ambas as artérias com um efeito quase exclusivo nas mulheres. Nos homens, apenas o IP da OA diminuiu, com pequena magnitude de efeito. A diminuição no IR e IP sugere dilatação das arteríolas terminais ou diminuição na resistência ao distal do fluxo de sangue no vaso, mas esses índices não devem ser usados como medições da perfusão de um tecido

(WILLIAMSON; HARRIS, 1996), já que fornecem sinais indiretos de resistência ao fluxo distal nos vasos estudados. Entretanto, BARBOSA et al., 2010 correlacionaram baixos valores de IR com síndrome encefálica posterior reversível, cujas evidências sugerem a hiperperfusão central como maior causa fisiopatológica. Essa interpretação foi corroborada ao se avaliar a AO e a ACM por testes físicos (insuflação seguida de deflação de manguitos nas coxas), onde a queda do IR foi tida como vasodilatação periférica e aumento do IR como vasoconstrição periférica (KOLODJASCHNA et al., 2005). O aumento do IR pode significar um aumento da resistência vascular distal (LOCKHART et al., 2006), enquanto sua queda nesse corresponderia a uma redução na resistência distal ao fluxo de sangue. Estudos “in vitro” mostram que o IR é alterado não só pela resistência vascular, mas pela combinação de resistência e complacência do vaso (BUDE; RUBIN, 1999). Assim, o IR reflete a extensibilidade da parede local, mas sua relação exata com a resistência vascular é incerta (ALZIMAMI et al., 2013; STALMANS et al., 2011). Já o IP é mais sensível em diferenciar as formas de onda anormais porque leva em conta a velocidade média e reflete a resistência vascular distal à artéria examinada (ALZIMAMI et al., 2013; STALMANS et al., 2011).

O IR e o IP são relações matemáticas entre o PVS, a EDV e a VM, que foram projetados para fornecer medidas de resistência ao fluxo a jusante do local de Doppler. Assim, uma das justificativas para a diferença entre os índices observada é suportada pela maior variação proporcional da VDF na AO nas mulheres. É importante lembrar que o componente diastólico na forma da onda é atribuído principalmente às reflexões pulsáteis das pequenas artérias distais. A forma de onda modificada pode refletir a presença de tônus alterado na vasculatura periférica, que afeta a função pulsátil do vaso e pode estar presente em fases pré-clínicas da doença arterial (MCVEIGH et al. 1997).

Na ACM, o IR e o IP também mostraram diferenças entre os períodos de consumo do cigarro, apesar de não se observarem diferenças entre as variações entre as velocidades de fluxo. No entanto, a porcentagem de variação foi menor que na AO e a magnitude do efeito observada foi pequeno. As alterações observadas no IR e IP da ACM podem ser em consequência de alterações morfológicas sutis na onda Doppler. Nos homens, a falta de mudanças significativas no IR e no IP podem ser atribuídas ao aumento equilibrado das velocidades arteriais (ZWAIN, 2009).

A razão destas disparidades entre os sexos é desconhecida, mas as diferenças entre os índices a maior variação na VDF sugerem que as mulheres apresentam maior resposta hemodinâmica ao consumo de cigarros que os homens, com maior capacidade de dilatação das arteríolas terminais. Esses resultados concordam com BOYAJIAN; OTIS, 2000, que observaram redução na capacidade de responder com vasodilatação após fumar em testes de reatividade cerebral com oferta de CO<sub>2</sub> reduzida em 56% nos homens e apenas em 5% nas mulheres.

Quanto ao PR, esse índice foi descrito na AO para quantificar a forma da onda de velocidade de fluxo e sua variação pode prever a eficácia de alguns fármacos. O PR pode ser um marcador útil, pois, quando apenas os pontos de velocidades máximo e mínimo da onda de fluxo são avaliados, por vezes, o método pode não ser capaz de detectar alterações hemodinâmicas sutis e importantes modificações na reatividade arterial podem ser perdidas (LOCKHART et al., 2006). Esse índice apresentou queda após exposição ao dinitrato de isosorbida, um vasodilatador (NAKATSUKA et al. 2002). Em nosso trabalho, o PR não se alterou após fumar, mas apresentou valores significativamente mais elevados em mulheres, em ambos os períodos de consumo de cigarros. A morfologia alterada da onda é indicativa de alterações na resistência e complacência a jusante em pequenos vasos da microcirculação e sua quantificação durante o ciclo cardíaco identifica o tônus alterado do músculo liso nos pequenos vasos distais ao local da coleta ao Doppler que precedem alterações hemodinâmicas sistêmicas (LOCKHART et al., 2006). Nesse estudo, as velocidades e índices tradicionais do Doppler foram sensíveis o suficiente para capturar mudanças na reatividade arterial causadas pelo tabagismo na AO, mas o PR pode aumentar a sensibilidade quando a morfologia da onda sofre pequenas alterações. As diferenças entre os sexos em ambas as fases de consumo sugerem diferenças adaptativas gênero específicas, corroborando o achado de maior sensibilidade ao tabaco nas mulheres.

Os autores desconhecem se todas essas alterações hemodinâmicas correspondem a diferenças clínicas, mas considerando peculiaridades de gênero no efeito relativo do tabagismo sobre o risco de AVC como questão de grande importância clínica e para ações em Saúde Pública (PETERS; HUXLEY; WOODWARD, 2013), acreditamos que esses achados merecem apreciação em futuros estudos.

Outro aspecto interessante envolvendo a pesquisa é a avaliação das relações entre a AO e ACM. Comparações entre a reatividade da AO e da ACM se dão em função de que ambas compartilham sua origem na artéria carótida interna e apresentam semelhanças morfológicas e fisiológicas (BILL, 1975). No entanto, existem diferenças entre essas artérias. Ao se comparar a AO com a ACM, as artérias oftálmicas humanas são do tipo muscular e geralmente de tamanho médio (diâmetro > 1 mm) até sua parte distal, onde se ramificam em arteríolas (diâmetro entre 100 micra até 1 mm) (BÜCHI et al., 1993). Essas artérias apresentam a parede composta por três zonas concêntricas ou camadas: a túnica adventícia, que é a camada mais externa, formada por tecido conjuntivo; a túnica média ou camada intermediária, composta de células musculares lisas e tecido elástico; a túnica íntima ou camada interna, composta de células endoteliais, que possui contato direto com o fluxo sanguíneo. A AO ainda é um vaso singular, pois apresenta um segmento intracraniano geralmente muito curto, que continua como um segmento extracraniano bem maior, apresentando anastomoses com ramos da carótida externa, sendo o único ramo da carótida interna com essas características envolvida na circulação cerebral (RHOTON, 2002). A maior parte do sangue da AO não entra no olho e alterações no fluxo sanguíneo dessa artéria não deve ser equiparado a alterações no fluxo sanguíneo intraocular (STALMANS et al., 2011). Já a ACM possui diâmetro que varia entre 2,4 e 4,6 milímetros (média 3,9 milímetros), cerca de duas vezes o diâmetro da AO ( $1,45 \pm 0,3$  mm) (RHOTON 2002). Como as demais artérias cerebrais, apresenta duas particularidades: a maior abundância de tecido elástico e a sua distribuição, que se concentra quase todo na membrana elástica interna, tornando-a muito espessa e com poucas fibras elásticas na camada média. Não existe uma membrana elástica externa, com a adventícia muito reduzida e também desprovida de fibras elásticas (AIDAR, 1947).

A verificação da reatividade desses dois vasos é interessante por dois motivos: primeiro, porque a semelhança entre ambos é uma hipótese atraente, já que a AO possui uma porção extracraniana de fácil acesso ao Doppler, permite avaliação visual do vaso e da direção do fluxo de sangue, praticamente não apresenta limitações técnicas para sua realização e pode ser realizada por aparelhagem ultrassonográfica convencional. Os outros vasos cerebrais são localizados nas profundezas do cérebro, com troncos proximais que correm em fendas profundas (RHOTON, 2002) e são inacessíveis à avaliação utilizando-se

aparelhagem ultrassonográfica convencional. O DTC é uma avaliação “às cegas”, onde os vários fluxos nos vasos são identificados a partir de janelas acústicas usadas, da profundidade de insonação, da direção do fluxo de sangue e das características da onda (WILLIE et al., 2011). A aparelhagem para realização do DTC é específica para esse estudo e sua disponibilidade é mais limitada. O segundo motivo, mais importante, é que, apesar da origem da AO e sua proximidade com o cérebro possam sugerir que os vasos oftálmicos reajam de modo semelhante aos vasos intracranianos em termos de auto regulação e vasorreatividade (LEE et al., 2004), a literatura mostra relações controversas entre ambos.

Nosso estudo realizou uma abordagem minimamente invasiva, em indivíduos acordados, onde foi possível observar mudanças hemodinâmicas nas condições mais fisiológicas possíveis na população de tabagistas crônicos. As velocidades em ambas as artérias foram aumentadas após exposição aguda aos cigarros. Embora em geral as velocidades aumentassem após o consumo do cigarro, os resultados mostraram uma ampla variação individual. Esta discrepância provavelmente pode ser atribuída à resposta heterogênea destes órgãos para o metabolismo local e os efeitos vasculares dos produtos sistemicamente absorvidos do tabaco (ROBINSON, PERRIG, RIVA, 1985). Para a ACM, após fumar, a variação em porcentagem da PVS, VDF e VM foram maiores que as encontradas por KOCHANOWICZ et al., 2015. Não houve variação significativa sexo específica e as variações nas velocidades intra-arteriais não foram distantes entre si. Na AO das mulheres, a VDF foi significativamente maior que a PVS e a VM, o que pode significar maior modificação na morfologia da onda.

Nossos resultados concordam com HARRIS et al., 1998, que consideram a regulação da AO semelhante à regulação da ACM porque mantém um fluxo constante ao longo de uma vasta gama de pressão de perfusão; apresenta auto regulação metabólica; mantém um fluxo de oxigênio constante através de mudanças de fluxo; a redução do pH extracelular eleva a perfusão em uma relação linear. KARAALI et al., 2000, também mostraram que o fluxo reverso na AO é concordante com o padrão da ACM na morte encefálica, concluindo que a AO reflete a circulação cerebral e pode ser utilizada como uma janela acústica para a avaliação do fluxo sanguíneo encefálico.

Alguns autores apresentam resultados discordantes de nossos achados. KOLODJASCHNA et al., 2005, que encontraram diferenças na auto regulação entre



a AO e a ACM de 18 homens, ao provocar uma rápida queda na pressão arterial por deflação rápida de manguitos colocados em ambas as coxas. Enquanto a ACM retornou seu padrão de fluxo para a linha de base antes da retomada da pressão arterial sistêmica, as velocidades de fluxo da AO só retornaram ao valor inicial após a estabilização da pressão. Nesse estudo, as avaliações da AO e ACM foram realizadas separadamente. ZWAIN, 2009, notou que a ACM apresentou dilatação durante apneia e constrição durante à hiperventilação e a AO apresentou constrição durante apneia e dilatação durante à hiperventilação, ou seja, padrões de reatividade opostos entre esses vasos em resposta à hiper e hipocapnia. Já LEE et al., 2004 observaram que as velocidades de fluxo da ACM são reduzidas durante a hipocapnia e aumentadas durante a hipercapnia, ao passo que as velocidades da AO aumentam em vigência de hipocapnia, mas não se modificam durante a hipercapnia. A origem desse achado é desconhecida, mas há teorias de que o fornecimento de sangue na AO, via carótida externa pode produzir redução na velocidade de fluxo na AO quando há dilatação da ACM e um aumento de fluxo na AO quando há vasoconstrição da ACM conhecidos como “efeito de roubo” e “roubo inverso” respectivamente, o que faria a AO se comportar como um vaso extracraniano, de maneira diferente e por vezes, oposta a ACM (LEE et al., 2004). BORNSTEIN et al. 2000 e PURKAYASTHA, SOROND, 2012 avaliaram a relação entre AO e ACM em indivíduos que apresentavam estenose de ACI unilateral e observaram que após o teste com acetazolamida houve menor aumento da velocidade de fluxo da AO em relação à ACM no lado saudável e maior no lado estenótico, o que sugere uma resposta regulatória específica da AO em comparação com a autorregulação na ACM.

Comparar a reatividade da AO e da ACM e seus efeitos na circulação terminal do olho e do cérebro, buscando estabelecer um paralelo entre ambas, não é possível pelo método Doppler. Contudo, inferimos que as relações entre a AO e a ACM possam ser complexas e sua reatividade pode ser estímulo dependente, mas são necessárias futuras pesquisas nesse tema.

## LIMITAÇÕES

Como em todos os estudos que envolvem o Doppler, só pudemos avaliar as velocidades de fluxo, que nem sempre traduzem o volume de fluxo (YEO; SHARMA, 2010). Nossos resultados, porém, apontam para o aumento da perfusão tecidual



após fumar, pois o Índice de Lindegaard não se alterou após o consumo do cigarro, o que fala contra mudanças no diâmetro dos vasos avaliados. Além disso, nossos achados são significativos, pois a avaliação das velocidades de fluxo cerebral pode, na verdade, subestimar a verdadeira mudança no fluxo sanguíneo cerebral e isso, é claro, subestima os verdadeiros valores da reatividade cerebrovascular (COVERDALE et al. 2015).

## 10. CONCLUSÕES

Houve aumento das velocidades de fluxo após o consumo do cigarro, nas Artérias Cerebrais Médias e Oftálmicas, compatíveis com alterações transitórias e funcionais no leito arterial em ambos os sexos. Contudo, os achados sugerem que as mulheres apresentam maior resposta hemodinâmica ao consumo agudo de cigarros que os homens.

Ambas as artérias apresentaram concordância na direção do efeito após o consumo do cigarro.

## 11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AASLID, R.; MARKWALDER, T. M.; NORNES, H. Noninvasive Transcranial Doppler Ultrasound Recording of Flow Velocity in Basal Cerebral Arteries. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v. 57, n. 6, p. 769–774, dez. 1982.

AIDAR, Orlando. Sobre a circulação cerebral: preleção. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 31, n. 157-158, p.39-48, feb.1947. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/46946>>. Acesso em: 03 jun 2016.

ALZIMAMI, K.S; MAHMOUD, M.Z.; SULIEMAN, A; ALIOMER, M.A. Effects of Cigarettes Smoking on Common Carotid Arteries Resistance and Pulsatility Indices in Current Sudanese Smokers. **Journal of American Science**, New York, 9 (12), p. 592-597, 2013. Disponível em: <http://www.jofamericanscience.org>

BAGGIO, G.; CORSINI, A.; FLOREANI, A.; GIANNINI, S.; ZAGONEL, V. Gender medicine: a task for the third millennium. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, Berlin, v. 51, n. 4, 1 jan. 2013. Disponível em: <<http://www.degruyter.com/view/j/cclm.2013.51.issue-4/cclm-2012-0849/cclm-2012-0849.xml>>. Acesso em: 30 jun. 2016.

BARBOSA, A. S.; PEREIRA, A. K.; REIS, Z. S. N.; LAGE, E. M.; LEITE, H. V.; CABRAL, A. C. V. Ophthalmic Artery-Resistive Index and Evidence of Overperfusion-Related Encephalopathy in Severe Preeclampsia. **Hypertension**, Hagerstown, v. 55, n. 1, p. 189–193, 1 jan. 2010.

BENOWITZ NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. **Prog Cardiovasc Dis**, Philadelphia, v 46, n.1, p 91-111, 2003.

BILL, A. Blood Circulation and Fluid Dynamics in the Eye. **Physiological Reviews**, Bethesda, v. 55, n. 3, p. 383–417, jul. 1975.

BORNSTEIN, N.M.; GUR, A.Y.; GEYER, O.; ALMOG, Y. Vasomotor reactivity in the ophthalmic artery: different from or similar to intracerebral vessels? **Eur J Ultrasound**, Shannon, v 11, n.1, p. 1-6. 2000.

BOYAJIAN, R. A.; OTIS, S. M. Acute Effects of Smoking on Human Cerebral Blood Flow: A Transcranial Doppler Ultrasonography Study. **Journal of Neuroimaging**, Hoboken, v. 10, n. 4, p. 204–208, out. 2000.

BÜCHI, E. R.; SCHILLER, P.; FELICE, M.; BUNKENBURG, A.; DAICKER, B. Common Histopathological Changes in Aged Human Orbital Arteries. **International Ophthalmology**, Dordrecht, v. 17, n. 1, p. 37–42, fev. 1993.

BUDE, R. O.; RUBIN, J. M. Relationship between the Resistive Index and Vascular Compliance and Resistance. **Radiology**, Easton, v. 211, n. 2, p. 411–417, may 1999.

COVERDALE, N.S.; LALANDE, S.; PERROTTA, A.; SHOEMAKER, J.K. Heterogeneous patterns of vasoreactivity in the middle cerebral and internal carotid arteries. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, Bethesda, v. 309, n.9, p.1030-8, 2015.

COSENTINO, F.; RUBATTU, S.; SAVOIA, C.; VENTURELLI, V.; PAGANNONNE, E.; VOLPE, M. Endothelial dysfunction and stroke. **J Cardiovasc Pharmacol**, Hagerstown, v.38, Suppl 2. p. 75-8, nov 2001.

CUNNINGHAM K.S.; GOTLIEB A.I. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. **Lab Invest**. New York. V 1. p. 9-23, Jan 2005.

DEL ZOPPO, G. J.; HALLENBECK, J. M. Advances in the Vascular Pathophysiology of Ischemic Stroke. **Thrombosis Research**, Elmsford, v. 98, n. 3, p. 73–81, 2000.

DINIZ, A. L. D.; MORON, A. F.; SANTOS, M. C. dos; SASS, N. Dopplervelocimetria Colorida Dos Vasos Orbitais: Técnica de Exame E Anatomia Vascular Normal. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 37, n. 4, p. 287–290, ago. 2004.

ERGİN, A.; AKARSU, C.; BAYDAR, S. Effect of Cigarette Smoking on the Blood Flow Velocities in the Ophthalmic and Central Retinal Arteries. **Journal of Retina-Vitreous**, London, v.13, n. 2, p. 125-128, 2005.

FIELD, A. Discovering statistics using SPSS (2nd edition). Chapter 10: Comparing several means: ANOVA (GLM 1): Effect sizes: Field (2005), Section 8.6. Sage Publications Ltd, London. Disponível em: [http://three-mode.leidenuniv.nl/mtl/mtl\\_smc3\\_mancova.html](http://three-mode.leidenuniv.nl/mtl/mtl_smc3_mancova.html)

GASSER, P. Video-Nailfold-Microscopy and Local Cold Test: Morphological and Hemodynamic Correlates in 124 Healthy Subjects. **VASA. Zeitschrift für Gefässkrankheiten**, Bern, v. 20, n. 3, p. 244–251, 1991.

GOSLING, R. G.; KING, D. H. Arterial Assessment by Doppler-Shift Ultrasound. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, London, v. 67, n. 6 Pt 1, p. 447–449, jun. 1974.

HARRIS, A.; CIULLA, T. A.; CHUNG, H. S.; MARTIN, B. Regulation of Retinal and Optic Nerve Blood Flow. **Archives of Ophthalmology**, Chicago, v. 116, n. 11, p. 1491–1495, nov. 1998.

HAWKINS, B. T.; BROWN, R. C.; DAVIS, T. P. Smoking and Ischemic Stroke: A Role for Nicotine? **Trends in Pharmacological Sciences**, Barking v. 23, n. 2, p. 78–82, fev. 2002.

HEATHERTON, T. F.; KOZLOWSKI, L. T.; FRECKER, R. C.; FAGERSTRÖM, K. O. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: A Revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. **British Journal of Addiction**, Oxfordshire, v. 86, n. 9, p. 1119–1127, set. 1991.

HENNERICI, M.; RAUTENBERG, W.; SITZER, G.; SCHWARTZ, A. Transcranial Doppler Ultrasound for the Assessment of Intracranial Arterial Flow Velocity--Part 1. Examination Technique and Normal Values. **Surgical Neurology**, New York, v. 27, n. 5, p. 439–448, maio 1987.

JACOBS, M. C.; LENDERS, J. W.; KAPMA, J. A.; SMITS, P.; THIEN, T. Effect of Chronic Smoking on Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Humans. **Clinical Science**, London, v. 85, n. 1, p. 51–55, jul. 1993.

KARAALI, K.; CEVIKOL, C.; SENOL, U.; ARICI, G.; KABAALIOĞLU, A.; RAMAZANOĞLU, A.; BIRCAN, O. Orbital Doppler Sonography Findings in Cases of Brain Death. **AJNR. American journal of neuroradiology**, Oak Brook, v. 21, n. 5, p. 945–947, maio 2000.

KAISER, H. J.; SCHOETZAU, A.; FLAMMER, J. Blood Flow Velocity in the Extraocular Vessels in Chronic Smokers. **The British Journal of Ophthalmology**, London, v. 81, n. 2, p. 133–135, fev. 1997.

KOCABIYIK, N.; YAZAR, F.; OZAN, H.; The intraorbital course of ophthalmic artery and its relationship with the optic nerve. **Neuroanatomy**, Ankara, v 8, p. 36-38, 2009. Disponível em: [http://www.neuroanatomy.org/2009/036\\_038.pdf](http://www.neuroanatomy.org/2009/036_038.pdf)

KOCHANOWICZ, J.; LEWKO, J.; RUTKOWSKI, R.; TUREK, G.; SIESKIEWICZ, A.; LYSON, T.; MARIK, Z. Influence of Smoking Cigarettes on Cerebral Blood Flow Parameters. **Biological Research for Nursing**, Thousand Oaks, v. 17, n. 1, p. 8–12, jan. 2015.

KOŁODJASCHNA, J.; BERISHA, F.; LUNG, S.; SCHIMA, H.; POLSKA, E.; SCHMETTERER, L. Comparison of the Autoregulatory Mechanisms between Middle Cerebral Artery and Ophthalmic Artery after Thigh Cuff Deflation in Healthy Subjects. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, Brookline, v. 46, n. 2, p. 636, 1 fev. 2005.

KUBOTA, K.; YAMAGUCHI, T.; ABE, Y.; FUJIWARA, T.; HATAZAWA, J.; MATSUZAWA, T. Effects of Smoking on Regional Cerebral Blood Flow in Neurologically Normal Subjects. **Stroke; a Journal of Cerebral Circulation**, Baltimore, v. 14, n. 5, p. 720–724, out. 1983.

LEE, L. A.; VAVILALA, M. S.; LAM, A. M.; DOUVILLE, C.; MOORE, A.; VISCO, E.; NEWELL, D. W. Ophthalmic Artery Blood Flow Velocity Increases during Hypocapnia. **Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie**, Toronto, v. 51, n. 4, p. 388–392, abr. 2004.

LINDEGAARD, K.F.; NORNES, H.; BAKKE, S.J.; SORTEBERG, W.; NAKSTAD, P. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements. **Acta Neurochir Viena**, v. 100, p. 12-24.1989.

LOCKHART, C. J.; GAMBLE, A. J.; REA, D.; HUGHES, S.; MCGIVERN, R. C.; WOLSLEY, C.; STEVENSON, M.; HARBINSON, M. T.; PLUMB, R. D.; MCVEIGH, G. E. Nitric Oxide Modulation of Ophthalmic Artery Blood Flow Velocity Waveform Morphology in Healthy Volunteers. **Clinical Science**, London, v. 111, n. 1, p. 47–52, 1 jul. 2006.

LU, D.; KASSAB, G. S. Role of shear stress and stretch in vascular mechanobiology. **J R Soc Interface**, London, v 63, p 1379-85. Oct 2011.

MARKUS, H.; CULLINANE, M. Severely Impaired Cerebrovascular Reactivity Predicts Stroke and TIA Risk in Patients with Carotid Artery Stenosis and Occlusion. **Brain: A Journal of Neurology**, Oxford, v. 124, n. Pt 3, p. 457–467, mar. 2001.

MCVEIGH, G.E.; MORGAN, D.J.; FINKELSTEIN, S.M.; LEMAY, L.A., COHN, J.N. Vascular Abnormalities Associated with Long-term Cigarette Smoking Identified by Arterial Waveform Analysis. **Am J Med**. New York, v 102, n 3, p 227-31, 1997.

MEDICAL DICTIONARY:

disponível em <http://medicaldictionary.thefreedictionary.com/smoking>. Consulta em 07/11/2016.

NAKATSUKA, M.; TAKATA, M.; TADA, K.; KUDO, T. Effect of a Nitric Oxide Donor on the Ophthalmic Artery Flow Velocity Waveform in Preeclamptic Women. **Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine**, Rockville, v. 21, n. 3, p. 309–313, mar. 2002.

NATIONAL CENTER FOR CHRONIC DISEASE PREVENTION AND HEALTH PROMOTION (US) OFFICE ON SMOKING AND HEALTH. **The health consequences of smoking—50 years of progress: a report of the surgeon general**. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US), 2014.

PAES, M. M. B. M.; DINIZ, A. L. D.; JORGE, A. P. L. Doppler Study and Evidences of Perfusion Changes in the Ophthalmic Artery of Pregnant Smokers. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, London, v. 26, n. 18, p. 1825–1832, dez. 2013.

PATRICK, D. L.; CHEADLE, A.; THOMPSON, D. C.; DIEHR, P.; KOEPESELL, T.; KINNE, S. The Validity of Self-Reported Smoking: A Review and Meta-Analysis. **American Journal of Public Health**, Washington, v. 84, n. 7, p. 1086–1093, jul. 1994.

PAUL, S. L.; THRIFT, A. G.; DONNAN, G. A. Smoking as a crucial independent determinant of stroke. **Tobacco induced diseases**, Essen, v. 2, n. 2, p. 67.2004.

PETERS, S. A. E.; HUXLEY, R. R.; WOODWARD, M. Smoking as a Risk Factor for Stroke in Women Compared with Men: A Systematic Review and Meta-Analysis of 81 Cohorts, Including 3 980 359 Individuals and 42 401 Strokes. **Stroke**, Dallas, v. 44, n. 10, p. 2821–2828, 1 out. 2013.

PITTILO, R. M. Cigarette Smoking, Endothelial Injury and Cardiovascular Disease: Smoking and Endothelial Injury. **International Journal of Experimental Pathology**, Oxford, v. 81, n. 4, p. 219–230, 25 dez. 2001.

POURCELOT L. Velocimetrie Ultrasonore Doppler. **Seminaire INSERM**, Paris: Editions INSERM; 213–240, 1974

POWELL, J. T. Vascular Damage from Smoking: Disease Mechanisms at the Arterial Wall. **Vascular Medicine**, London, v. 3, n. 1, p. 21–28, 1 fev. 1998.

RHOTON, A. L. The Supratentorial Arteries. **Neurosurgery**, Hagerstown, v. 51, n. 4 Suppl, p. S53–120, out. 2002.

PURKAYASTHA, S.; SOROND, F. Transcranial Doppler Ultrasound: Technique and Application. **Semin Neurol**, New York, v. 32, n. 4, p. 411–420, 2012.

ROBINSON, F.; PERRIG, B.L.; RIVA, C.E. The Acute Effect of Cigarette Smoking on Mocular Capillary Blood Flow in Humans. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, St. Louis, v. 26 p.609-613, 1985.

ROQUER, J.; SEGURA, T.; SERENA, J.; CASTILLO, J. Endothelial Dysfunction, Vascular Disease and Stroke: The ARTICO Study. **Cerebrovascular Diseases**, Basel, v. 27, n. 1, p. 25–37, 3 abr. 2009.

SALAFIA, C.; SHIVERICK, K. Cigarette Smoking and Pregnancy II: Vascular Effects. **Placenta**, Amsterdam v. 20, n. 4, p. 273–279, maio 1999.

SATICI, A.; KARAOĞLANOĞLU, M.; GÜRLER, B; GÜZEY, M.; OĞUZ, H. The Effects of Chronic Smoking on Ocular Hemodynamics. **Journal of Retina-Vitreous**, London, v.7, n. 3, p. 230-237, 1999.

SERRADOR, J.M.; PICOT, P.A.; RUTT, B.K.; SHOEMAKER, J.K.; BONDAR, R.L. MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. **Stroke**, Baltimore, v. 31, n.7, p. 1672-8. Jul 2000.

SILVESTRINI, M.; TROISI, E.; MATTEIS, M.; CUPINI, L. M.; BERNARDI, G. Effect of Smoking on Cerebrovascular Reactivity: **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, Thousand Oaks, p. 746–749, jul. 1996.

SPENCER, J. A.; GIUSSANI, D. A.; MOORE, P. J.; HANSON, M. A. In Vitro Validation of Doppler Indices Using Blood and Water. **Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine**, Rockville, v. 10, n. 6, p. 305–308, jun. 1991.

STALMANS, I.; VANDEWALLE, E.; ANDERSON, D. R.; COSTA, V. P.; FRENKEL, R. E. P.; GARHOFER, G.; GRUNWALD, J.; GUGLETA, K.; HARRIS, A.; HUDSON, C.; JANULEVICIENE, I.; KAGEMANN, L.; KERGOAT, H.; LOVASIK, J. V.; LANZL, I.; MARTINEZ, A.; NGUYEN, Q. D.; PLANGE, N.; REITSAMER, H. A.; SEHI, M.; SIESKY, B.; ZEITZ, O.; ORGÜL, S.; SCHMETTERER, L. Use of Colour Doppler Imaging in Ocular Blood Flow Research. **Acta Ophthalmologica**, Oxford, v. 89, n. 8, p. e609–e630, dez. 2011.

TERBORG, C.; BIRKNER, T.; SCHACK, B.; WITTE, O. W. Acute Effects of Cigarette Smoking on Cerebral Oxygenation and Hemodynamics: A Combined Study with near-Infrared Spectroscopy and Transcranial Doppler Sonography. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdam, v. 205, n. 1, p. 71–75, 15 dez. 2002.

VALDUEZA, J.M.; BALZER, J.O.; VILLRINGER, A.; VOGL, T.J.; KUTTER, R.; EINHÄUPL, K.M. Changes in blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during hyperventilation: assessment with MR and transcranial Doppler sonography. **AJNR Am J Neuroradiol**, Baltimore, v. 18, n.10, p.1929-34, Nov-Dec. 1997.

VERBREE, J.; BRONZWAER, A.S.; GHARIQ, E.; VERSLUIS, M.J.; DAEMEN, M.J.; van BUCHEM, M.A.; DAHAN, A.; van LIESHOUT, J.J.; van OSCH, M.J. Assessment of middle cerebral artery diameter during hypocapnia and hypercapnia in humans using ultra-high-field MRI. **J Appl Physiol**, Bethesda, v.15, n. 117 (10), p. 1084- 9. Nov. 2014.

WILLIAMSON, T. H.; HARRIS, A. Color Doppler Ultrasound Imaging of the Eye and Orbit. **Survey of Ophthalmology**, New York, v. 40, n. 4, p. 255–267, fev. 1996.

WILLIAMSON, T.H.; LOWE, G.D.; BAXTER, G.M. Influence of age, systemic blood pressure, smoking, and blood viscosity on orbital blood velocities. **Br J Ophthalmol**. London, v. 79 (1), p. 17-22. Jan.1995

WILLIE, C. K.; COLINO, F. L.; BAILEY, D. M.; TZENG, Y. C.; BINSTED, G.; JONES, L. W.; HAYKOWSKY, M. J.; BELLAPART, J.; OGOH, S.; SMITH, K. J.; SMIRL, J. D.; DAY, T. A.; LUCAS, S. J.; ELLER, L. K.; AINSLIE, P. N. Utility of Transcranial Doppler Ultrasound for the Integrative Assessment of Cerebrovascular Function. **Journal of Neuroscience Methods**, Amsterdam, v. 196, n. 2, p. 221–237, mar. 2011.

WOOD, M. M.; ROMINE, L. E.; LEE, Y. K.; RICHMAN, K. M.; O'BOYLE, M. K.; PAZ, D. A.; CHU, P. K.; PRETORIUS, D. H. Spectral Doppler Signature Waveforms in Ultrasonography: A Review of Normal and Abnormal Waveforms. **Ultrasound Quarterly**, Hagerstown, v. 26, n. 2, p. 83–99, jun. 2010.

YAMAMOTO, Y.; NISHIYAMA, Y.; MONDEN, T.; SATOH, K.; OHKAWA, M. A Study of the Acute Effect of Smoking on Cerebral Blood Flow Using 99mTc-ECD SPET. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, Berlin, v. 30, n. 4, p. 612–614, abr. 2003.



YEO, L. L. L.; SHARMA, V. K. Role of transcranial doppler ultrasonography in cerebrovascular disease. PMID: 19705994: **Recent patents on cns drug discovery**, Sharjah. v. 5, n. 1, p. 1–13. jan. 2010.

ZUBIETA, J.-K.; HEITZEG, M. M.; XU, Y.; KOEPPE, R. A.; NI, L.; GUTHRIE, S.; DOMINO, E. F. Regional Cerebral Blood Flow Responses to Smoking in Tobacco Smokers After Overnight Abstinence. **American Journal of Psychiatry**, Arlington, v. 162, n. 3, p. 567–577, mar. 2005.

ZWAIN, A.A. A Study of Cerebral Vasoreactivity: Middle Cerebral Artery (MCA) Versus Ophthalmic Artery (OPA). **Karbala J. Med., Kufa**, v. 2, n. 8,9 Dec 2009. Disponível em <http://www.med.uokufa.edu.iq/en/images/researchs/res5.pdf>.

## ANEXO 1

27/06/2016

Plataforma Brasil

Saúde



Maria Marta Bini Martins e Paes - Pesquisador | V3.0

Cadastros

Sua sessão expira em: 28min 56

## DETALHAR PROJETO DE PESQUISA



## DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO CEREBRAL POR MEIO DO ESTUDO DOPPLERVELOCIMÉTRICO DAS ARTÉRIAS OPTÁLICAS E CEREBRAIS DE TABAGISTAS  
**Pesquisador Responsável:** ANGÉLICA LEMOS DEBZ DINIZ  
**Área Temática:**  
**Versão:** 1  
**CAAE:** 22088713.3.0000.5152  
**Submetido em:** 30/09/2013  
**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Uberlândia/UFU/ MG  
**Situação da Versão do Projeto:** Aprovado  
**Localização atual da Versão do Projeto:** Pesquisador Responsável  
**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio



Comprovante de Recepção: PB\_COMPROVANTE\_RECEPCAO\_220887

## DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA

- ▼ Versão Atual Aprovada (PO) - Versão 1
  - ▼ Projeto Original (PO) - Versão 1
    - Currículo dos Assistentes
    - ▼ Documentos do Projeto
      - Folha de Rosto - Submissão 1
      - Informações Básicas do Projeto - Subm
      - Outros - Submissão 1
      - Projeto Detalhado / Brochura Investigaç
      - TCLE / Termos de Assentimento / Justif
      - Apreciação 1 - Universidade Federal de UB
    - Projeto Completo

Tipo de Documento	Situação	Arquivo	Postagem	Ações
-------------------	----------	---------	----------	-------

## LISTA DE CENTROS PARTICIPANTES E COPARTICIPANTES

Apreciação *	CAAE *	Pesquisador Responsável *	Comitê de Ética *	Instituição *	Situação ^	Tipo *	R.C *
--------------	--------	---------------------------	-------------------	---------------	------------	--------	-------

## HISTÓRICO DE TRÂMITES

Apreciação	Data/Hora	Tipo Trâmite	Versão	Perfil	Origem	Destino	Informações
PO	25/09/2013 10:31:04	Rejeição do PP			Universidade Federal de Uberlândia/MG	Universidade Federal de Uberlândia/MG	1) No projeto da Plataforma Brasil favor modificar <a href="#">Ver mais &gt;&gt;</a>
PO	23/09/2013 16:31:04	Submetido para avaliação do CEP		Pesquisador Principal	PESQUISADOR RESPONSÁVEL	Universidade Federal de Uberlândia/MG	

« « « Ocorrência 11 a 12 de 12 registro(s) » » »

## LEGENDA:

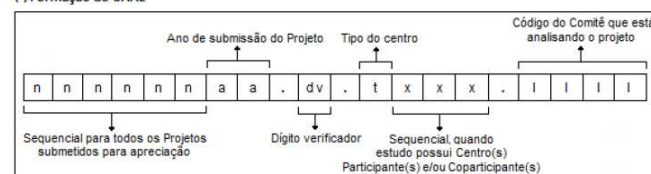
## (\*) Apreciação

PO = Projeto Original de Centro Coordenador      POp = Projeto Original de Centro Participante      POc = Projeto Original de Centro Coparticipante  
 E = Emenda de Centro Coordenador      Ep = Emenda de Centro Participante      Ec = Emenda de Centro Coparticipante  
 N = Notificação de Centro Coordenador      Np = Notificação de Centro Participante

## (\*) Tipo

P = Projeto de Centro Coordenador      Pp = Projeto de Centro Participante      Pc = Projeto de Centro Coparticipante

## (\*) Formação do CAAE



[Voltar](#) [Enviar Notificação](#) [Submeter Emenda](#) [Gerar Interface Rebec](#)

## ANEXO 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO\_ Grupo de estudo

O(a) senhor(a) está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada **Avaliação da Perfusão Cerebral por meio do estudo Dopplervelocimétrico das Artérias Oftálmicas e Cerebrais de Tabagistas**, sob a responsabilidade das pesquisadoras **Dra. Angélica Lemos Debs Diniz e Dra. Maria Marta Bini Martins e Paes**.

Nesta pesquisa, nós estamos buscando entender **qual o efeito do uso do cigarro na circulação dos olhos e do cérebro**. Para isso, **necessitamos avaliar as artérias que suprem a circulação desses órgãos durante sua ultra-sonografia de rotina. Além do exame normal, iremos incluir o estudo das artérias dos olhos e na cabeça**. A Dopplervelocimetria é um exame ultra-sonográfico que avalia o fluxo de sangue dentro de vasos do corpo humano. Já é considerado um exame de rotina e sua segurança já foi estabelecida.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido **será obtido pela pesquisadora Maria Marta Bini Martins e Paes no Setor de Ultra-sonografia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia durante seu exame de ultra-sonografia**.

Na sua participação, o(a) senhor(a) terá acrescentado ao exame de ultra-sonografia de rotina o estudo de artérias localizadas nos olhos e na cabeça. Antes da realização do exame, o(a) senhor(a) responderá a um questionário médico e a um questionário que avalia a dependência ao cigarro. A seguir será realizada a ultra-sonografia convencional pedida pelo seu médico assistente. Após, o exame será realizado com o(a) senhor(a) deitado(a). Para os olhos, colocaremos uma pequena quantidade de gel e o transdutor do aparelho de ultra-sonografia em contato com a sua pálpebra. O(a) senhor(a) permanecerá de olhos fechados. Para avaliar as artérias do cérebro, o(a) senhor(a) permanecerá deitado(a) e colocaremos uma pequena quantidade de gel próximo à pele das orelhas. O tempo de exame é entre 5 a 10 minutos e o exame não causa dor.

Em nenhum momento o(a) senhor(a) será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

O(a) senhor(a) não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

Os riscos do procedimento consistem em haver alguma irritação nos olhos se houver abertura inadvertida da pálpebra durante o exame. Se isso ocorrer, interromperemos a coleta imediatamente e procederemos a lavagem do olho com soro fisiológico até a remoção completa do gel.

Os benefícios serão verificar os efeitos do cigarro na circulação do olho e do cérebro para melhor abordagem e conduta das pessoas que fumam.

O(a) senhor(a) é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. O(a) senhor(a) é livre para fazer qualquer pergunta sobre o exame ou qualquer outra dúvida sobre a pesquisa. O(a) senhor(a) não sofrerá qualquer diferença de tratamento ou atendimento no caso de se recusar a participar da pesquisa.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o(a) senhor(a)

Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com:  
**Dra. Maria Marta Bini Martins e Paes e Dra. Angélica Lemos Debs Diniz no endereço: Avenida Pará 1740\_ Hospital de Clínicas de Uberlândia\_Setor de Ultrassonografia Telefones: 34-3218-2406 ou 34-3218-2186**

Poderá também entrar em contato com o **Comitê de Ética na Pesquisa com Seres-Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-32394131**

Uberlândia, ..... de ..... de .....

---

Assinatura dos pesquisadores

Eu aceito participar do projeto citado acima, voluntariamente, após ter sido devidamente esclarecido.

---

Participante da pesquisa

**ANEXO 3****Grupo de Estudo****PROTOCOLO DE PESQUISA****Avaliação da perfusão cerebral por meio do estudo Dopplervelocimétrico das Artérias Oftálmicas e Cerebrais de Tabagistas**

Data da coleta dos dados: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Paciente nº:

Sexo:                      Idade:                      Pressão arterial:                      Frequência cardíaca:

Antecedentes Pessoais:                      Consumo álcool:                      Consumo drogas ilícitas:

Medicações em uso:                      Anos pregressos de tabagismo:

Número de cigarros consumidos ao dia (pacotes/ano):                      FTND:

**Dopplervelocimetria Da Artéria Oftálmica:****1ª COLETA ( Período tardio):**                      Tempo de consumo:**DIREITA:** IR:\_\_\_\_ IP:\_\_\_\_ PVS:\_\_\_\_ P2:\_\_\_\_ VDF:\_\_\_\_ média:**ESQUERDA:** IR:\_\_\_\_ IP:\_\_\_\_ PVS:\_\_\_\_ P2:\_\_\_\_ VDF:\_\_\_\_ Média:**2ª COLETA ( Período recente):**                      Tempo de consumo:**DIREITA:** IR:\_\_\_\_ IP:\_\_\_\_ PVS:\_\_\_\_ P2:\_\_\_\_ VDF:\_\_\_\_ média:**ESQUERDA:** IR:\_\_\_\_ IP:\_\_\_\_ PVS:\_\_\_\_ P2:\_\_\_\_ VDF:\_\_\_\_ Média:**Dopplervelocimetria Da Artéria Cerebral Média:****1ª COLETA ( Período tardio):**                      Tempo de consumo:**DIREITA:** IR:\_\_\_\_ IP:\_\_\_\_ PVS:\_\_\_\_ P2:\_\_\_\_ VDF:\_\_\_\_ média:**ESQUERDA:** IR:\_\_\_\_ IP:\_\_\_\_ PVS:\_\_\_\_ P2:\_\_\_\_ VDF:\_\_\_\_ Média:**2ª COLETA ( Período recente):**                      Tempo de consumo:**DIREITA:** IR:\_\_\_\_ IP:\_\_\_\_ PVS:\_\_\_\_ P2:\_\_\_\_ VDF:\_\_\_\_ média:**ESQUERDA:** IR:\_\_\_\_ IP:\_\_\_\_ PVS:\_\_\_\_ P2:\_\_\_\_ VDF:\_\_\_\_ Média: