

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

DENIS FABIANO DE SOUZA

ASSOCIAÇÃO ENTRE O RISCO CARDIOVASCULAR E A VELOCIDADE DE ONDA
DE PULSO EM PACIENTES IDOSOS: ESTUDO EVOPIU

UBERLÂNDIA – MG
2020

DENIS FABIANO DE SOUZA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O RISCO CARDIOVASCULAR E A VELOCIDADE DE ONDA
DE PULSO EM PACIENTES IDOSOS: ESTUDO EVOPIU**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito obrigatório para obter o título de doutor.

Linha de pesquisa: Fisiologia das doenças e agravos à saúde.

Temática: Fisiopatologia das doenças pulmonares, cardiovasculares e renais

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho

UBERLÂNDIA – MG
2020

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

S729a
2020

Souza, Denis Fabiano de, 1980-

Associação entre o risco cardiovascular e a velocidade de onda de pulso em pacientes idosos. Estudo Evopiu [recurso eletrônico] / Denis Fabiano de Souza. - 2020.

Orientador: Sebastião Rodrigues Ferreira Filho.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2020.3608>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciêncis médicas. I. Ferreira Filho, Sebastião Rodrigues, (Orient.).
II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

Nelson Marcos Ferreira - CRB-6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 09 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
Telefone: 34 3225-8628 - www.ppcsa.famed.ufu.br - copme@ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Tese de Doutorado Nº 005/PPCSA				
Data:	30.03.2020	Hora de início:	10:00h	Hora de encerramento:	13:30h
Matrícula do Discente:	11513CSD005				
Nome do Discente:	Denis Fabiano de Souza				
Título do Trabalho:	Associação entre o risco cardiovascular e velocidade de onda de pulso em pacientes idosos. Estudo EVOPIU.				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	3: Fisiopatologia das doenças e dos agravos à saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Fatores de risco associados à hipertensão arterial sistêmica e doença renal crônica				

Reuniu-se em sala virtual, em webconferência pela plataforma Mconf-RNP, em conformidade com a PORTARIA Nº 36, DE 19 DE MARÇO DE 2020 da COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR - CAPES, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Roberto Vieira Botelho (ITMS), Emiliana Pereira Abrão da Costa, Flávia Bittar Britto Arantes (UFU), João Lucas O'Connell (UFU) e Sebastião Rodrigues Ferreira Filho, orientador do candidato.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(as) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



30/03/2020, às 13:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.](#)



Documento assinado eletronicamente por **Sebastião Rodrigues Ferreira Filho, Usuário Externo**, em 30/03/2020, às 13:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.](#)



Documento assinado eletronicamente por **Emiliana Pereira Abrão da Costa, Usuário Externo**, em 30/03/2020, às 15:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.](#)



Documento assinado eletronicamente por **Roberto Vieira Botelho, Usuário Externo**, em 30/03/2020, às 15:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.](#)



Documento assinado eletronicamente por **Flávia Bittar Britto Arantes, Professor(a) do Magistério Superior**, em 30/03/2020, às 15:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.](#)



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site
https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1971037** e o código CRC **C3F2511C**.

À minha família, minha base de vida e minha razão de lutar pelos meus sonhos. Em especial minha mãe (Maria) e minha irmã (Dayane), meus exemplos de vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me deu força e, quando pensei em desistir, Ele pegou em minha mão e me fortaleceu.

De forma especial, agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Sebastião Rodrigues Ferreira Filho, um grande pesquisador e pessoa que mudou minha vida e a forma de vê-la assim como a da Ciência. Nunca desistiu de mim, mesmo quando as circunstâncias da vida me fizeram fraquejar. Tive a honra de toda minha Pós-Graduação *Stricto Sensu* ter sido realizada com ele, com certeza é uma pessoa que jamais esquecerei.

À minha família, meus dois filhos, Arthur e Sara, porque, em meio a tantas tempestades, conseguimos mais essa vitória. Sarah veio à minha vida para fazer diferença e mostrar que o casamento vale a pena, foram muitas turbulências, mas conseguimos retomar nossa vida e foi parte fundamental nessa conquista.

À minha mãe e a minhas irmãs, Dayane e Daniela, obrigado pelo amor incondicional, pelo afeto e, principalmente, por estarem ao meu lado em todos os momentos.

A todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, pelos ensinamentos preciosos repassados.

Às secretárias do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Gisele de Melo Rodrigues e Viviane Garcia Pires, pela convivência, pela paciência e pela atenção, além do excelente atendimento prestado ao longo do curso.

Aos pesquisadores do grupo EVOPIU, com quem, juntos, fizemos um dos maiores projetos de maior escala dentro da Universidade Federal de Uberlândia ecolaborar para melhorar a saúde da nossa população.

Aos participantes do estudo e a seus familiares, 1204 pessoas, sem as quais este projeto jamais teria acontecido. Vocês doaram seu tempo e seus valiosos dados para ajudar a população que provavelmente se beneficiará para sempre com esses resultados.

Meu especial obrigado ao Instituto do Coração e a seus diretores, especialmente, Dr. Roberto Botelho e Dr. Samir Arab, que sempre acreditaram em mim e me ajudaram a ter uma carreira de sucesso e de conquistas. Professor Doutor Botelho me incentivou de forma especial e abriu oportunidades e caminhos para uma vida de pesquisa clínica efetiva e de sucesso. Ao meu grande amigo, Doutor Vilmar José Pereira, que esteve comigo e me apoiou nesta grande conquista em minha vida.

Agradeço imensamente ao professor Lúcio, pela paciência e por ser parte fundamental dessa conquista: muitas vezes, em seu tempo, deixou outros compromissos para auxiliar em nossa análise de dados. Finalmente, agradeço a minha madrinha, Enfermeira Mestre Erci, que esteve comigo em todos momentos e sempre me apoiou em todas etapas deste projeto.

Dizia o sábio “Não existe um caminho para a felicidade. A felicidade é o caminho (ThichNhatHanh)

RESUMO

Introdução: A velocidade da onda de pulso carótida femoral (VOP c-f) é uma medida indireta não invasiva da rigidez arterial, considerada preditora de eventos cardiovasculares. No entanto, não está incluída em nenhum calculador de risco cardiovascular (RCV), como a equação de risco combinada para avaliação da doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD). **Objetivo:** avaliar a correlação entre VOP c-f e RCV em indivíduos idosos, conforme determinado pelo ASCVD. **Materiais e métodos:** o EVOPIU é um estudo longitudinal no qual o RCV e ASCVD foram avaliados em 923 pacientes com 60 anos ou mais. A VOP c-f foi medida pelo aparelho SphygmoCor XCEL model EM4C (AtCor Medical, Sydney, NSW, Australia). Foi calculado o RCV em dez anos usando a fórmula de cálculo de risco de equação combinada que integra dados sobre idade, gênero, pressão arterial braquial sistólica, colesterol total, HDL e histórico de diabetes mellitus (DM) e Hipertensão arterial (HA) e tratamento com estatinas. O desfecho primário foi considerado morte por todas as causas durante o seguimento. **Resultados:** A idade média foi de 67.8 ± 52 anos, 38% masculinos, 13% diabéticos; 56% hipertensos, colesterol total 202 ± 37 mg/dL; colesterol HDL 52 ± 14 mg/dl, e LDL 119 ± 33 mg /dl. O RCV médio foi de 21,9%. Houve uma correlação direta entre VOP c-f e RCV (σ de Spearman's = 0,74 $p < 0,001$). Ocorreu um total de 87 óbitos durante o seguimento médio de quatro anos. A análise da sobrevida mostrou que o maior número de mortes ocorreu nos tercis mais elevados de VOP c-f e RCV (χ^2 : 8.3; $p = 0.002$). Agrupando-se RCV ao ASCVD melhora-se a capacidade de predição do *ASCVD risk estimator* para morte por todas as causas. A área sob a curva foi 0.86, com 77.4% sensibilidade e 77.3% especificidade com corte de VOP c-f = 9.6 m / s. **Conclusão:** Existe uma correlação positiva entre VOP c-f e risco de RCV (ASCVD). A medida VOP c-f complementou o estimador de RCV em idosos.

Palavras-chave: Risco cardiovascular. Mortalidade por todas as causas. Idosos. Velocidade de onda de pulso.

ABSTRACT

Introduction: Carotid-femoral *Pulse Wave Velocity* (c-fPWV) is a noninvasive indirect measure of central arterial stiffness, considered a predictor of cardiovascular events. However, it is not included in any cardiovascular risk calculator, such as the pooled risk equation for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk estimation. **Objective:** To evaluate the association between c-fPWV and cardiovascular risk (CVR) CVR in older individuals as determined by ASCVD Risk Estimator. **Materials and Methods:** EVOPIU is a longitudinal study where c-fPWV and ASCVD risk were evaluated in 927 patients aged 60 or older. We measured c-fPWV with the SphygmoCor XCEL model EM4C device (AtCor Medical, Sydney, NSW, Australia). We calculated 10-year ASCVD risk using the pooled equation risk calculator that integrates information on age, gender, systolic BP (and treatment with statin, total and HDL cholesterol, and history of DM. The primary outcomes considered were death, acute myocardial infarction and stroke during follow-up. **Results:** Average age was 67.8 ± 5.2 years, 38% male, 13% diabetic; 56% hypertensive; total cholesterol 202 ± 37 mg/dl; HDL-cholesterol 52 ± 14 mg/dl, and LDL 119 ± 33 mg /dl. Baseline cfPWV was 9.33 ± 0.9 m/s. The average ASCVD risk was 21.9%. There was a direct correlation between cfPWV and ASCVD risk (Spearman's $\rho = 0.74$ $p < 0.0001$). A total of 87 deaths events occurred during a median follow-up of 4 years. Survival analysis showed that CVR+c-fPWV detected higher number of deaths in the largest tertiles of the PWV e ASCVD ($\chi^2: 8.3$; $p = 0.002$). Grouping CVR + c-fPWV change the prediction capacity of the ASCVD *risk estimator* for death for cardiovascular cause. The area under the curve was 0.86, with 77.4% sensitivity and 77.3% specificity with c-fPWV cutoff = 9.6 m / s. **Conclusion:** There is a positive association between c-fPWV and ASCVD risk. Grouping CVR + c-fPWV change the prediction capacity of the ASCVD *risk estimator* for death for all causes. The c-fPWV measurement could complement the ASCVD *risk estimator* for the elderly.

Keywords: Cardiovascular risk. All-cause mortality. Elderly. Pulse Wave Velocity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral registradas simultaneamente	22
Figura 2 Associação entre idade e valores de VOP c-f	24
Figura 3 Fisiopatologia do envelhecimento vascular	30
Figura 4 Comparação entre os valores das pressões braquiais e centrais na sobrevida dos pacientes tratados com diferentes anti-hipertensivos.....	33
Figura 5 Tonometria de aplanação	35
Figura 6 Velocidade de propagação de uma onda	36
Figura 7 Demonstração das curvas de pressão e seus principais componentes.....	37
Figura 8 Comparação entre o sinal de pressão gravado na artéria carótida comum por um tonometer transcutâneo e a e o sinal de pressão original da artéria carótida comum invasivamente.....	38
Figura 9 Resultados de Fourier análises de onde onda de pulso com inserção de um cateter na carótida interna e pela tonometria de aplanação.....	39
Figura 10 Comparação entre o sinal de pressão registrado na artéria carótida com tonômetro transcutâneo e o sinal de pressão na aorta ascendente gravado invasivamente.....	40
Figura 11 Resultado da análise de Fourier nos seis primeiros harmônicos da pressão forma de onda registrada na artéria carótida com tonometria transcutânea e pressão forma de onda na aorta ascendente registrada invasivamente	41
Figura 12 Sphigmocor Excel Atcal Medical	44
Figura 13 Sphigmocor Excel Atcal Medical (continuação)	45
Figura 14 Desenho do estudo	56
Figura 15 Análise de sobrevida entre os tercis de RCV considerando morte por todas as causas	65
Figura 16 Análise de sobrevida considerando os <i>Clusters</i> de RCV e VOP c-f.....	66
Figura 17 Associação da VOP c-f e ASCVD no seguimento de quatro anos	67
Figura 18 Capacidade da VOP detectar o risco cardiovascular.....	68
Figura 19 Probabilidade acumulada para morte por todas as causas entre os diferentes tercis de VOP c-f.....	69
Figura 20 Probabilidade acumulada para morte por todas as causas entre os diferentes tercis de RCV pela ASCVD pela <i>Pooled Equation Risk Estimator</i>	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Análise das características clínicas dos pacientes por tercis da VOP c-f	61
Tabela 2 Análise das características clínicas dos pacientes por tercis de RCV	63
Tabela 3 Análise das características clínicas dos pacientes por <i>clusters</i>	64
Tabela 4 Potencial da VOP c-f em modificar o risco cardiovascular.....	68
Tabela 5 Avaliação do Delta entre a primeira e última considerando morte cardiovascular	71

LISTA DE ABREVIATURAS E DE SIGLAS

AIX	Índice de aumentoção
ASCOT	<i>Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial</i> - Estudo Anglo-Escandinavo de Resultados Cardíacos
ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease
ATP	<i>Adult Treatment Panel (I, II, III)</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
CAFE	<i>Arterial ConductFunctional Evaluation</i> - Avaliação Funcional da Artéria do Conduto
DAC	Doença arterial coronariana
DC	DébitoCardíaco
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DPTI	Índice Diastólico de Pressão-Tempo
DTIP	<i>DiastolicPressure-Time Index</i> - Índice Pressão-Tempo Diastólico
ECG	Eletrocardiograma
EF	Equação de Friedewald
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
ESITU	Estudo de Saúde dos Idosos do Município de Tubarão
FAPEMIG	Fundo de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
FC	Frequência Cardíaca
FHS	<i>Framingham Heart Study</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	<i>High Density Lipoproteins</i> (lipoproteínas de alta densidade)
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal
IPTS	Índice Sistólico de Pressão-Tempo
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i> ((lipoproteínas de baixa densidade)
LVMDP	<i>Left ventricle Medium Density Fiberboard</i> - Placa de Fibra de Média Densidade
m/s	Metros por segundo
mmHg	milímetro de mercúrio

MDBP	Pressão Arterial Diastólica Média
MSBP	Pressão Arterial Sistólica Média
NRI	<i>Net Reclassification Improvement</i> - Melhoria da Reclassificação líquida
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistêmica
PASc	Pressão arterial sistêmica central
PCR	Proteína C-reativa
PDVEVE	Pressão Arterial do Ventrículo Esquerdo
PP	Pressão de pulso
PPC	Pressão de pulso central
PSb	Pressão Braquial Sistólica
PWV	Velocidade de onda de pulso
RA	Rigidez arterial
RCV	Risco cardiovascular
RM	Ressonância Magnética
RVS	Resistência Vascular Sistêmica
SEVR	<i>Subendocardial Viability Ratio</i> - Razão de viabilidade subendocárdica
SPTI	<i>Systolic Press-Time Index</i> - Índice de Pressão-Tempo Sistólico
SV	Volume Sistólico
TA	Tonometria de aplanação
TD	Tempo Diastólico
TG	Triglicérides
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
UNISUL	Universidade do Sul de Santa Catarina
V	Visitas
VE	Ventrículo esquerdo
VEVE	Tempo de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
VOP	Velocidade da onda de pulso
VOP c-f	Velocidade da onda de pulso carotídeo femoral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 Fundamentação teórica.....	20
2.1 Hipertensão Arterial Sistêmica	20
2.2 Pressão de pulso	20
2.3 Propriedades mecânicas de grandes artérias.....	21
2.4 Velocidade de onda de pulso (VOP).....	21
2.5 Velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral	23
2.6 Fatores que afetam a distensibilidade arterial e velocidade de onda de pulso	23
2.7 Ondas refletidas	25
2.8 Fenômeno de Amplificação da Pressão Arterial.....	26
2.9 Fatores que afetam a pressão central e o fenômeno de ampliação	27
2.10 Rrigidez arterial	27
2.11 Índice de aumentoção.....	30
2.12 Pressão arterial central e risco cardiovascular.....	31
2.13 Tonometria arterial	35
2.14 Método de avaliação da VOP	37
2.15 Fatores de risco para doença cardiovascular e (VOP c-f)	42
2.16 Método direto: registro da pressão arterial central na artéria carótida	43
2.17 Método indireto: Função de transferência.....	43
2.18 Limitação da tonometria transcutânea: Calibração do sinal de pressão	46
2.20 Avaliação do risco cardiovascular por ASCVD.....	47
2.21 Avaliação do risco cardiovascular pelo “ Projeto Score”	48
2.21.1 Systematic Coronary Risk Evaluation - SCORE.....	48
2.21.2 Framingham Heart Study.....	48
2.22 Proteína C.....	50
2.23 Equação de Friedewald	51
2.24 Adult Treatment Panel III (ATP III).....	52
2.24.1 Avaliação de riscos: primeiro passo na gestão de riscos no estudo ATP III	53
2.25 Diabetes.....	54
2. 26 Justificativa e objetivo.....	54
3 MATERIAIS E MÉTODOS	55
3.1 Tamanho amostral.....	55

3.2 Recrutamento.....	55
3.3 Procedimentos.....	56
3.4 Aferição das pressões braquiais	56
3.4.1 Pressão Braquial Sistólica (PSb)	56
3.4.2 Tonometria de aplanação.....	57
3.5 Risco cardiovascular (Calculadora ASCVD – <i>pooled equation</i>).....	57
3.6 Definição do desfecho	57
3.7 Formação dos grupos para análise.....	58
3.8 Análise Estatística.....	58
3.9 Hipóteses.....	59
4 RESULTADOS	60
5 DISCUSSÃO	72
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	74
REFERÊNCIAS.....	75
ANEXO A PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	831
ANEXO B TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	88
ANEXO C FORMULÁRIO DAS VISITAS DE ACOMPANHAMENTO DE V2 A V8	920
ANEXO D ARTIGO.....	93
ANEXO E - PUBLICAÇÕES INTERNACIONAIS	1186

1 INTRODUÇÃO

A avaliação precisa do risco cardiovascular (RCV) é essencial para as decisões clínicas. As relações entre risco, benefício e custos devem ser ponderadas para a escolha da melhor estratégia de prevenção, nas doenças cardiovasculares. Assim, vários escores de risco têm sido propostos, tais como: Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE) (CONROY et al., 2003); Framingham Heart Study Group (CONNIE et al., 2015) além do Atherosclerotic Score Cardiovascular Disease (ASCVD), implementado pelo *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) para avaliação do risco de doença aterosclerótica (GOFT et al., 2014; SIONTIS et al., 2012).

O ASCVD foi proposto para calcular o risco de doença cardiovascular aterosclerótica em dez anos, entre pacientes sem eventos prévios e tem sido recomendado em substituição ao *Framingham Risk* em algumas diretrizes (GOFT et al., 2014; CONNIE et al., 2009).

As diferentes avaliações dos RCV, de um modo geral, não são perfeitas e levantam várias questões relacionadas à sua precisão (BIOMARKERS, 2001). Diferenças entre as taxas de eventos previstas nos *escores* de risco e os dados de mundo real conduzem para uma sub ou superestimação do RCV. A extrapolação para populações diferentes da coorte original, a escolha dos fatores de risco tradicionais incluídos nos modelos de análise, as características da população estudada, bem como a omissão de novos índices relacionados à fisiopatologia da doença cardiovascular podem explicar, em parte, as limitações dos índices do RCV. Desse modo, novos biomarcadores podem constituir ferramentas adicionais para a avaliação do RCV (SHOLOMO et al., 2014; CURRIE et al., 2017).

De acordo com a definição do *National Institute of Health*, todo biomarcador é uma característica que pode definir a normalidade biológica, os processos patogênicos e respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica (CURRIE et al., 2017). Em essência e no cenário de prevenção, os biomarcadores cardiovasculares (CV) refletem, precocemente, funções morfológicas ou mudanças muito antes de manifestações clínicas. Essa identificação precoce da doença subclínica pode abrir uma janela de oportunidades para prevenir a ocorrência de doença cardiovascular.

Entre os biomarcadores, a VOP c-f é considerada padrão ouro para a avaliação da rigidez aórtica e está associada a eventos cardiovasculares futuros (SHOLOMO et al., 2014; CURRIE et al., 2017; MENDONÇA et al., 2018; FREITAS et al., 2018; MISLAV et al.,

2018; VACHOPOULOS et al., 2010; SLOTEN et al., 2014; ZHONG et al., 2018; BORDEL *et al.*, 2012. Apesar disso, os estimadores do RCV não incluem valores de VOP c-f em seus cálculos. Outro ponto a ser considerado é que trabalhos que avaliam a relação entre rigidez aórtica associada ao RCV e desfechos duros, são escassos na literatura. O objetivo deste estudo foi avaliar se a VOP c-f está associada, pode prever e modificar o RCV calculado pelo ASCVD em idosos.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial que apresenta complicações fatais, se não tratada adequadamente. O conhecimento médico e a pesquisa científica melhoraram consideravelmente o conhecimento sobre a HAS fornecendo ferramentas cada vez mais eficazes para a sua avaliação. Além disso, o treinamento e a cultura em saúde sempre enfatizam que a pressão arterial deve ser mantida sob controle. Essa é a razão pela qual começamos a considerar a pressão arterial como parte de um contexto de prevenção mais amplo e não mais como um evento patológico isolado. Como consequência disso, atualmente, a HAS é considerada um dos principais fatores de riscos para doenças cardiovasculares, particularmente infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico (ETTEHAD, 2016, BENETOS et al., 2000, BENETOS et al., 2011).

Diante de um paciente portador de HAS, o objetivo não é apenas normalizar a pressão arterial (PA), mas também tentar entender e resolver as causas hemodinâmicas que levaram ao aumento da pressão arterial. Dessa forma, o objetivo das terapias é enfrentar as condições hemodinâmicas e resolver os principais fatores que levam à hipertensão. No passado, a HAS era considerada apenas como uma doença, mas, com a evolução do conhecimento, passou a ser considerada também como um fator de risco e sintomas de comorbidades tais como a rigidez vascular arterial (SALVI, 2012).

2.2 Pressão de pulso

A análise precisa da hemodinâmica cardiovascular não pode ignorar que a pressão sanguínea possui dois componentes distintos, mas interdependentes. Um componente é estável, ou seja, pressão arterial média (PAM), outro componente pulsátil, definido como pressão de pulso (PP), que representa a flutuação nos valores de pressão em torno do valor médio da pressão arterial. O componente estável, PAM, depende de três fatores que são: (1) Frequência cardíaca; (2) Débito cardíaco e (3) Resistência vascular sistêmica. O componente pulsátil, PP, depende de dois fatores. O primeiro é a onda de pressão arterial originada da interação entre a atividade de ejeção ventricular e as propriedades mecânicas de grandes artérias; e o segundo são as ondas refletidas (FRANKLIN et al, 1999, AVOLIO et al, 2009).

2.3 Propriedades mecânicas de grandes artérias

As grandes artérias desempenham um papel importante na regulação da pressão arterial e o fluxo sanguíneo periférico (HALLOCK et al. 1934, NICHOLS et al., 2005). É sabido que a aorta e as grandes artérias não possuem apenas uma função passiva de transferência de sangue oxigenado do coração para a periferia, mas também uma função *tampão*, pois elas são capazes de amortizar o sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo (VE) graças às suas propriedades viscoelásticas (HALLOCK et al., 1934, NICHOLS et al., 2005, NICHOLS et al., 2011). Na verdade, após o volume sistólico e fechamento das válvulas aórticas, uma grande quantidade de sangue permanece "armazenado" na aorta e nas grandes artérias, para que os valores adequados de pressão sejam mantidos na diástole tornando também possível a manutenção de um fluxo contínuo. Várias condições como o envelhecimento, hipertensão, inflamação e alterações metabólicas podem alterar a estrutura anatômica, estrutural, e propriedades funcionais das grandes artérias, o que degrada suas propriedades mecânicas (NICHOLS et al., 2011). Alterações nas propriedades viscoelásticas de grandes artérias causam acentuada rigidez da parede vascular e elasticidade reduzida.

Esse fenômeno tem consequências importantes para a pressão arterial, tais como o aumento da pressão arterial sistólica, a diminuição da pressão arterial diastólica e, consequentemente, o aumento da pressão de pulso (NICHOLS et al., 2011). Para resumir, em geral, altos valores de pressão de pulso expressam alterações viscoelásticas das propriedades da aorta e grandes artérias.

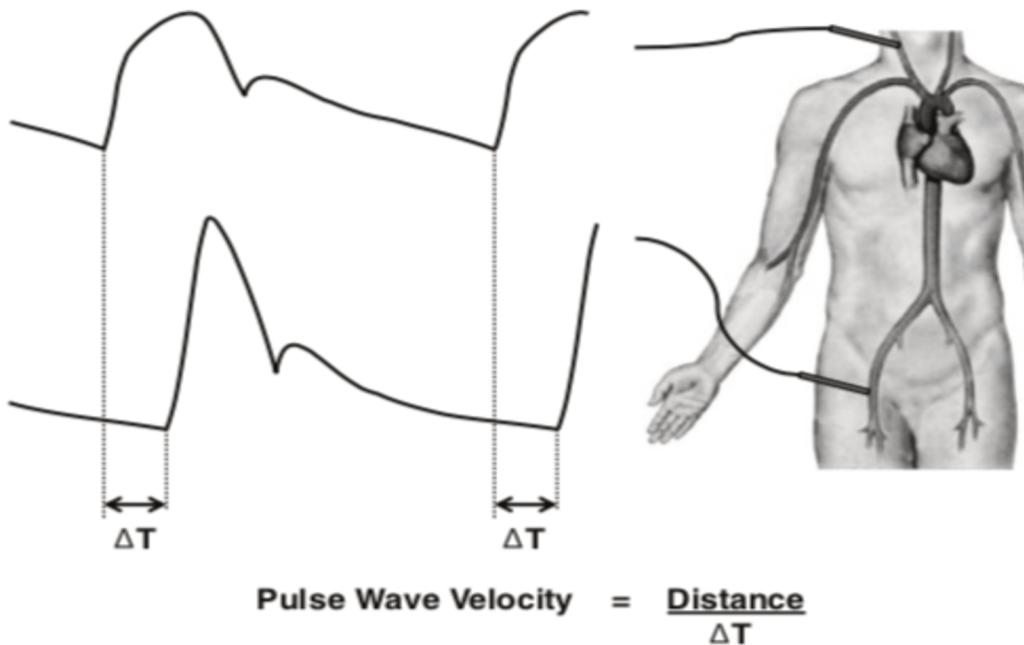
Esse fenômeno nos ajuda a entender o papel da pressão sistólica (PS), pressão diastólica (SD), e da avaliação da pressão de pulso (PP) como preditora do risco cardiovascular, principalmente nos pacientes idosos. Vários estudos têm demonstrado a importância do controle dos valores PS para prevenção do risco cardiovascular (ETTEAHD et al., 2016), (NAJJAR et al., 2007), (BONOW et al., 2013). O Estudo de Framingham (CONNIE et al., 2015) mostrou que o risco de eventos coronarianos agudos aumenta progressivamente com a elevação dos valores da pressão de pulso.

2.4 Velocidade de onda de pulso (VOP)

A medição da velocidade da onda de pulso (VOP) representa a maneira mais simples de medir a rigidez de um segmento arterial específico, pois não é invasiva, é reproduzível e

apoiada por considerável literatura científica (MENDONÇA et al., 2018; FREITAS et al., 2018; MILASV et al., 2018; VACHOPOULOS et al., 2010; BORTEL et al., 2012; NAJJAR et al., 2008). A onda de pulso é transmitida através dos vasos arteriais e sua velocidade é inversamente relacionada às propriedades viscoelásticas da própria parede vascular, ou seja, quanto menos elástico for um vaso, maior será a VOP. O conceito de VOP nem sempre é claro, pois não é sinônimo de velocidade do fluxo sanguíneo. A velocidade do fluxo sanguíneo muda no ciclo cardíaco e é da ordem de cm/s, enquanto a VOP é da ordem de m/s (com valores variando de 4 a 30 m/s). (Figura 1)

Figura 1 - Velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral registradas simultaneamente



Fonte: adaptado Savio (2012).

Para a técnica de medição da VOP, dois transdutores podem ser usados simultaneamente (tonômetros, sondas de ultrassom, oscilômetros, mecanorreceptores), em que o primeiro transdutor registra a curva proximal da onda de pulso, sendo o transdutor colocado na artéria carótida comum, considerada como local de detecção. O segundo transdutor registra a curva da onda de pulso simultaneamente na artéria periférica, artérias femoral, braquial, radial, tibial posterior etc. Esse método permite o cálculo de tempo decorrido entre a onda do pulso proximal e sua detecção no pulso distal.

2.5 Velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral

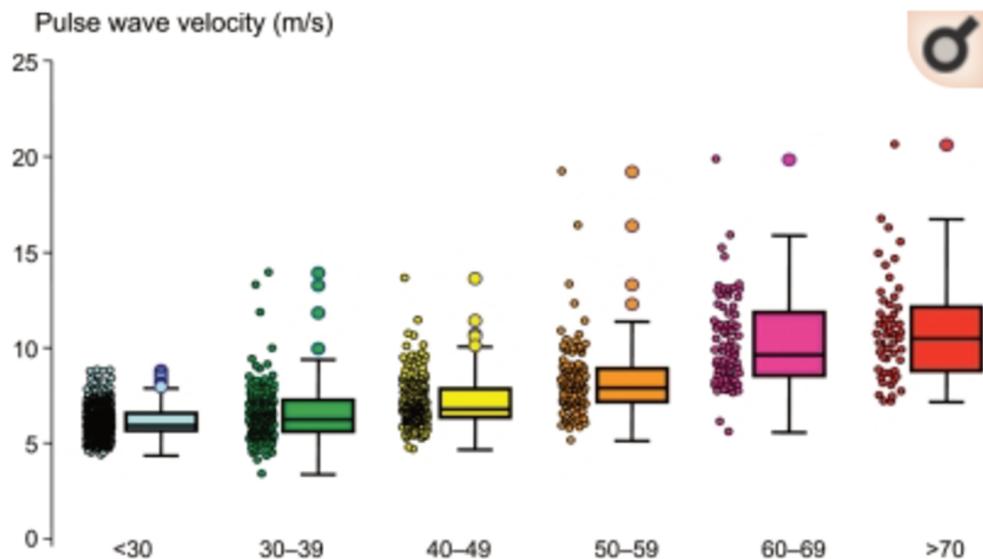
A velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral (VOP c-f) é considerada o método padrão-ouro para avaliação da rigidez arterial (GOFF et al., 2013). O transdutor proximal é colocado na artéria carótida e o transdutor distal na artéria femoral. Dessa forma, a VOP ao longo da aorta é medida. Portanto, a VOP carótida-femoral reflete as propriedades viscoelásticas da aorta. A VOP c-f é considerada um preditor independente de doenças cardiovasculares, mortalidade e vários estudos mostraram que uma elevação na VOP c-f é associada a um aumento de eventos cardiovasculares (SHOLOMO et al., 2014, ZHONG et al., 2018, SLOTEN et al., 2014).

A VOP depende de alterações estruturais e também de mudanças funcionais transitórias sobre a parede arterial. Alterações estruturais são permanentes e consequentes às mudanças na relação fibra de elastina/fibra de colágeno na parede arterial. A associação do aumento da VOP com o avançar da idade está bem estabelecida (BLACHER et al., 1999).

2.6 Fatores que afetam a distensibilidade arterial e velocidade de onda de pulso

A idade tem grande impacto sobre a VOP c-f como pode ser visto na Figura 2, que mostra a associação entre a idade e valores de VOP c-f.

Figura 2 - Associação entre idade e valores de VOP c-f



Fonte: Euro PRC (2010) Linhas horizontais indicam medianas e o círculo indica valores extremos. Determinantes de valor de VOP c-f na população

O processo de envelhecimento causa alterações histológicas na parede arterial e a degeneração de fibras de elastina é acompanhada por um aumento nas fibras de colágeno. No entanto, a relação entre idade e VOP não é linear. Valores da VOP aumentam em média, de 0,07 m/s por ano, de 45 a 65 anos, e de 0,2 m/s por ano após 65 anos. Na hipertensão, a parede arterial tende a aumentar a biossíntese das fibras de colágeno, a fim de enfrentar pressões crescentes no lúmen vascular e, ainda, são encontradas alterações na relação elastina/collágeno (CATELL et al., 1996; CURRIE et al., 2017). Uma condição caracterizada por aumento constante dos valores da pressão arterial causa alterações estruturais na parede arterial, que permanecem mesmo quando os valores normais de pressão arterial são restaurados após tratamento anti-hipertensivo eficaz. Somente após anos de terapia anti-hipertensiva com medicamentos eficazes poderia ocorrer uma melhoria na distensibilidade artéria (ETTEAHD et al., 2016).

É importante ressaltar que o fenômeno da rigidez arterial não é sinônimo de aterosclerose, embora os dois eventos possam coexistir facilmente, pois compartilham principais fatores de risco, tais como o envelhecimento, diabetes e hipertensão. Fenômenos generalizados da aterosclerose também podem causar um certo grau de rigidez arterial,

principalmente na presença de calcificações prolongadas, contudo, os conceitos de aterosclerose e da rigidez da parede arterial precisam ser separados. O papel dos elementos funcionais é mais complexo e suas alterações são transitórias (BRUNO et al., 2017).

Pode-se distinguir três principais fatores funcionais que podem causar alterações transitórias na distensibilidade arterial: os valores médios da pressão arterial; tônus celular da musculatura lisa da parede arterial, em relação à atividade adrenérgica efração de ejeção do ventrículo esquerdo. A relação entre VOP e alterações funcionais poderia questionar a reproduzibilidade e, em última análise, a confiabilidade do parâmetro VOP, mas esses fatores são muito menos importantes do que alterações estruturais orgânicas. No entanto, como o significado clínico da avaliação da VOP é estreitamente relacionado ao estudo de alterações estruturais da parede arterial, em estudos clínicos é altamente recomendável o ajuste dos valores da VOP para os seguintes fatores: idade, pressão arterial média e tempo de ejeção do ventrículo esquerdo.

Foi realizado um estudo em nosso grupo, com dados de tonometria de 1192 pacientes com 60 anos ou mais. Os pacientes foram classificados de acordo com seus níveis de PA como normotenso (NT), hipertensão controlada (HC) e hipertensão não controlada (HU). Os valores de VOP c-f foram $9,11 \pm 0,16$ m / s (NT), $9,12 \pm 0,18$ m / s, (CH) e $9,42 \pm 2,2$ m / s (UH) ($P <0,005$; UH vs NT e CH). O AIx foi de 33,3% para toda a coorte e semelhante em todos os grupos. A VOP c-f aumentou com a idade, mas atingiu o limite máximo aos 75 anos e foi semelhante em ambos os gêneros. Em conclusão, os marcadores de rigidez arterial foram semelhantes entre os indivíduos com NT / CH e mais altos entre os indivíduos com HU (MENDONÇA et al., 2018).

2.7 Ondas refletidas

A relação entre ventrículo esquerdo e aorta não pode explicar todos os fenômenos que definem os valores da pressão arterial e a forma de onda da curva de pressão, assim, faz-se necessário o estudo da reflexão de onda de pulso.

A existência de ondas refletidas é típica de qualquer sistema hidrodinâmico, mas com expressões diferentes. O conceito de reflexão das ondas pode ser facilitado, se considerar o que acontece quando se joga uma pedra no centro de uma bacia cheia de água. Do ponto em que a pedra afeta, uma onda é criada e viaja em direção às bordas do contêiner. Aqui, a onda não para, mas, quando atinge as bordas externas, cria uma nova onda que se move para trás

em direção ao centro da bacia. Esta é uma “onda refletida”. Agora, se for atirada uma série de pedras, em intervalos regulares, no centro da nossa bacia, pode-se ver que as ondas inversas ao centro se sobrepõem à ondas centrífugas geradas diretamente pela próxima pedra que cai na bacia, gerando ondas muito maiores. Portanto, a amplitude da resultante da onda será definida pela soma da amplitude da onda direta e da onda reflexa.

Outro exemplo pode ajudar a explicar a ideia de onda reflexa. As ondas do mar quebram nas rochas e depois voltam para o mar. Essas ondas se somam às próximas, gerando ondas cada vez mais altas, que são o resultado da soma das ondas para a frente e as ondas para trás. O sistema arterial se comporta como qualquer outro circuito hidrodinâmico a esse respeito, em que a onda gerada pela atividade intermitente do coração viaja abaixo da aorta, das artérias, das arteríolas, dos capilares etc. Nos locais de reflexão, ondas refletidas são geradas e viajam em direção ao centro do sistema. No entanto, no sistema arterial, ondas refletidas surgem e viajam de maneira muito particular. O sistema circulatório possui três características: (a) é um circuito fechado; (b) é pequeno; e (c) as ondas de pressão viajam rapidamente, da ordem de 4-30 m/s, como já visto na seção sobre a VOP. A onda retrógrada se sobrepõe na mesma onda para frente que a gerou, repercutindo, portanto, em toda sua forma. Como consequência, a pressão arterial resulta da soma de um valor onda centrífuga e ondas de pressão para trás (centrípetas).

A reflexão das ondas é muito importante e deve ser levada em consideração, pois é um fato comprovado de que a magnitude das ondas refletidas pode modificar de 80 a 90% da onda centrífuga. No sistema cardiovascular, existem alguns locais bem definidos a partir dos quais ondas refletidas surgem: 1. Bifurcações arteriais 2. Placas ateroscleróticas, causando estreitamento ou obstrução arterial 3. Arteríolas terminais, que definem a resistência vascular sistêmica.

2.8 Fenômeno de Amplificação da Pressão Arterial

Se compararmos, a onda de pulso registrada na artéria periférica com a onda de pulso registrada na aorta, percebe-se, imediatamente, que, a pressão sistólica central, tem valores claramente mais baixos em relação à pressão arterial periférica. Isso é o mecanismo de amplificação da pressão arterial, arterial central. Apenas o fato de que, em um circuito mecânico, hidráulico, como o sistema cardiovascular, a pressão arterial é mais alta na periferia do que no centro.

O objetivo de qualquer sistema mecânico é, geralmente, reduzir a dissipação cinética de energia, tanto quanto possível, à medida que se avança em direção à periferia do sistema. Pelo contrário, no caso do sistema cardiovascular, no sangue periférico a pressão é mais alta em relação à pressão sanguínea no nível do coração. Há que se ter em mente que o coração precisa funcionar de forma contínua e de maneira ininterrupta, por períodos muito longos, até mais de 100 anos. Essa é a razão pela qual o sistema utiliza todos os fenômenos que podem permitir ao coração trabalhar o menos possível, transferir e distribuir oxigênio e substratos nutricionais para os tecidos periféricos. Portanto, a relação entre trabalho e perfusão periférica deve ser mantida o mais baixa possível e é importante obter um fluxo adequado com o mínimo esforço cardíaco (Salvi et al., 2012, HALLOCK et al., 1934, BIOMARKERS, 2001).

2.9 Fatores que afetam a pressão central e o fenômeno de ampliação

Os principais fatores que afetam a pressão arterial central e, portanto, o fenômeno de amplificação são: as propriedades viscoelásticas da aorta e das grandes artérias, a magnitude e variabilidade nas ondas refletidas, principalmente em relação às resistências vasculares, o comprimento da aorta, a altura do paciente, a frequência cardíaca e o fenômeno de atenuação das ondas de pressão (Salvi et al., 2012, HALLOCK et al., 1934, BIOMARKERS, 2001).

2.10 Rigidez arterial

As alterações nas propriedades mecânicas das grandes artérias causam aumento da pressão arterial sistólica e diminuição da pressão diastólica, como consequência, um aumento na pressão de pulso (ZHENG et al., 2015). Na periferia do sistema arterial, essa diferença entre as pressões sistólica e diastólica torna-se mais acentuada, devido à sobreposição precoce da onda refletida. O aumento da VOP nas grandes artérias é o principal sinal de alteração nas propriedades viscoelásticas da parede das grandes artérias. Portanto, se a onda de pressão direta (centrífuga) viaja mais rápido devido à rigidez arterial, da mesma forma, a onda de pressão para trás (centrípeta) volta ao centro mais rapidamente (LAURENT et al., 2006). Em resumo, sob elasticidade vascular reduzida, as duas ondas se encontram precocemente, na fase protomesossistólica, e a sua sobreposição dura quase toda a fase sistólica. Sob condições de rigidez arterial, duas consequências devem ser observadas: a primeira é que o pico sistólico é fortemente afetado pelas ondas retrógradas e o volume sistólico aumenta a pressão e a interação coração-aorta é comprometida, fenômeno que

prejudica a fase diastólica. Em resumo, sob condições de rigidez arterial aumentada, como processo de envelhecimento, hipertensão, calcificações vasculares etc., as primeiras ondas retrógradas causam mais aumento dos valores da pressão arterial sistólica e da pressão de pulso e, portanto, pós-carga; isso cria dificuldades para o funcionamento do coração, deixa a fase diastólica cada vez mais reduzida o que causa também problemas para o fluxo de sangue coronariano (TOLEZANI et al., 2014). O desequilíbrio faz com que uma onda inversa se sobreponha à onda gerada na sístole, significando que existe uma pequena diferença entre os valores de pressão sistólico central e periférico. O fenômeno de amplificação está, portanto, inversamente relacionado à VOP, quanto mais rápidas as ondas inversas para o centro, mais cedo sua sobreposição para a onda direta, criando uma pequena diferença entre as pressões arteriais sistólica periférica e central (na aorta ascendente) (Salvi et al., 2012).

A rigidez arterial (RA) é caracterizada pela diminuição da complacência das grandes artérias e ocorre, principalmente, com o envelhecimento e com a presença de doenças associadas ao sistema cardiovascular. A RA aumentada pode manifestar-se por meio do aumento da pressão de pulso (PP) e da hipertensão sistólica isolada. O enrijecimento da aorta resulta na elevação da pressão arterial sistólica (PAS) e na diminuição da pressão arterial diastólica (PAD) (ZHENG, 2015).

O enrijecimento arterial associa-se ao aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo e à diminuição da pressão média de perfusão coronariana. Essas mudanças resultam em hipertrofia do ventrículo esquerdo, agravamento da isquemia coronária e aumento do estresse na parede vascular. A rigidez arterial é modulada por meio de um fino balanço entre a produção e a degradação de elastina e de colágeno. A perda ou a desorganização da elastina e a substituição por colágeno determina o aumento da rigidez da parede vascular. O desequilíbrio desse sistema pode ser causado por substâncias pró-inflamatórias, por alterações na inibição ou na ativação de metaloproteinases e por superprodução de colágeno e/ou redução da elastina, contribuindo assim para a diminuição da distensibilidade vascular (CATELL; ANDERSON; HASLETON, 1996).

Em indivíduos jovens, as artérias são mais elásticas, o que faz a onda refletida atingir o coração em diástole e leva a melhor perfusão coronariana. A reflexão da onda também devolve parte da energia pulsátil para a aorta central, onde é dissipada, limitando a transmissão de energia pulsátil para a periferia e prevenindo danos à microcirculação. O envelhecimento está entre os mais importantes fatores de risco cardiovascular e está associado

a mudanças na função e na estrutura do sistema cardiovascular (CURRIE; DELLES, 2017; BRUNO et al., 2017; FREITAS et al., 2018).

O envelhecimento vascular leva ao aumento da VOP c-f e à reflexão precoce da onda, que atinge o coração em sístole, gerando elevação da PAS com consequente aumento da carga de trabalho cardíaco e também redução da perfusão coronária (VACHOPOULOS et al., 2011).

Alterações nas paredes das grandes artérias incluem deposição de cálcio, substituição progressiva de fibras por colágeno e endurecimento das paredes e presença de aterosclerose (VAN BORTE et al., 2012). Essas alterações levam a um aumento da pressão de pulso, que, por sua vez, está associado à elevação da morbidade e mortalidade em idosos. A PA elevada pode causar alterações estruturais e funcionais nas paredes das artérias elásticas centrais e levar ao enrijecimento; além disso, a rigidez arterial é cada vez mais reconhecida como importante prognóstico e potencial alvo terapêutico em pacientes com hipertensão arterial (ZHENG et al., 2015)

A avaliação da função vascular é um elemento-chave no mapeamento da saúde cardiovascular (FREITAS, 2018). A VOP é bem estabelecida para medida indireta da rigidez da parede arterial preditora independente de eventos cardiovasculares (BEN-SHLOMO, 2014). A VOP pode ser avaliada em todo seguimento arterial como, por exemplo, tornozelo braquial, mas a VOP medida no trecho carótido-femoral demonstrou maior sensibilidade e especificidade na detecção de eventos cardiovasculares, portanto, a VOP carotídea femural é considerada padrão ouro para detecção da rigidez arterial (VAN BORDEL, 2012).

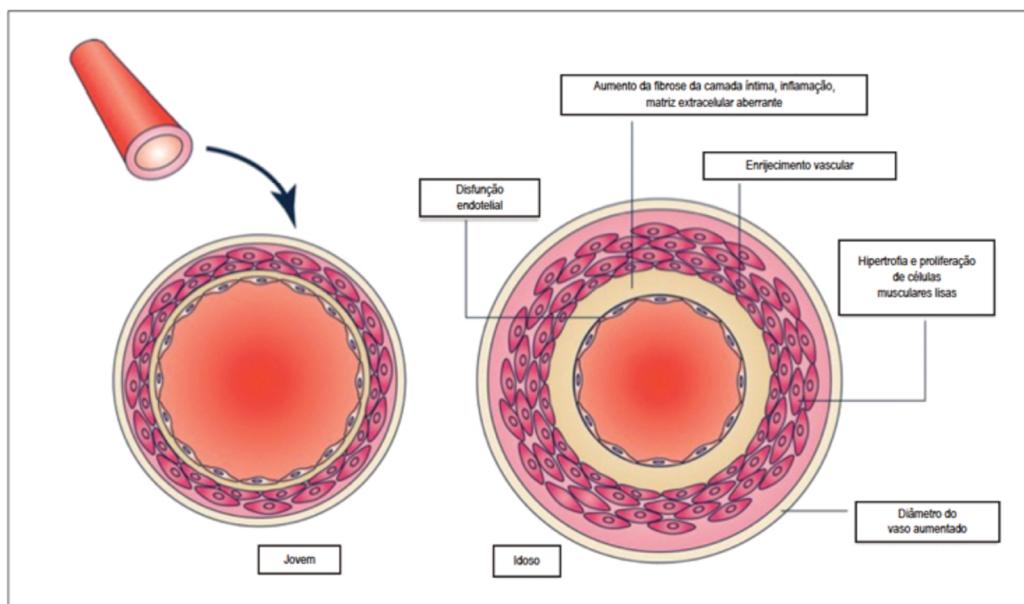
O primeiro consenso sobre aspectos metodológicos e aplicações clínicas da rigidez arterial foi obtido em por Van Bordel et al., (2006), no qual se justificou a medição da VOP c-f como método simples, replicável e com desfechos bem estabelecidos para eventos cardiovasculares e pode ser medida em qualquer trecho da árvore arterial (ZHONG, 2018; VAN BORDEL, 2012). O ponto de corte para c-f VOP como preditora de eventos cardiovasculares e mortalidade é 10 m/s nas mais recentes diretrizes europeias (DIAS, 2014).

Pesquisas que responderam essa pergunta foram realizadas em vários lugares do mundo. Por exemplo, a VOP arterial aumentada ($VOP > 12 \text{ m/s}$) no estudo populacional *Kopenhagen County*, com o *follow-up* de treze anos, esteve associada a um aumento de 50% do risco de eventos cardiovasculares (DIAS, 2014; SEHESTEDT, 2009).

Em outra pesquisa realizada em japoneses, a VOP c-f constituiu um fator preditor independente de eventos cardiovasculares em homens japoneses seguidos durante 8,2 anos. Os índices indiretos da rigidez aórtica e da onda refletida, a pressão arterial central e o índice de aumento (AIX), também confirmaram ser preditores independentes de eventos cardiovasculares (INOUE et al., 2009).

Novas linhas de investigação da HAS envolvem não apenas mecanismos genéticos, celulares e moleculares, mas também mecanismos hemodinâmicos, que refletem mudanças na matriz extracelular e influenciam o remodelamento estrutural dos vasos (VAN BORTEL et al., 2012). As propriedades mecânicas das paredes arteriais são determinantes da propagação e da reflexão das ondas de pressão ao longo das artérias que não devem ser consideradas tubos passivos, mas, sim, em termos da própria resposta ativa a forças mecânicas a que são submetidas. A Figura 3 apresenta a fisiopatologia do envelhecimento vascular.

Figura 3 - Fisiopatologia do envelhecimento vascular



Fonte: Costantino, Paneni e Cosentino (2016)

2.11 Índice de aumento

O índice de aumento (Aix) é um parâmetro que fornece uma indicação da incidência de ondas refletidas na pressão tde pulso. O Aix é calculado como a razão entre o fenômeno de ampliação (AP) devido às ondas refletidas e a pressão de pulso, usando a seguinte fórmula $Aix = AP/PP$. Aix é um parâmetro útil que quantifica a reflexão da onda em termos percentuais sobre a pressão de pulso (PP)

Os fatores que afetam AIX são, basicamente, os mesmos que afetam apressão central: pressão arterial elevada; rigidez arterial; magnitude e variabilidade nas ondas refletidas, principalmente em relação às resistências vasculares, a altura do paciente, uma vez que afeta a distância dos locais de reflexão e a frequência cardíaca. O gênero é outro fator que deve ser adicionado a esses parâmetros, como vários estudos apontaram valores significativamente mais altos nas mulheres em comparação aos homens, independentemente da sua altura.

O fato de existirem vários fatores que alteram o AIX, sua utilização exclusiva é incorreta para avaliar a rigidez arterial. Por outro lado, enquanto se pode usar corretamente a VOP para avaliar as propriedades viscoelásticas da aorta, o uso isolado do AIX como parâmetro de avaliação da distensibilidade dos grandes artérias é incorreto. De fato, não é incomum encontrar uma discrepância acentuada entre os valores de VOP e de AIX, devido aos múltiplos fatores que afetam AIX.

2.12 Pressão arterial central e risco cardiovascular

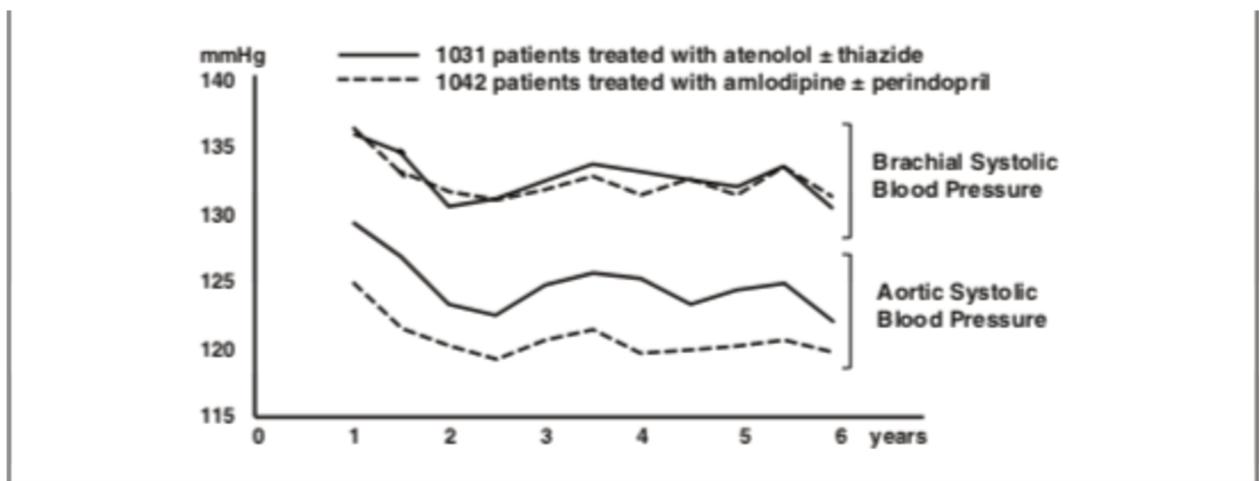
No início do novo milênio, alguns estudos já apontavam a importância da pressão arterial sistólica central e da pressão de pulso central como fatores de prognóstico cardiovascular, muito mais significativos que os valores da pressão arterial periférica medidos na artéria braquial, por meio de esfigmomanômetros tradicionais. Entretanto, foi somente após o estudo CAFE (The Conduit Artery Function Evaluation) que foi realizada a primeira avaliação de eventos cardiovasculares relacionados ao impacto de dois regimes diferentes de redução da pressão arterial nas pressões aórticas centrais derivadas e outros parâmetros hemodinâmicos.

O objetivo primário do estudo CAFE foi testar a hipótese de que diferentes terapias antihipertensivas produziriam efeitos diferentes nas pressões aórticas centrais, apesar dos efeitos semelhantes nas pressões braquiais. O objetivo secundário foi examinar se havia relação entre as medidas da pressão aórtica central e os resultados cardiovasculares na coorte. O estudo recrutou 2199 pacientes em 5 centros ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). A tonometria de aplanação da artéria radial e a análise de ondas de pulso foram usadas para derivar pressões aórticas centrais e índices hemodinâmicos em visitas repetidas por até 4 anos. A maioria dos pacientes recebeu terapia combinada ao longo do estudo. Apesar de PA sistólica braquial ser semelhante entre os grupos de tratamento, houve reduções substanciais nas pressões aórticas centrais com o regime de amlodipina.

A modelagem de riscos proporcionais de Cox mostrou que a pressão de pulso central foi significativamente associada a eventos cardiovasculares totais e desenvolvimento de insuficiência renal na coorte de CAFE (WILLIAN et al., 2006).

Outro estudo o Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) testou a hipótese de que o tratamento anti-hipertensivo com bloqueador dos canais de cálcio associado a um inibidor da enzima conversora de angiotensina é mais eficaz do que um regime com um betabloqueador (Atenolol) associado a um diurético na prevenção da doença arterial coronariana (DAC). O ASCOT também testou uma segunda hipótese de que as estatinas, em comparação com o placebo, reduziram a DAC em indivíduos hipertensos com colesterol total controlado. Foram recrutados ambos os gêneros com idade entre 40 e 79 anos com a pressão arterial sistólica braquial (PSb) maior ou igual 160 mmHg ou a pressão diastólica braquial (PDb) maior ou igual a 100 mmHg ambas não tratadas ou com PSb maior ou igual 140 mmHg ou PDb maior ou igual 90 mmHg com tratamento antipertensivo. Os pacientes receberam amlodipina (5/10 mg) + perindopril ou atenolol (50/100 mg) + bendroflumetiazida. Um total de 19 342 homens e mulheres foram inicialmente randomizados. Os autores concluíram que os bloqueadores dos canais de cálcio associados ao controle do colesterol total reduziram os eventos cardiovasculares em pelo menos 30% comparado aos betabloqueadores associados com diuréticos e placebos (SEVER et al., 2001).

Figura 4 - Comparação entre os valores das pressões braquiais e centrais na sobrevida dos pacientes tratados com diferentes anti-hipertensivos



Fonte: Willian et al.,(2006)

Mais de 2.000 indivíduos, participantes do estudo ASCOT tiveram a pressão arterial central aferida, o que demonstrou a diminuição de pressão arterial sistólica e na pressão de pulso central em indivíduos que usaram alguns vasodilatadores, em comparação com aqueles tratados com outros medicamentos hipotensores tais como beta bloqueadores, apesar de a modificação aparente da PA não ter reduzido eventos cardiovasculares. Outro ponto observado foi que a amlodipina reduziu a pressão arterial significantemente mais que o atenolol. Assim, os autores concluíram que a maior redução do risco cardiovascular pelos vasodilatadores pode ter ocorrido por uma ação maior na pressão central que na periferia comparados aos betabloqueadores.

Em conclusão, é razoável inferir, a partir dos resultados do estudo CAFE, que a pressão arterial periférica nem sempre é o melhor método para avaliar os efeitos da droga na pressão arterial e na pressão arterial sistólica central e de pulso central são capazes de avaliar muito melhor a carga real imposta no ventrículo esquerdo, a pressão arterial sistólica periférica e a pressão de pulso. A análise da forma de onda da pressão central permite o cálculo de alguns índices que são úteis na avaliação de risco cardiovascular, particularmente o risco de doença arterial coronariana. Uma delas é a razão de viabilidade subendocárdica (SEVR), também conhecida como a relação DPTI: SPTI. Foi introduzido por Gerald David Buckberg no início da década de 1970, derivada de experiência hemodinâmica cardiovascular invasiva avaliada em modelos animais (BUCKBERG, 1972). A SEVR representa a razão entre a demanda e oferta de oxigênio do miocárdio e pode ser definida, de forma não invasiva,

com base na análise da onda de pulso central. A demanda de oxigênio do miocárdio depende, principalmente, da frequência cardíaca, da pressão de ejeção e da contratilidade miocárdica. A área sob o ventrículo esquerdo (ou aórtica), a curva de pressão na sístole (o índice pressão-tempo sistólico, SPTI, também conhecido como índice de tensão-tempo de Sarnoff, TTI), desde o início da sístole ventricular até o entalhe dícrótico, talvez seja o parâmetro mais confiável que representa a pós-carga, ou seja, a pressão arterial contra a qual o ventrículo esquerdo deve contrair-se para garantir débito cardíaco eficaz.

Vários estudos confirmaram que o SPTI é diretamente correlacionado com o consumo de oxigênio no miocárdio. Durante a fase sistólica, o suprimento sanguíneo para as camadas subendocárdicas não é permitido, devido à presença de duas forças compressivas extravasculares. A primeira força é a pressão intracavitária do ventrículo esquerdo, que é totalmente transmitida às camadas subendocárdicas, mas que cai quase a zero no epicárdio. A segunda é a oclusão vascular, causada pela contração ventricular. Os vasos coronários são comprimidos na parede ventricular, enquanto os vasos subepicárdicos são normalmente perfundidos. Durante a diástole, todo o miocárdio é perfundido regularmente. Como consequência, deve-se considerar a perfusão coronariana exclusivamente realizada pela perfusão diastólica. Portanto, o fluxo subendocárdico depende de: (1) diástole arterial coronariana pressão arterial que, com artérias coronárias não danificadas, é igual à pressão diastólica aórtica na aorta; (2) o gradiente de pressão na diástole entre as artérias coronárias e a pressão ventricular; e (3) a duração da diástole.

A área entre as curvas de pressão aórtica e ventricular esquerda na diástole é o índice pressão-tempo diastólico (DTIP), que indica o fornecimento de sangue potencial subendocárdio. O DPTI é obtido subtraindo a média diastólica da pressão arterial do ventrículo esquerdo (PDVEVE) da área, na diástole, da curva da pressão aórtica. O LVMDP pode ser substituído, substancialmente e com sucesso, por uma estimativa da pressão esquerda diastólica final ventricular (ou atrial), que é mais facilmente avaliada, de forma não invasiva, por ecocardiografia. Abd-El-Aziz, recentemente, sugeriu um método muito fácil para o cálculo da pressão esquerda diastólica final ventricular (PVEVE), baseada na estimativa PAM e fração de ejeção (FE): função ventricular esquerda e final da diástole (FVEPD) sendo $FVEPD = 0.54 \text{ PAM} \times (1 - \text{FE}) - 2.23$

Portanto, a razão de viabilidade subendocárdica pode ser calculada usando a seguinte fórmula: Taxa de viabilidade subendocárdica (TVS) sendo: $TVS = ITPS\%$. Em resumo, a

razão de viabilidade subendocárdica descreve a relação entre oferta e demanda, isto é, entre o suprimento de sangue do miocárdio e a necessidade de oxigênio do miocárdio.

2.13 Tonometria arterial

A tonometria arterial transcutânea é um exame bem tolerado, reproduzível, fácil, rápido, não invasivo.

Figura 5 - Tonometria de aplanação



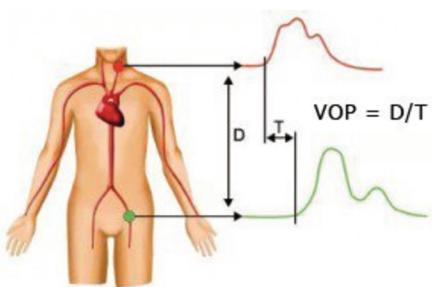
Fonte: Salvi, (2012)

Vários estudos confirmaram que os valores da pressão arterial e das ondas de pressão arterial gravadas de forma não invasiva, por tonometria transcutânea, são exatamente sobrepostas naqueles gravados invasivamente, por meio de cateter intra-arterial. Além disso, o teste é muito fácil de realizar e permite avaliar dados arteriais onde a artéria corre superficialmente e onde sua compressão contra estruturas subjacentes ocorre, isto é, nos níveis da carótida, da braquial, das artérias pedal, radial, femoral e tibial posterior e dorsal. Existem dois métodos, ambos bem validados e confiáveis, para registrar a onda de pressão central, um método direto e um método indireto. A VOP c-f avalia a rigidez de um segmento arterial e expressa a relação entre enrijecimento, elasticidade e complacência vascular e pode ser expressa da seguinte forma: (VOP c-f = Enrijecimento ÷ Complacência + elasticidade. Entre as variáveis disponibilizadas pela TA podem ser destacados dados de morfologia da onda de pulso que são, da mesma forma, objeto de vasta investigação em estudos clínicos e epidemiológicos (SALVI, 2012).

Essa técnica é baseada nos princípios da tonometria ocular e é utilizada para aferição da pressão intraocular, obtida pela “aplanação” da superfície do globo ocular. O software dela permite a leitura da onda e a transferência de seus índices para interpretação clínica. A TA e a estimativa da pressão arterial sistêmica central (PASc) não invasiva da artéria carótida, com registro da pressão sobre a parede arterial, são feitas por um transdutor e o registro das ondas de distensão da artéria carótida é obtido por um tipo especial de ultrassom (SALVI, 2012).

Figura 6 - Velocidade de propagação de uma onda

Princípio de medição da VOP com Complior Analyse



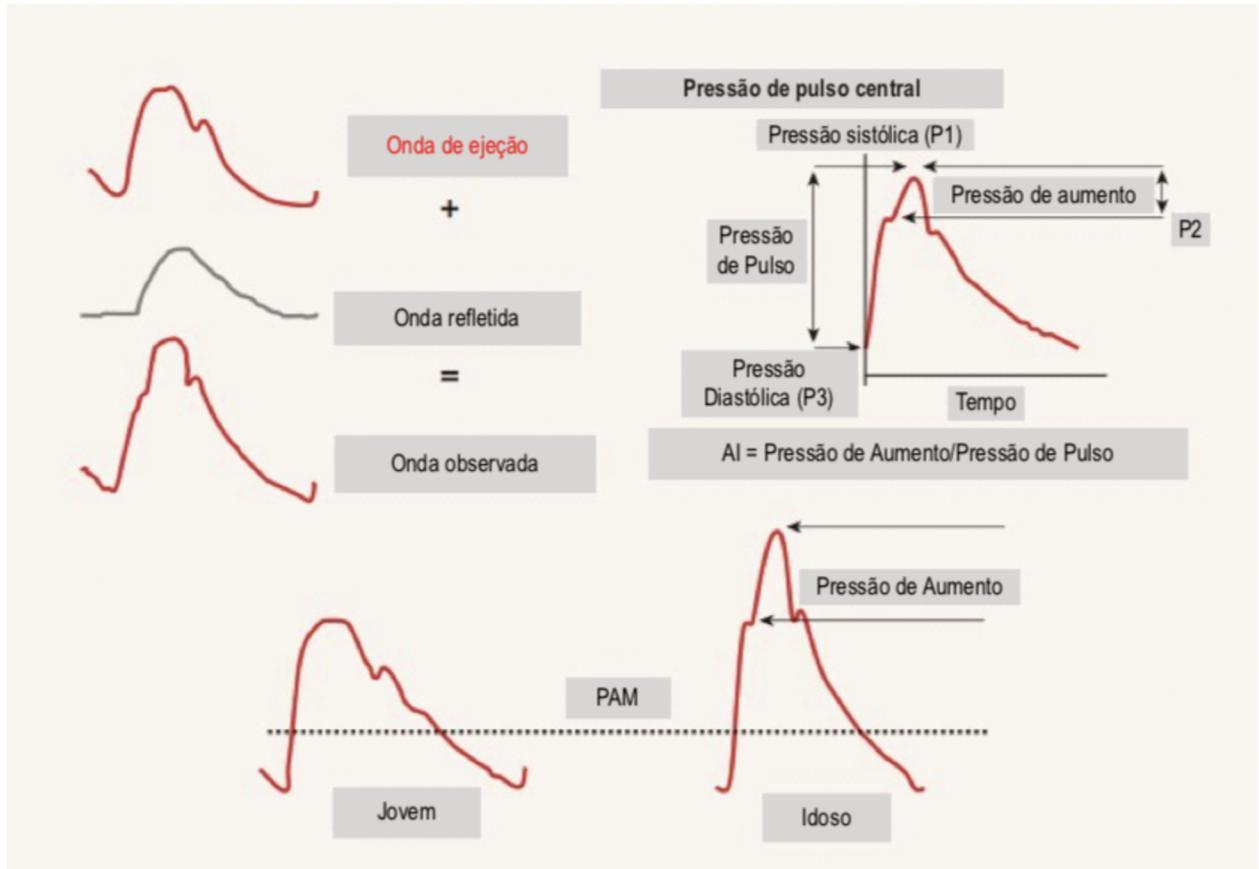
A Velocidade de Onda de Pulso (VOP) é expressa pela divisão da distância carótida-femoral e o tempo que a onda de pulso leva para percorrer este segmento gravadas simultaneamente.

$$VOP = \text{Distância}(D) / \text{Tempo}(D) \text{ carótida-femoral}$$

Fonte:SALVI, (2012)

A medida da distância entre os transdutores é, assim, usada para calcular a VOP aórtica, como a razão da distância entre os dois transdutores e o intervalo de tempo entre as duas ondas, como mostra a Figura 28. A idade, nitidamente, afeta a VOP c-f , que é de, aproximadamente, 5 a 8 m/s na aorta de um adulto jovem e de, aproximadamente, 12 a 15 m/s em um indivíduo hipertenso de 60 anos de idade (GARCIA-ORTIZ *et al.*, 2012; ACAR *et al.*, 2014). Em um indivíduo normotenso jovem, a reflexão da onda é evidente na curva de pressão aórtica como uma onda de pressão diastólica secundária, vista imediatamente após a incisura que marca o fechamento da valva aórtica.

Figura 7 - Demonstração das curvas de pressão e seus principais componentes

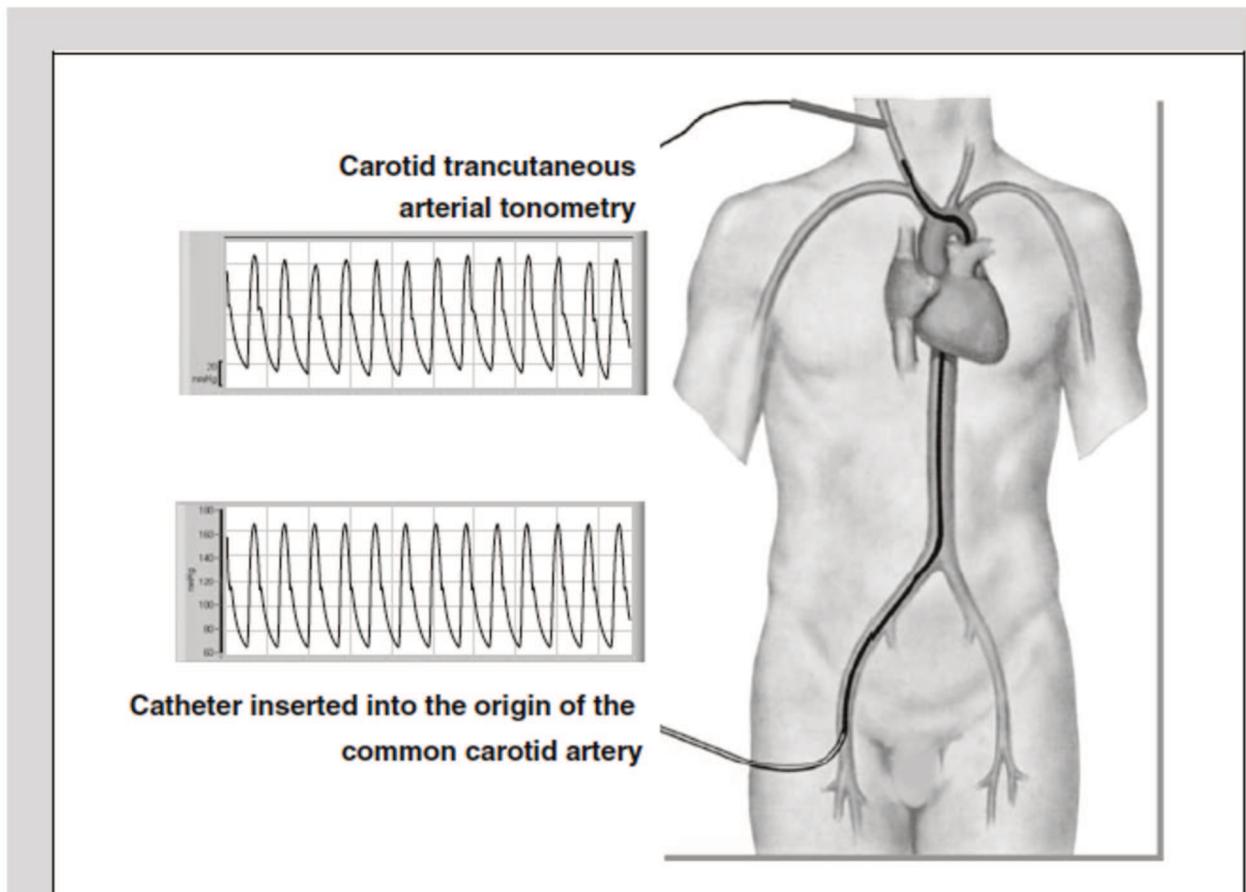


Fonte: Safar et al., (2010)

2.14 Método de avaliação da VOP

Estudos clínicos demonstraram que o formato da onda de pressão na aorta ascendente é semelhante ao registrado na artéria carótida comum, de modo que a aplicação da tonometria direta na artéria carótida é uma abordagem fácil e reproduzível para registrar a pressão arterial central. Além disso, a artéria carótida é geralmente bem acessível e superficial e nenhuma subtração precisa ser realizada conforme demonstrado na Figura 8.

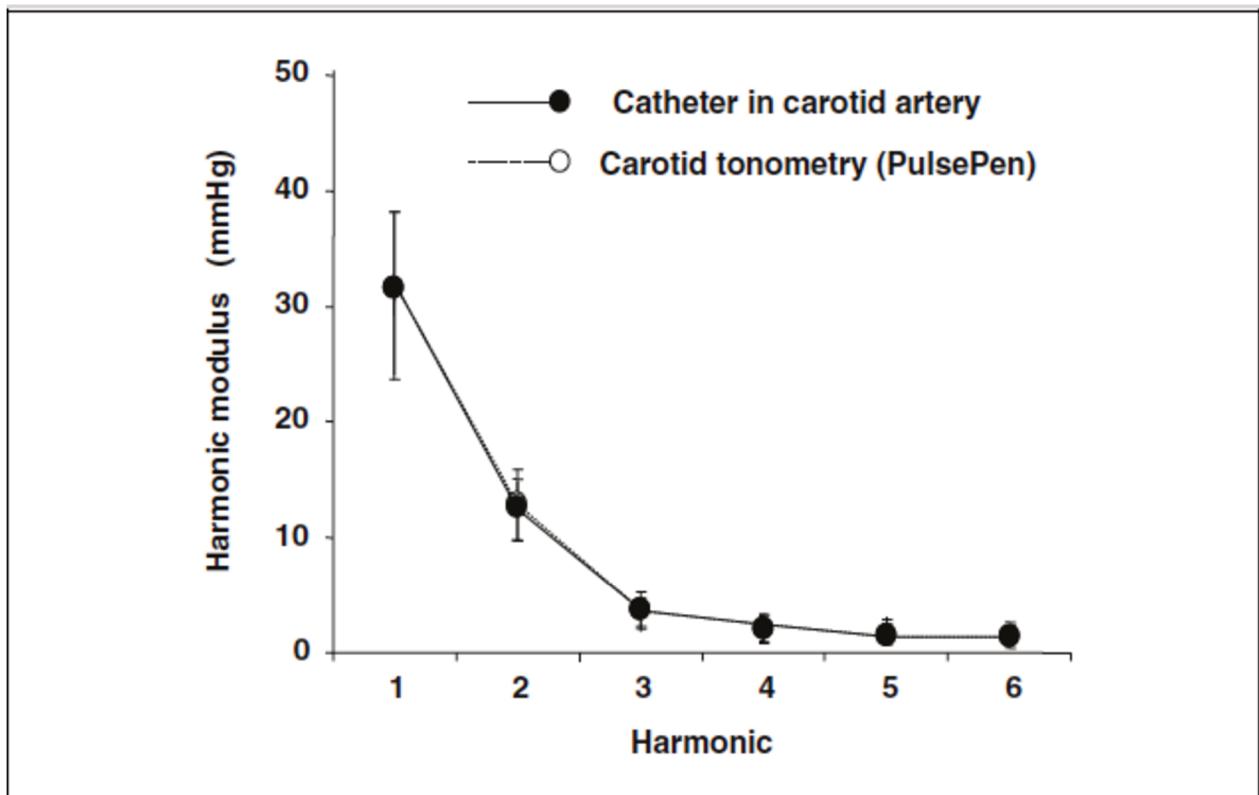
Figura 8 - Comparação entre o sinal de pressão gravado na artéria carótida comum por um tonometer transcutâneo e a e o sinal de pressão original da artéria carótida comum invasivamente



Fonte: Salvi, (2012)

Como pode ser observado na Figura 8, as curvas da tonometria direta foram semelhantes àquelas inseridas dentro da artéria carótida.

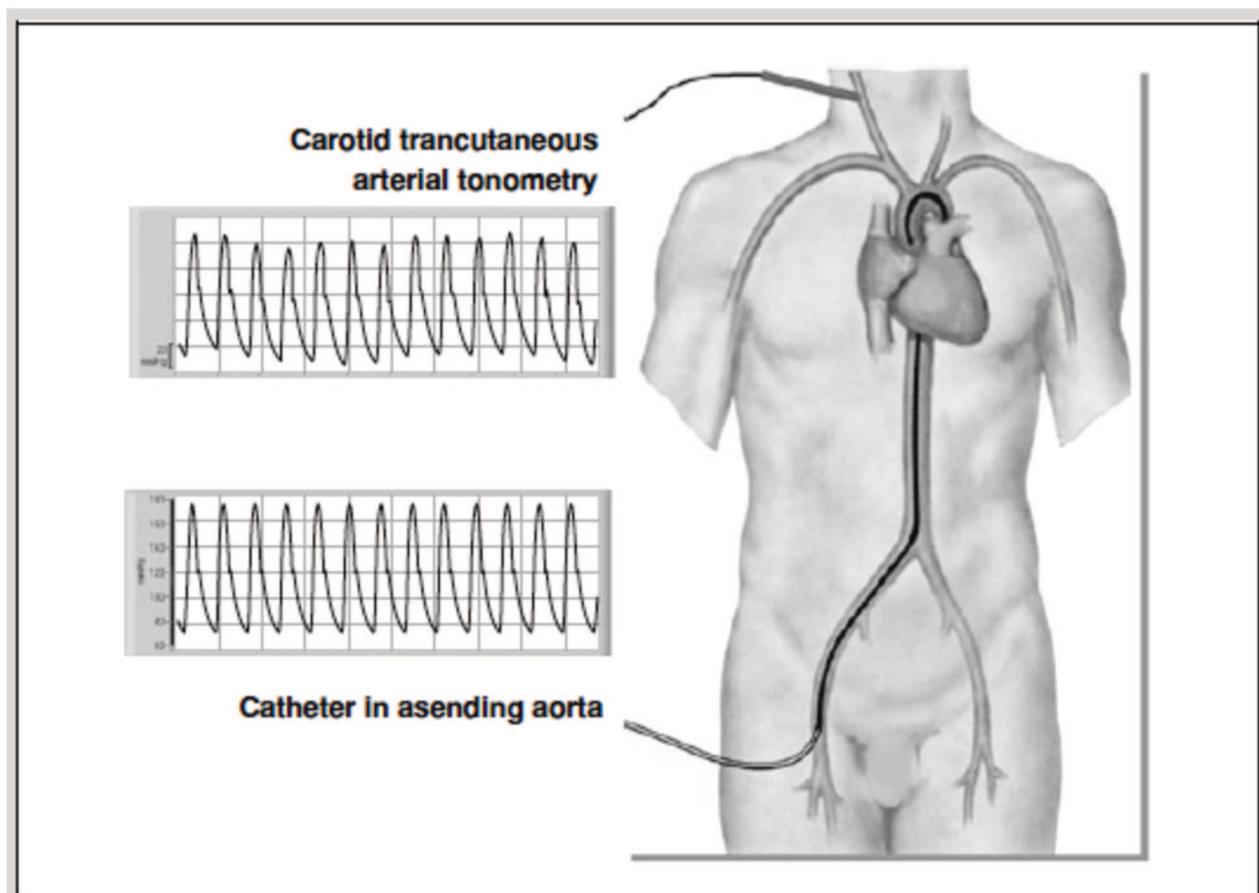
Figura 9 - Resultados de Fourier análises de onde onda de pulso com inserção de um cateter na carótida interna e pela tonometria de aplanação



Fonte: Salvi, (2012)

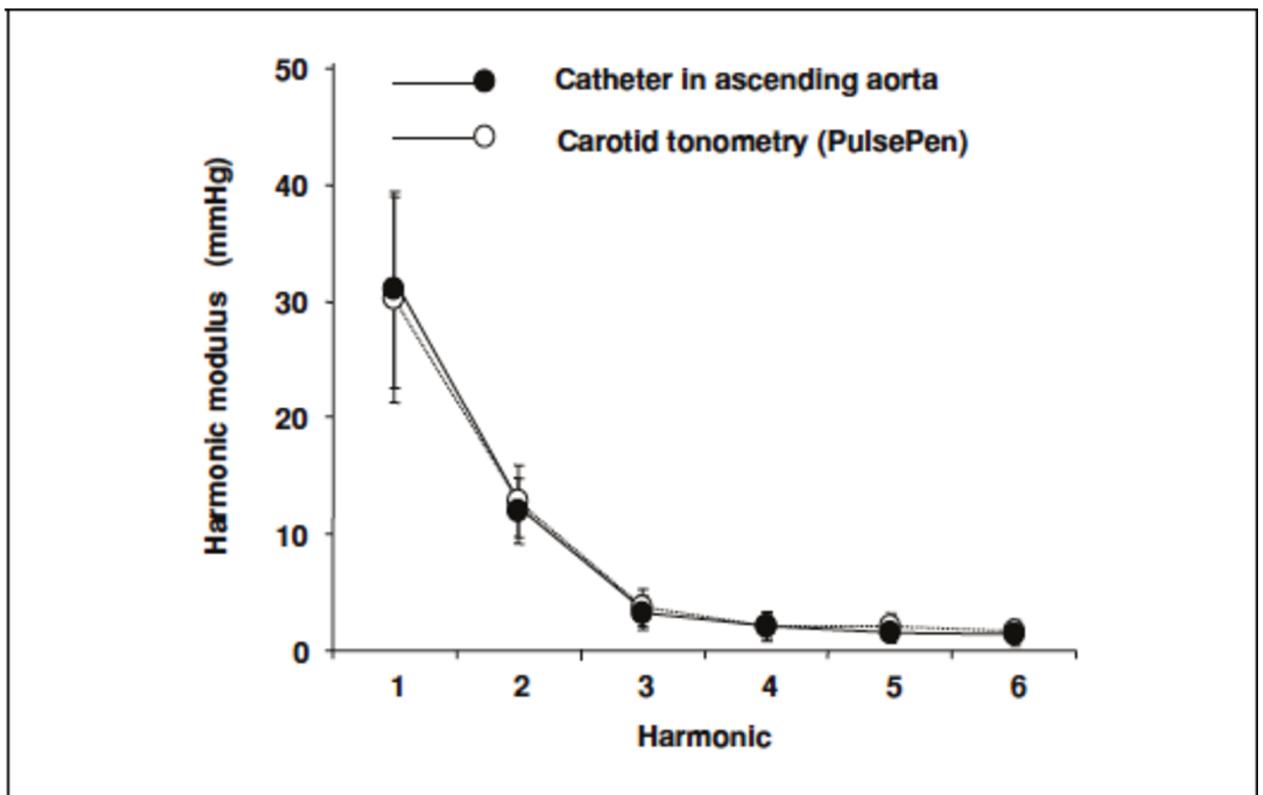
Como pode ser observado na Figura 9, o resultado da análise de Fourier nos seis primeiros harmônicos da pressão forma de onda registrada na artéria carótida com tonômetro transcutâneo e pressão forma de onda na origem da carótida comum registrada invasivamente demonstrou que as curvas foram semelhantes.

Figura 10 - Comparaçao entre o sinal de pressão registrado na artéria carótida com tonômetro transcutâneo e o sinal de pressão na aorta ascendente gravado invasivamente



Fonte: Salvi, (2012)

Figura 11 - Resultado da análise de Fourier nos seis primeiros harmônicos da pressão forma de onda registrada na artéria carótida com tonometria transcutânea e pressão forma de onda na aorta ascendente registrada invasivamente



Fonte: Salvi, (2012)

Para validade da tonometria transcutânea na mensuração do centro aórtico, a onda de pressão é baseada em dois princípios, amplamente validados e testados: antes de tudo, as ondas esféricas registradas na tonometria transcutânea são sobrepostas àquelas registradas por meio de cateterismo.

Durante algumas sessões hemodinâmicas com o cateter inserido na origem da artéria carótida comum, foi registrada a onda de pressão e a tonometria transcutânea carotídea simultaneamente. As ondas de pressão e tonometria eram absolutamente sobrepostas (Figura 11).

A análise dos seis primeiros harmônicos define com precisão a forma de onda de pressão. A análise de cada harmônica confirmou que as duas ondas de pressão, registradas de forma não invasiva e invasiva, são perfeitamente sobrepostas. (Figuras 9, 10, 11).

As ondas esféricas registradas na artéria carótida são semelhantes às registradas na aorta ascendente. Enquanto um cateter, colocado na aorta ascendente registrou a pressão, a tonometria transcutânea carotídea foi realizada simultaneamente e foram quase sobrepostas

(Figuras 9, 10, 11) e a diferença entre os dois valores de onda de pressão foi menor que 5 mmHg.

2.15 Fatores de risco para doença cardiovascular e (VOP c-f)

Estudos clínicos e epidemiológicos demonstraram que a rigidez arterial determinada pela VOP c-f é um marcador independente do risco cardiovascular em pacientes com doença renal terminal e hipertensos (BLACHER, 1999). Para avaliar os fatores de risco cardiovascular, uma pesquisa realizada por Yamashita (2011) reportou (VOP c-f) significante maior em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) que naqueles sem DAC, mesmo com hipertensão diabetes e dislipidemia (YAMASHITA et al., 2011). Em outro estudo clínico Cruisckshank et al., (2002), também detectaram a VOP c-f como preditora independente de doença coronariana em pacientes com Diabetes Mellitus e intolerância a glicose. O primeiro estudo realizado para determinar a relação da VOP c-f e a mortalidade cardiovascular na população geral foi realizado por Shokawa et al., (2005), durante dez anos, seguiram 492 pacientes japoneses e concluíram que elevação da VOP c-f foi associada à doença cardiovascular. Apesar de os estudos demonstrarem a VOP c-f com eventos cardiovasculares, Sloten et al., (2014) encontraram dados diferentes sobre a capacidade da VOP c-f como preditora de eventos, pois ela não consegue identificar qual é o trecho doente da árvore arterial.

Em uma sub-análise do estudo EDIVA, Telmo Pereira et al., (2011) apresentam a relação entre a VOP c-f e o risco cardiovascular no seguimento de dois anos. A reprodutibilidade da medição da VOP c-f, analisada pela correlação das medições inter e intra observada, foi elevada. A medição da VOP c-f e a medida de rigidez das grandes artérias mais bem estabelecida e preditora de eventos totais cardiovasculares e da mortalidade, sendo de destacar a consistência dos doze estudos.

Nessa análise, ajustada pelos fatores de risco convencionais, idade, gênero, pressão arterial sistólica, colesterol, HDL, consumo de tabaco e medicação anti-hipertensiva, as razões de risco para a variação de um DP (1-DP) da VOP foram, respectivamente: 1,19 para a doença coronária, 1,25 para o acidente vascular cerebral, 1,27 para os eventos cardiovasculares e 1,18 para a mortalidade por todas as causas, todas estatisticamente significantes. Tais resultados são importantes, porque demonstram a importância da VOP na

estimativa de risco cardiovascular e contribuem para a definição dos valores de referência da normalidade (PEREIRA et al., 2011).

A idade influencia a pressão arterial e está associada ao endurecimento dos vasos arteriais, e os primeiros experimentos que medem as mudanças nas propriedades das artérias começaram há, aproximadamente, 100 anos (BRAMWELL; HILL, 1922). A rigidez aórtica está fortemente associada à idade e é a força motriz da hipertensão sistólica isolada (QUINN; TOMLINSON; COCKCROFT, 2012). O envelhecimento ocasiona uma progressiva elevação da PAS, com maior aumento nela em relação à pressão arterial diastólica (PAD) (WANG et al., 2005). A PAS eleva-se progressivamente com o avançar da idade, principalmente devido à diminuição da elasticidade dos grandes vasos, enquanto a PAD aumenta 10 a 15 mmHg até a sexta década (BENETOS, 2000).

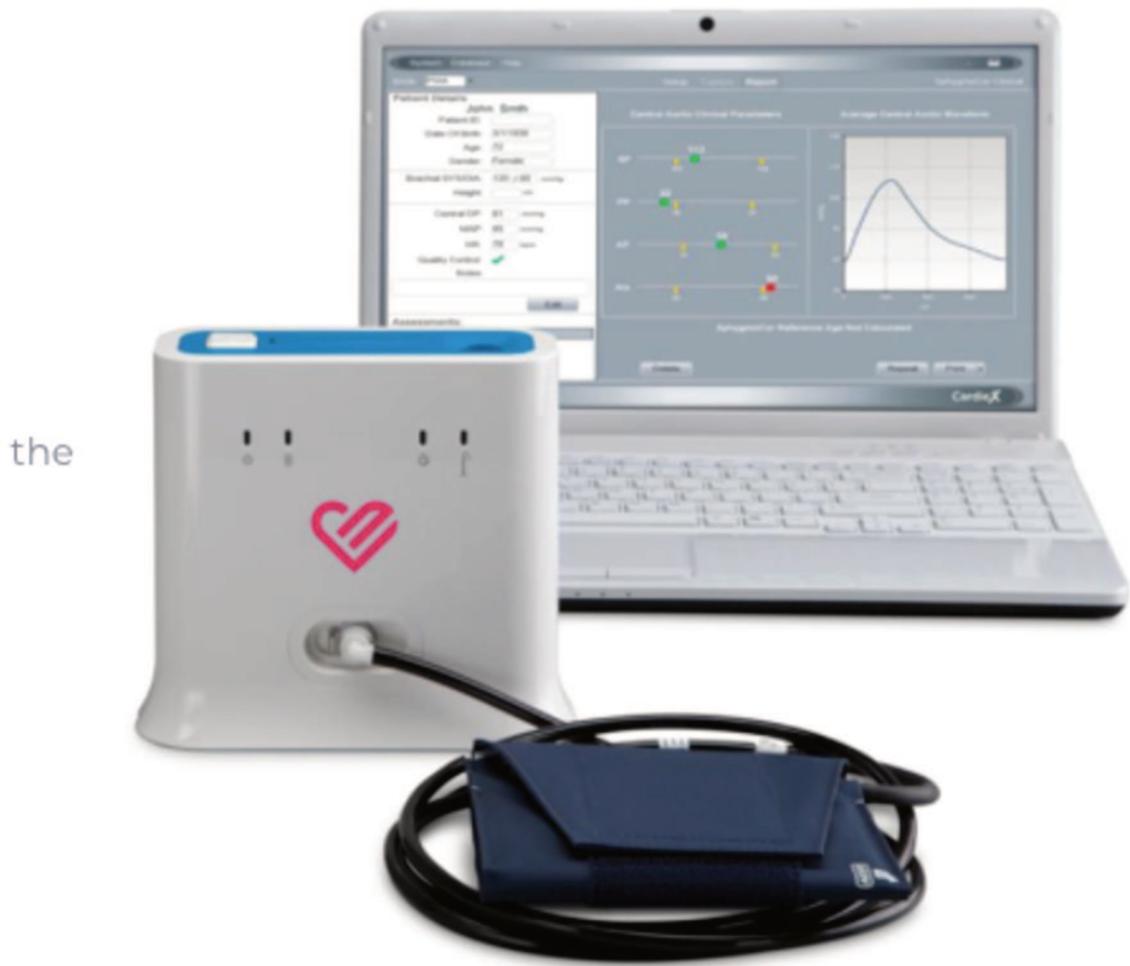
2.16 Método direto: registro da pressão arterial central na artéria carótida

Foi amplamente testado que o formato da onda de pressão na aorta ascendente é semelhante ao registrado na artéria carótida comum, de modo que a aplicação direta tonometria na artéria carótida parece ser uma abordagem fácil e reproduzível para registrar a pressão arterial central. Além disso, a artéria carótida é geralmente bem acessível e superficial. Esse é o método usado pelo *PulsePen* (DiaTecne srl, Milão, Itália).

2.17 Método indireto: Função de transferência

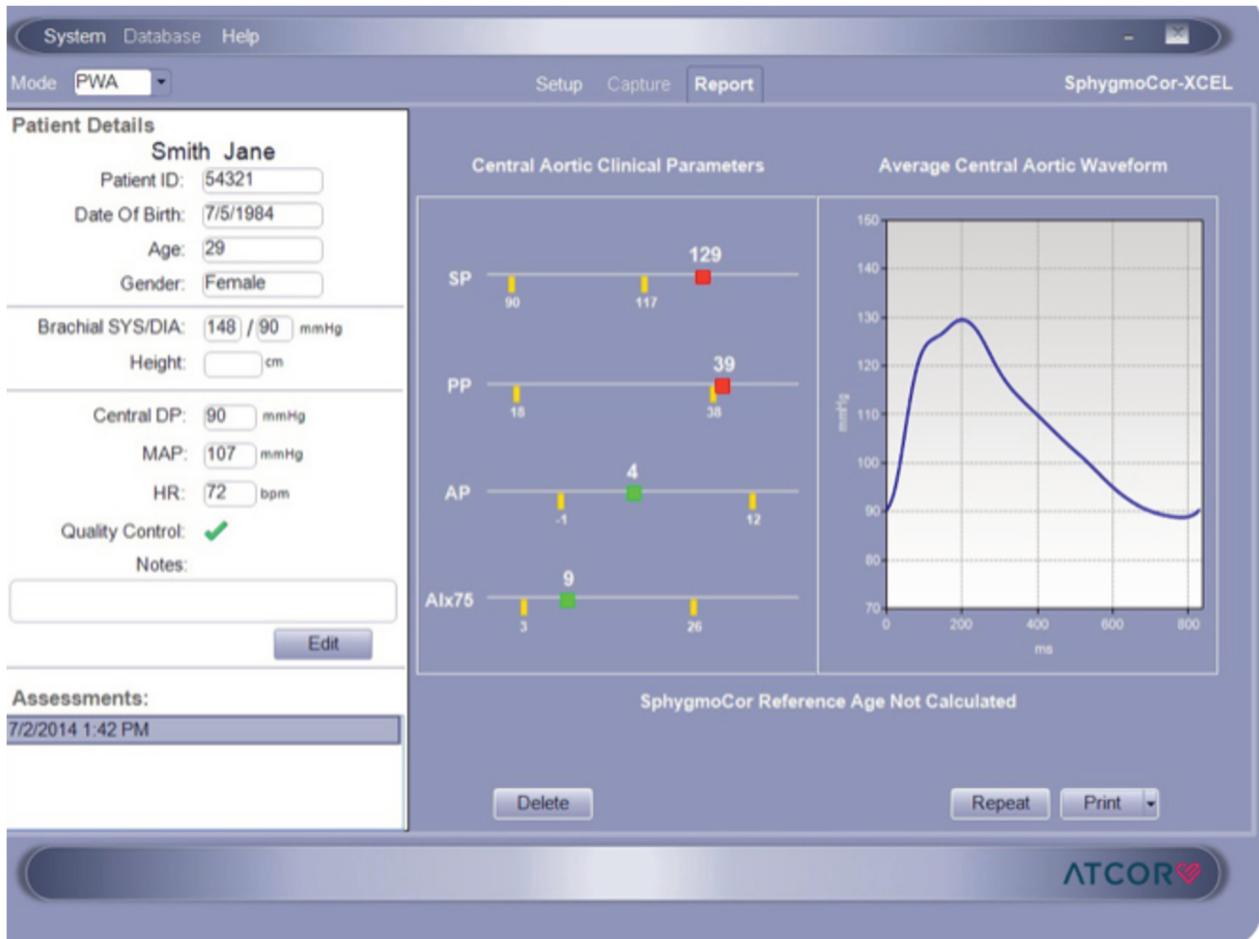
Com esse método, a tonometria é realizada na artéria radial; usando um algoritmo, a forma de onda da pressão central é reconstruída, começando pela forma de onda registrada em a artéria radial e os valores de pressão medidos na artéria braquial. Mais do que alguns pesquisadores estão céticos sobre esse sistema indireto, acima de tudo nas fases extremas da vida ou sob condições hemodinâmicas específicas. Um se pergunta por que as pessoas dificultam as coisas e analisam a forma de onda da pressão arterial radial, quando, na maioria dos casos, o acesso à artéria carótida é muito mais fácil (medição da onda de pressão central com método direto). O método indireto é usado pelo SphygmoCor (AtCor Medical Pty. Ltd., Sydney, Austrália) (Figura 12)

Figura 12 - Sphigmocor Excel Atcal Medical



Fonte: Dados da pesquisa (2020)

Figura 13 - Sphigmocor Excel Atcal Medical (continuação)



Fonte: Dados da pesquisa, (2020)

Um método semelhante é usado pelo Omron HEM-9000AI (*Omron Healthcare Co. Ltd.*, Kyoto, Japão), que usa modelos de regressão linear a partir da onda de pressão radial. Os resultados recentes do estudo Asklepios mostraram que a diferença de pressão entre a pressão de pulso (e pressão arterial sistólica) na artéria braquial e na artéria radial é muito significativa e muito maior que a diferença entre a pressão arterial central e a pressão arterial braquial. Em outras palavras, a amplificação da pressão de pulso é mais acentuada no segmento arterial braquio-radial do que na aórtica - axilo - braquial. Esses dados colocam em dúvida qualquer algoritmo baseado na medição dos valores de pressão na artéria braquial para calibrar uma onda de pressão registrada na artéria radial.

2.18 Limitação da tonometria transcutânea: Calibração do sinal de pressão

A principal limitação da tonometria de aplanação é sua incapacidade de fornecer valores de pressão arterial. Um tonômetro é capaz de definir valores de pressão de pulso, mas é incapaz de fornecer valores precisos da pressão arterial diastólica e sistólica. Esses são recolhidos a partir do conceito, claramente mostrado até agora, de que a pressão arterial média permanece constante da aorta para as artérias periféricas, assim como a pressão arterial diastólica que tende a diminuir, embora de forma insignificante, ou seja, em menos de 1 mmHg, do centro da periferia). Em resumo, a calibração da onda de pressão central usando valores da pressão arterial braquial é sempre necessária.

A calibração da análise de ondas de pulso garante que a tonometria arterial seja realizada com precisão, pois libera a tonometria de todas as variáveis que pode alterar o teste, como a pressão que o operador pode exercer com a sonda no sensor quando o sinal de pressão é registrado e fatores anatômicos como a profundidade da artéria. Além disso, o exame da forma de onda da pressão de pulso e a definição dos valores de pressão ocorrem quando se analisa a forma de onda da pressão de pulso a cada batimento cardíaco, dessa forma, todas as variáveis relacionadas à instabilidade no deslocamento do sinal secundário aos movimentos respiratórios do paciente são removidas e evita o problema associado à escolha do algoritmo para definir a pressão arterial média a partir da artéria braquial, o tonômetro *PulsePen* fornece a possibilidade de definir o valor real da pressão arterial média começando da integral da onda tonométrica de pressão registrada na artéria braquial.

2.19 Doença cardiovascular

As doenças cardiovasculares sofrem influência de fatores de risco que são causa e consequência do estilo de vida, de fatores genéticos e ambientais entre os quais a hipertensão é a mais prevalente. A HAS é considerada um fator de risco modificável para o adoecimento cardiovascular. Reduções nos níveis da pressão arterial diminuem显著mente o número de eventos cardiovasculares e mortes (ETTEHAD et al., 2016).

A HAS pode levar ao desenvolvimento da doença arteriosclerótica, que é um processo que envolve desde o vaso saudável, que, quando associado aos fatores de risco, tais como processos inflamatórios, determinantes genéticos e modificadores ambientais, levam ao adoecimento vascular e a eventos cardiovasculares. Além disso, o diagnóstico é difícil nos estágios iniciais (VLACHOPOULOS, 2015; RAPSOMANIKI, 2014).

A aterosclerose é uma doença progressiva caracterizada pelo acúmulo de lipídios, de células inflamatórias e de elementos na parede das grandes artérias, que causam estreitamento luminal progressivo. As artérias, quando são restritas, limitam o fluxo de sangue rico em oxigênio a órgãos vitais como o cérebro e o coração e levam à isquemia miocárdica e cerebral. Outro fator que pode ocorrer é a oclusão aguda, devida à formação de um trombo, que resulta em evento vascular grave, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) (BENJAMIN, 2018; VLACHOPOULOS, 2015).

Para identificar as doenças cardiovasculares estruturais e funcionais, existem técnicas não invasivas tais como angiotomografia, ecodoppler, estudo da artéria carótida, entre outros que fazem parte da rotina dos serviços de saúde e, nas últimas décadas, a avaliação da rigidez dos grandes vasos foi agregada à avaliação do risco cardiovascular e será discutida na próxima subseção (DIAS, 2015; ZHENG, 2015).

2.20 Avaliação do risco cardiovascular por ASCVD

Desde o estudo Framingham, várias ferramentas foram desenvolvidas para estimar o risco cardiovascular, bem como, estabelecer terapêuticas para melhor manejo dos pacientes de indivíduos virgens de eventos cardiovasculares para estabelecer o risco de doença cardiovascular e acidente vascular cerebral (AVC). O ASCVD foi publicado em 2013 pela *American Heart Association*, implementado para estimar o risco cardiovascular em dezanos, considerando as seguintes variáveis: idade entre (20 a 79 anos), gênero, raça, pressão sistólica entre (90 a 200 mmHg), pressão diastólica entre (60 a 130 mmHg), colesterol total entre (130 e 320 mg/dL), HDL colesterol entre (20 a 100 mg/dL), LDL entre (30 a 300 mg/dL), história de diabetes, história de hipertensão, tabagismo considerando os aspectos atual, interrompido ou nunca fumou, uso de estatina e aspirina bem como os respectivos tratamentos para DM e HAS.

O ASCVD classifica os pacientes virgens de eventos duros prévio com base nas variáveis em que o paciente respondeu, categoriza-os em baixo risco (< 5%), *borderline* (entre 5 a 7,4%), intermediário entre (7,5 a 19,9%) e alto risco > 20% em 10 anos de seguimento. Os pacientes que não se enquadram neste leque não são contemplados por esta ferramenta (2013 ACC/AHA *Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk*; RAPSOMANIKI, 2014).

2.21 Avaliação do risco cardiovascular pelo “Projeto Score”

2.21.1 Systematic Coronary Risk Evaluation - SCORE

O projeto SCORE foi iniciado para desenvolver um sistema de pontuação de risco para uso no gerenciamento clínico do risco cardiovascular na prática clínica europeia. Para tal, foram selecionados doze estudos de coorte europeus e analisados mais de 200.000 dados de participantes. Após ajustamento para os fatores de confusão, tais como idade e tempo de condição de risco, os autores detectaram e separaram as mortes por doenças cardiovasculares. O risco em dez anos de doença cardiovascular fatal foi calculado usando um modelo Weibull, no qual a idade foi usada como uma medida do tempo de exposição ao risco e não como um fator de risco. Equações de estimativa separadas foram calculadas para doença cardíaca coronária e para doença cardiovascular não coronariana. Esses foram calculados para regiões de alto e de baixo risco da Europa. Dois modelos de estimativa paralela foram desenvolvidos, um baseado no colesterol total e outro na relação colesterol total/HDL colesterol.

As estimativas de risco são exibidas graficamente em gráficos de risco simples. O valor preditivo dos gráficos de risco foi examinado aplicando-os a pessoas de 45 a 64 anos; as áreas sob curvas ROC variaram de 0,71 a 0,84. Assim, avaliação de risco pelo SCORE avalia o risco cardiovascular para dez anos levando em consideração as limitações da prática clínica diária. Como conclusão, tem-se que o sistema de estimativa de risco SCORE oferece estimativa direta do risco cardiovascular fatal total, em um formato adequado às restrições da prática clínica. Os fatores de risco considerados no Projeto Score entre os países da Europa foram: status do tabagismo, média do colesterol total, HDL, PSb, tempo do risco conhecido em anos. Os autores apresentam limitações sobre estabelecer riscos subjacentes e avaliados apenas risco único e não levar em consideração os níveis habituais, também não foi considerada a história familiar, diferentes valores da glicose, triglicerídeos e fibrinogênio (CONROY et al., 2003)

2.21.2 Framingham Heart Study

O Framingham Heart Study (FHS) conduziu uma pesquisa seminal que definiu os fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCV) e moldou fundamentalmente as diretrizes de saúde pública para a prevenção de DCV nas últimas cinco décadas. O sucesso da

Coorte Original, iniciada em 1948, abriu o caminho para novas pesquisas epidemiológicas em Cardiologia Preventiva. Devido às fortes observações que demonstram o papel de fatores familiares compartilhados no desenvolvimento das DCV, em 1971 a equipe do estudo começou a coorte de segunda geração, compreendendo os filhos da coorte original e os cônjuges dos filhos. Em 2002, a coorte de terceira geração, composta pelos netos da coorte original, foi iniciada para explorar adicionalmente as contribuições genéticas para DCV em maior profundidade. Além disso, devido à predominância de indivíduos brancos de descendência europeia nas três gerações de participantes da ESF mencionadas acima, o Heart Study registrou as coortes OMNI1 e OMNI2 em 1994 e 2003, respectivamente, com o objetivo de refletir a atual maior diversidade racial e étnica da população cidade de Framingham (CONNIE et al., 2015).

Todas as coortes foram examinadas, aproximadamente, a cada 2-4 anos desde o início do estudo. Nesses exames periódicos, obteve-se um histórico médico e realizou-se um exame físico com enfoque cardiovascular, eletrocardiografia de 12 derivações, testes de amostras de sangue e urina e outros estudos de imagem cardiovascular que refletem a carga subclínica da doença. Os estudos participantes agora incluem, adicionalmente, o estudo de imagens cardiovasculares, biomarcadores de soro e de urina, genética/genômica, proteômica, metabolômica e redes sociais. Numerosos estudos auxiliares foram estabelecidos, expandindo os fenótipos para abranger vários sistemas orgânicos, incluindo pulmões, cérebro, ossos e depósitos de gordura, entre outros. O tempo de seguimento dos participantes avaliados, com uma equipe altamente treinada e o grupo diversificado de pesquisadores ao longo dos anos, é a principal vantagem do estudo FHS. O comprometimento dos participantes com o estudo reflete-se na alta taxa de retenção, apesar de muitos participantes residirem remotamente. A ESF também é a única coorte longitudinalmente seguida que avalia o risco de DCV em três gerações de participantes nos quais foram obtidas medições seriadas extensas. A ESF utilizou definições padronizadas para julgar os resultados das DCV, incluindo doença cardíaca coronária e insuficiência cardíaca congestiva, e essas definições foram aplicadas de forma consistente aos estudos ao longo de várias décadas do estudo. O estudo realizou fenotipagem meticulosa dos participantes (com grande ênfase em questões de controle de qualidade, incluindo reprodutibilidade), com numerosos estudos auxiliares e fenótipos medidos, abrangendo não apenas o sistema cardiovascular, mas também o cérebro, os pulmões, o sistema endócrino e os sistemas metabólico, gastrointestinal, renal e músculo-esquelético, para citar alguns.

Os participantes da ESF são notadamente indivíduos predominantemente brancos, descendentes da Europa Ocidental (com exceção das coortes da OMNI). Assim, um grupo de indivíduos com mais diversidade étnica se reflete nas coortes contemporâneas da OMNI, e os esforços para comparar as descobertas entre as etnias estão sendo avaliados no futuro. Enquanto a ESF começou como um estudo para identificar fatores etiológicos para DCC e DCV e para melhorar a prevenção de DCV, ela claramente evoluiu e se expandiu para abranger um estudo de “corpo quase inteiro” ao longo de várias décadas, o equivalente a um projeto de fenômenos humanos. A aplicação de novas tecnologias, métodos integrativos e colaborações multidisciplinares promoveu a expansão da ciência da ESF ao longo dos anos. Décadas após sua criação, ela permanece na vanguarda não apenas da pesquisa epidemiológica cardiovascular, mas também de vários sistemas ao longo da vida adulta. Com esforços contínuos, a ESF continuará avançando na compreensão do fenômeno humano pelas próximas décadas.

2.22 Proteína C

A proteína C-reativa (PCR) pode ajudar a refinar a avaliação de risco global para doença arterial coronariana (DAC), particularmente entre pessoas com risco intermediário com base apenas em fatores de risco tradicionais. Pesquisas recentes têm avaliado a importância da PCR na avaliação do risco cardiovascular. Uma busca na literatura médica de artigos publicados em inglês no período entre 1966 a 2007 demonstraram a PCR na avaliação da DAC. Para tal avaliação foram selecionados estudos prospectivos de coorte, caso-coorte e caso aninhado esses dados têm sugerido que a PCR é preditora independente da avaliação do risco em pessoas com risco intermediário para DAC. Os estudos incluídos foram revisados de acordo com critérios predefinidos e a qualidade de cada estudo foi classificada. Os trabalhos faram analisados considerando o nível de evidência e o benefício ou dano do uso da PCR para avaliação de risco de DAC. A magnitude combinada do efeito foi determinada por meta-análise. O conjunto de evidências é de boa qualidade, consistência e aplicabilidade. Para bons estudos que ajustaram todas as variáveis de risco de Framingham, a estimativa resumida do risco relativo para DAC incidente foi de 1,58 (IC 95%, 1,37 a 1,83) para níveis de PCR superiores a 3,0 mg/L em comparação com níveis inferiores a 1,0 mg/L. As análises de quatro grandes coortes foram consistentes em encontrar evidências de que a inclusão da PCR melhora a estratificação de risco entre as pessoas de risco intermediário inicialmente. A proteína C reativa possui características de teste desejáveis e existem bons dados sobre a prevalência de níveis elevados de PCR em pessoas de risco intermediário. Evidências

limitadas vinculam alterações no nível de PCR à prevenção primária de eventos de DAC. Os métodos de estudo para medir as variáveis de risco de Framingham e outras covariáveis variaram apresentando limitações inerentes à síntese de dados por revisões sistemáticas. As populações de minorias étnicas e raciais foram pouco representadas na maioria dos estudos, limitando a generalização e, consequentemente, reduzindo a validade externa. Poucos estudos avaliaram diretamente o efeito da PCR na reclassificação de risco em pessoas de risco intermediário. Os autores concluíram que existem fortes evidências indicam que a PCR está associada a eventos de DAC. Evidências moderadas e consistentes sugerem que a adição de PCR a modelos de previsão de risco entre pessoas inicialmente de risco intermediário melhora a estratificação de risco. No entanto, faltam evidências suficientes de que a redução dos níveis de PCR evite eventos de DAC (BUCKLEY et al., 2009)

2.23 Equação de Friedewald

A Equação de Friedewald (EF) é amplamente utilizada para estimar o LDL-c sem utilizar ultracentrifugação. Entretanto, a equação tem limitações em algumas condições clínicas. Na população de pacientes diabéticos, por exemplo, a EF pode ter sua capacidade de validação questionada. Em um estudo transversal que avaliou 466 pacientes com doença coronária estável, as variáveis, colesterol total, triglicérides, HDL-c e LDL-c foram coletadas, e a EF foi calculada. A acurácia foi calculada como percentagem de estimativas dentro de 30% (P30) do LDL medido (VASANTH et al., 2017).

Os autores encontraram acurácia de 86% e 93% em pacientes diabéticos e não-diabéticos, respectivamente. Entre os pacientes com diabetes, o viés foi de 5 mg/dl ($p=0,016$) e 1,93 mg/dl ($p=0,179$), e a acurácia foi de 83% e 88% em indivíduos com hemoglobina A1c superior a 8 mg/dl versus abaixo do ponto de corte, respectivamente. Em conclusão a EF é imprecisa entre indivíduos gerais com diabetes, mas é útil e aplicável na prática clínica para estratificar pacientes com diabetes em bom e mau controle da doença, o primeiro grupo se comporta como se não tivesse diabetes, com uma boa correlação entre o LDL-c calculado e o mensurado. É importante saber quando é razoável usar a EF, porque uma estimativa imprecisa dos níveis de LDL-c pode resultar no subtratamento da dislipidemia e predispor esses pacientes a eventos agudos. O diagnóstico e o manejo de pacientes com hipercolesterolemia é amplamente baseado em níveis de colesterol LDL (LDL-c), considerando-o o principal alvo da terapia de redução do colesterol. No início dos anos 1970, Friedewald *et al.* criaram um método para estimar o LDL-c sem o uso de ultracentrifugação, que, apesar de ser o padrão-

ouro, era uma maneira cara e demorada de medir o LDL-c. Esse estudo representou um marco na literatura científica e seus achados são usados até hoje como referências para avaliar os níveis de LDL-c e orientação terapêutica. Entretanto, a correlação não era tão boa em situações em que a relação entre o VLDL e triglicérides (TG) se alteram, como altos níveis de TG (especialmente acima de 400 mg/dL) e disbetaipoproteinemia. Adicionalmente a essas situações, estudos mais recentes recomendam cuidado ao utilizar a equação de Friedewald (EF) em certas condições patológicas que possam resultar em hiperlipidemia secundária (como diabetes e doença renal, por exemplo). (CONNIE; RAMACHANDRAN, 2015; GOFF et al., 2014). A diabetes não apenas possui um padrão clássico de dislipidemia (TG aumentado, baixo HDL-c e a predominância de partículas de LDL-c e pequena densidade), como também confere uma propensão ao desenvolvimento de aterosclerose prematura, provavelmente devido às alterações no metabolismo de lipoproteínas (SIONTIS et al., 2012; COONEY et al., 2009). O nosso objetivo era investigar a possível importância das diferenças entre a EF e a medição direta de LDL-c em pacientes com diabetes. Apesar de existir uma boa correlação entre a EF e o LDL-c medido diretamente na população geral, a primeira tende a subestimar os níveis de LDL-c em indivíduos com altos níveis de TG e diabetes mal controlada. Considerando esse subconjunto de pacientes de alto risco, a subestimação de níveis de LDL-c pode resultar no subtratamento de dislipidemia e predispor esses pacientes a eventos agudos. Pacientes com diabetes com bom controle da doença possuem boa correlação entre o LDL-c calculado e medido, e a realização da EF nesses pacientes é aceitável.

A maioria dos estudos até hoje que relacionaram os níveis de LDL-c e doenças cardiovasculares utilizaram a EF para estimar o LDL-c. Assim, estudos terapêuticos futuros a respeito de LDL podem considerar utilizar a medição direta de LDL-c para determinar os objetivos ideais.

2.24 Adult Treatment Panel III (ATP III)

O terceiro relatório ATP atualiza as recomendações existentes para o manejo clínico do colesterol alto. Os pesquisadores produzem, periodicamente, atualizações clínicas de ATP, como garantido pelos avanços na ciência do gerenciamento do colesterol. Cada um dos relatórios de diretrizes - ATP I, II e III - tem um grande impulso. O ATP I delineou uma estratégia para a prevenção primária de doenças cardíacas coronárias (DAC) em pessoas com altos níveis de colesterol lipoproteico de baixa densidade (LDL) (160 mg/dL) ou naquelas com colesterol LDL alto (130- 159 mg/dL) e múltiplos fatores de risco (2+). O ATP II afirmou a importância dessa abordagem e acrescentou um novo recurso: o gerenciamento

intensivo do colesterol LDL em pessoas com doença arterial coronariana estabelecida. Para pacientes com doença arterial coronariana, o ATP II estabeleceu uma nova meta de colesterol LDL mais baixa de 100 mg/dL. O ATP III acrescenta um pedido de terapia mais intensiva para baixar o LDL em certos grupos de pessoas, de acordo com as recentes evidências de ensaios clínicos, mas seu núcleo é baseado no ATP I e ATP II.

Enquanto o ATP III mantém a atenção ao tratamento intensivo de pacientes com doença coronariana, sua principal novidade é o foco na prevenção primária em pessoas com múltiplos fatores de risco. Muitas dessas pessoas têm um risco relativamente alto de doença coronariana e se beneficiarão de um tratamento mais intensivo para diminuir o LDL do que o recomendado no ATP II. A Tabela 11 mostra os novos recursos do ATP III. (Nota: para converter o colesterol em mmol/L, divida os valores por 38,7). A tabela KVO demonstra os valores de LD L para avaliação do RCV.

2.24.1 Avaliação de riscos: primeiro passo na gestão de riscos no estudo ATP III

Um princípio básico de prevenção é que a intensidade da terapia de redução de risco deve ser ajustada ao risco absoluto de uma pessoa. Portanto, o primeiro passo na seleção da terapia para baixar o LDL é avaliar o status de risco dessa pessoa. A avaliação de risco requer a medição do colesterol LDL como parte da análise das lipoproteínas e a identificação dos determinantes de risco que os acompanham. Em todos os adultos com vinte anos ou mais, um perfil de lipoproteína em jejum (colesterol total, colesterol LDL, lipoproteína de alta densidade [HDL] colesterol e triglicerídeo) deve ser obtido a cada cinco anos. Se na oportunidade de teste o paciente não estiver em jejum, apenas os valores para o total de colesterol e de HDL-colesterol serão úteis. Nesse caso, se o colesterol total for 200 mg/dL ou o HDL for 40 mg/dL, será necessário um perfil de lipoproteína de acompanhamento para o manejo adequado com base no LDL. A relação entre os níveis de colesterol LDL e o risco de doença coronariana é contínua ao longo de uma ampla gama de níveis de LDL, de baixo a alto. Portanto, o ATP III adota a classificação dos níveis de colesterol LDL mostrada na Tabela 45, que também mostra a classificação dos níveis de colesterol total e HDL. Os determinantes do risco além do colesterol LDL incluem a presença ou ausência de DCC, outras formas clínicas de doença aterosclerótica e os principais fatores de risco além do LDL. Com base nesses outros determinantes de risco, o ATP III identifica três categorias de risco que modificam o tratamento, os objetivos e as modalidades da terapia de redução do LDL. A

categoria de maior risco consiste em DAC e equivalentes de risco de DAC. Esses últimos correm um risco de eventos coronarianos maiores, iguais aos da doença arterial coronariana estabelecida, ou seja, 20% a cada dez anos (em outras palavras, mais de 20 de 100 desses indivíduos desenvolverão doença coronariana ou terão um evento recorrente de doença coronariana em dez anos). Os equivalentes de risco de DAC compreendem entre outras formas clínicas de doença aterosclerótica a doença arterial periférica, aneurisma da aorta abdominal e doença sintomática da artéria carótida.

2.25 Diabetes

A associação de múltiplos fatores de risco confere um risco de dez anos para DACem 20%. A diabetes conta como um equivalente ao risco de DAC, pois confere um alto risco de nova DAC dentro de dez anos, em parte devido à sua associação frequente com múltiplos fatores de risco. Além disso, como as pessoas com diabetes que sofrem de um infarto do miocárdio têm uma taxa de mortalidade incomumente alta imediatamente ou a longo prazo, uma estratégia de prevenção mais intensiva é a guerra.

No próximo capítulo, são descritos os principais materiais e métodos utilizados na pesquisa.

2. 26 Justificativa e objetivo

Entre os biomarcadores, a VOP c-f é considerada padrão ouro para a avaliação da rigidez aórtica e está associada a eventos cardiovasculares futuros (SHOLOMO et al., 2014; CURRIE et al., 2017; MENDONÇA et al., 2018; FREITAS et al., 2018; MISLAV et al., 2018; VACHOPOULOS et al., 2010; SLOTEN et al., 2014; ZHONG et al., 2018; BORDEL et al., 2012. Apesar disso, os estimadores do RCV não incluem valores de VOP c-f em seus cálculos. Outro ponto a ser considerado é que trabalhos que avaliam a relação entre rigidez aórtica associada ao RCV e desfechos duros, são escassos na literatura. O objetivo deste estudo foi avaliar se a VOP c-f está associada, pode prever e modificar o RCV calculado pelo ASCVD em idosos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo observacional do tipo coorte prospectivo longitudinal, com seguimento de quatro anos, iniciado em agosto de 2014, com inclusão de participantes no período de 06/08/2014 a 08/10/2015 e término do seguimento em abril de 2019, na cidade de Uberlândia – MG, Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (CAAE – 37440114.3.0000.5152) e financiado pelo Fundo de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG)

3.1 Tamanho amostral

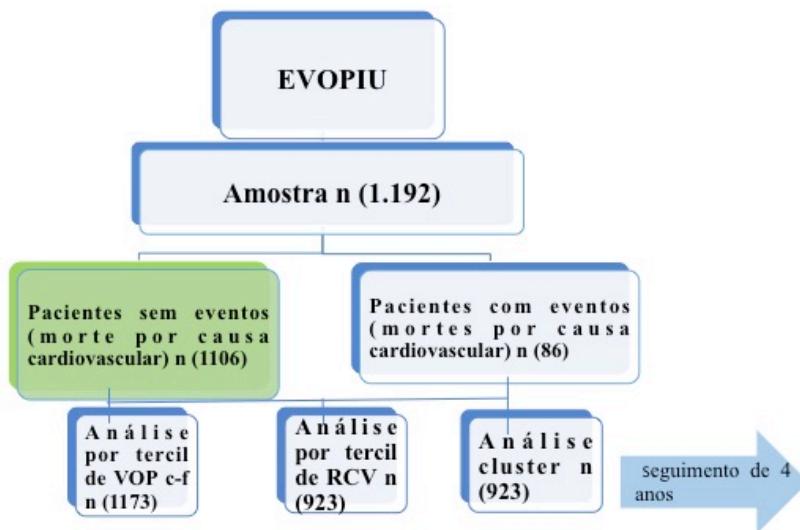
O tamanho da população estudada foi baseado na prevalência de morte por todas as causas em idosos com comorbidades que é em média 12% (BONOW et al., 2013). Para esse percentual de eventos, é necessário o seguimento 36 meses, no mínimo. Para testar a hipótese alternativa (H_1) com poder de 80% e erro alfa de 5% na análise bicaudal, foi necessário o número mínimo de 880 pacientes. Assim, foram convidados 1.204 pacientes, considerando futuras perdas de seguimento.

3.2 Recrutamento

Trata-se de uma amostra aleatória, do tipo de conveniência, formada por participantes provenientes de nove unidades ambulatoriais de atendimento à saúde. Foram recrutados e considerados elegíveis para o estudo os indivíduos idosos, com idade igual ou maior a 60 anos, independentemente do gênero e da raça e que estavam em consulta regular nas unidades de saúde em prevenção primária.

Foram excluídos os indivíduos com diagnóstico de insuficiência renal crônica em terapia dialítica, com neoplasias conhecidas, aqueles sem condições de permanecer em posição supina, indivíduos que não apresentavam deambulação independente (ou acamados), os que tiveram internação hospitalar prévia nos 60 dias anteriores ao recrutamento e pacientes com eventos CV prévio e os participantes que não foram contemplados pela calculadora ASCVD. Ao final da triagem; foi obtida uma amostra final de 1.192 idosos. A Figura 14 apresenta o desenho do estudo.

Figura 14 - Desenho do estudo



Fonte: Dados da pesquisa, (2020)

3.3 Procedimentos

Os pacientes foram recrutados e avaliados por uma equipe multiprofissional, que realizou visitas (V) semestrais, numeradas de V1 a V8. Nessas visitas, foram coletados os seguintes dados: a história clínica, os dados antropométricos (peso, altura, circunferência abdominal e índice de massa corporal (IMC), os exames laboratoriais (bioquímicos e hematológicos e a tonometria de aplanação (TA). Todas as informações coletadas foram armazenadas em meio eletrônico.

3.4 Aferição das pressões braquiais

3.4.1 Pressão Braquial Sistólica (PSb)

Com o paciente sentado e em repouso durante dez minutos, realizou-se a aferição da PSb (mmHg) por duas vezes consecutivas com intervalos de três minutos conforme a Sétima Diretriz Brasileira de Hipertensão. Para essas medidas, utilizou-se o aparelho de pressão arterial automático oscilométrico digital (HE 7200 *IntelliSenseOmron Hem®*, Br). Em seguida, executou-se uma terceira aferição com o aparelho SphygmoCor® XCEL, modelo

EM4C (AtCor Medical, Sydney, Au) (DING et al., 2013). Os manguitos dos aparelhos de pressão arterial foram calibrados e adequados às circunferências dos braços. Os valores apresentados, individualmente, correspondem à média aritmética das três medidas em milímetro de mercúrio (mmHg).

3.4.2 Tonometria de aplanação

Os valores das pressões centrais, as características da onda de pulso geradas, assim como a velocidade e o índice de aumento aórtica, foram obtidos por meio da TA, utilizando o aparelho SphygmoCor® (DING et al., 2013). Com o paciente na posição supina, a VOP c-f foi mensurada em metros por segundo (m/seg). Também foram obtidos os valores da pressão de pulso central (PPc) (mmHg); sistólica central (PSc) (mmHg), diastólica central (PDc) (mmHg), do incremento da onda de pulso (mm) e do respectivo Aix (%). Para realizar o exame, todos os operadores foram devidamente treinados por um profissional experiente.

3.5 Risco cardiovascular (Calculadora ASCVD – *pooled equation*)

Método que estima o risco considerando as seguintes variáveis: idade entre (40 a 79 anos); gênero; raça; pressão sistólica entre (90 a 200 mmHg); pressão diastólica entre (60 a 130 mmHg); colesterol total entre (130 e 320 mg/dL); HDL colesterol entre (20 a 100 mg/dL); LDL entre (30 a 300 mg/dL); história de diabetes; história de hipertensão; tabagismo, considerando os aspectos atual; interrompido ou nunca fumou; uso de estatina e de aspirina, bem como os respectivos tratamentos da HAS.

A ASCVD com base nas variáveis em que o paciente respondeu categoriza-os em baixo risco (< 5%), borderline (entre 5 a 7,4%), intermediário entre (7,5 a 19,9%) alto risco > 20% em dez anos de seguimento. Os pacientes que não se enquadram neste espectro não são contemplados por esta ferramenta (GOFF et al., 2014).

3.6 Definição do desfecho

O desfecho duro considerado morte por todas as causas, conforme atestado de óbito.

3.7 Formação dos grupos para análise

Os pacientes foram analisados pelos tercis de VOP c-f, de risco cardiovascular calculado pelo ASCVD e agrupados pela técnica de cluster.

3.8 Análise Estatística

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro Wilk. Os dados foram apresentados em média e por desvio padrão. Foram aplicados o teste *t de Student* e Mann Whitney para comparação de dois grupos. Para comparação de três grupos ou mais, foi utilizado ANOVA ou o Kruskal Wallis. Para a análise de sobrevida, utilizou-se Kaplan Mayer e log RanK.

Para testar associação entre o ASCVD e VOP c-f, foi usada a correlação de Spearman. O poder de predição da VOP c-f em relação ao risco foi obtido por meio de análises ROC.

Para a identificação dos grupos homogêneos de pacientes (em relação as variáveis PWV e ASCVD) aplicou-se a técnica de análise de *Cluster “Clusteranalysis”*. Com essa técnica, calculam-se distâncias multidimensionais entre os pacientes. Utilizou-se o método não hierárquico *k-means* com a distâncias de euclidianas ao quadrado, conforme

fórmula $d_{ij} = \sqrt{(x_{i1} - x_{j1})^2 + (x_{i2} - x_{j2})^2}$ em que x_{i1} e x_{j1} são os valores da variável PWV referentes às observações i e j , respectivamente e x_{i2} e x_{j2} representa os valores da variável ASCDV para as observações i e j , respectivamente. Nessa abordagem, quanto menor a distância, mais similares são as observações. Assim, cada *cluster* é representado pelo centro do grupo e cada indivíduo é disposto ao *cluster* que está mais próximo (JOHNSON et al., 2007; RENCHER; CHRISTENSEN et al., 2012).

O potencial da VOP c-f em melhorar a estratificação de risco individual foi medido pelo método *net reclassification improvement* (NRI), sendo definido como a porcentagem de indivíduos em cada subgrupo que mudaram de categorias, quando um novo modelo com VOP c-f e ASCVD foi comparado à ASCVD isoladamente.

3.9 Hipóteses

H_0 – não existe associação entre a VOP c-f e o risco cardiovascular em idosos estimado pelo ASCVD *risk estimator*;

H_1 – existe associação entre a VOP c-f e o risco cardiovascular em idosos estimado pela *ASCVD risk estimator*. O erro $\alpha = 0.05$ foi considerado em todas as análises. Foram utilizados os softwares STATA, versão 12.0. SPSS versão 12.0 e Prisma versão 5.0 para as análises estatísticas

4 RESULTADOS

Um total de 1.204 idosos foi avaliado no presente estudo, dos quais 923 completaram a análise do RCV pela ASCVD. As características demográficas clínicas e laboratoriais, considerando os valores de VOP c-f estão apresentadas na Tabela 1. A Tabela 2 descreve o RCV pela ASCVD *pooled equation estimator*. Na Tabela 3 estão apresentados os *clusters* de RCV pela ASCVD e VOP c-f. A Tabela 4 apresenta a capacidade da VOP c-f em modificar o risco cardiovascular. A idade média da população estudada foi $67,8 \pm 5,2$ anos, 38% do gênero masculino, 13% diabéticos; 56% hipertensos; colesterol total 202 ± 37 mg / dl; HDL- colesterol 52 ± 14 mg / dl e LDL 119 ± 33 mg / dl. A VOP c-f média foi de $9,33 \pm 0,9$ m / s; o RCV médio foi de 21,9%. Ocorreram 87 eventos durante um acompanhamento médio de quatro anos.

A Figura 15 apresenta a análise de sobrevida considerando o RCV pela ASVCD *pooled equation estimator*. A Figura 16 apresenta a análise de sobrevida considerando o RCV e a VOP c-f associadas. A Figura 17 apresenta a associação da VOP c-f e o RCV (ASCVD). A Figura 18 apresenta o poder de predição da VOP c-f em relação ao RCV (ASCVD) a associação da VOP c-f e o RCV (ASCVD). A Figura 19 apresenta a probabilidade acumulada de óbitos nos diferentes tercis de VOP c-f. A Figura 20 apresenta a probabilidade acumulada de óbitos nos diferentes tercis de RCV (ASCVD). A Tabela 5 apresenta os deltas entre a primeira e última visita dos participantes que morreram durante a coorte.

Tabela 1 - Análise das características clínicas dos pacientes por tercís da VOP c-f

Variáveis	Grupo I 1º tercil (n 366)	Grupo II 2º tercil (n 415)	Grupo III 3º tercil (n 392)	P*
Idade (anos)	67 ± 5.83	69.2 ± 6.87	72.2 ± 7.23	<0.001
Cor (n) %				
Negra	68 (18.6)	67 (16.1)	94 (24.0)	
Não negra	267 (73.0)	302 (72.8)	265 (67.6)	0.04
Branca	31 (8.5)	46 (11.1)	33 (8.4)	
Sexo (n) %				
Fem	242 (66.1)	242 (58.3)	221 (56.4)	
Masc	124 (33.9)	173 (41.7)	171 (43.6)	0.01
CA (cm)	96.8 ± 12.51	98.6 ± 12.10	98.1 ± 11.08	0.33
IMC (Kg/m ²)	28.7 ± 5.82	29.7 ± 5.71	28.6 ± 5.32	0.12
Tabagismo (n) %	51 (15.10)	66 (16.30)	61 (15.50)	0.2
Pressão Arterial Braquial e Central (mmHg)				
PSb (mmHg)	129.8 ± 21.00	134.2 ± 18.92	140 ± 22.78	<0.001
PDb (mmHg)	73.2 ± 11.99	75.3 ± 11.27	77.6 ± 14.16	<0.001
PPb (mmHg)	56.4 ± 16.78	58.5 ± 15.97	62.4 ± 16.79	<0.001
PAMB (mmHg)	94.5 ± 11.15	98.1 ± 10.18	100.3 ± 13.40	<0.001
PSc (mmHg)	123.4 ± 16.99	131.6 ± 15.88	140 ± 18.84	<0.001
PDC (mmHg)	80.2 ± 10.89	84.8 ± 10.79	89.3 ± 12.61	<0.001
PPc (mmHg)	43 ± 12.43	46.7 ± 13.11	50.7 ± 14.95	<0.001
PAMc (mmHg)	97.1 ± 12.91	103.9 ± 12.19	110.01 ± 14.45	<0.001
Tonometria de Aplanação (m/s)				
VOP c-f adj. (m/s)	8.3 ± 0.33	9.2 ± 0.25	10.3 ± 0.57	<0.001
VOP c-f (m/s)	7 ± 0.88	8.9 ± 0.52	11.8 ± 1.65	<0.001
AIX(%)	34.3 ± 14.8	32.5 ± 15.69	32.5 ± 15.83	0.05
AP (mmHg)	16.3 ± 9.8	16.8 ± 10.84	18.2 ± 12.76	0.16
FC (bpm)	73 ± 12	73 ± 12	76 ± 16	<0.17
Risco Cardiovascular				
ASCVD %	17.8 ± 11.18	21.7 ± 13.40	27.7 ± 13.56	<0.001
Medicação				
Diurético (n) %	150 (40.9)	167 (40.2)	205 (52.5)	<0.001
Beta Bloqueador (n) %	102 (27.8)	96 (23.1)	111 (28.2)	<0.001
Bloqueador Canais de Ca+ (n) %	35 (1.3)	59 (14.2)	97 (24.7)	<0.001
IECA (n) %	93 (25.4)	107 (25.7)	123 (31.7)	<0.001
BRA (n) %	88 (24.0)	119 (28.6)	129 (32.9)	<0.001
Hipoglicemiantes (n) %	39 (10.6)	58 (13.9)	57 (14.5)	<0.001
Estatina (n) %	25 (6.8)	29 (6.9)	30 (7.6)	<0.001
Insulina (n) %	8 (2.1)	28 (6.7)	41 (10.4)	<0.001

Fonte: Dados da pesquisa, (2020)

Os pacientes foram separados de acordo com os tercis de VOP c-f * valor de p; teste de Kruscal-Wallis e Anova para comparação entre os grupos, dependendo da distribuição das variáveis que estão apresentadas em médias \pm desvio padrão ou mediana \pm interquartil. CA, circunferência abdominal. IMC- índice de massa corporal. HAS, hipertensão arterial sistêmica. PAMb, pressão arterial média braquial. PSc, pressão sistólica central. PDc, pressão diastólica central. PPC, pressão de pulso central. PAMc, pressão arterial média central. VOP c-f, velocidade de onda de pulso carótido-femoral. a VOP c-f adj ajustamento pela idade e pamb. AIX75, índice de aumento da pressão arterial ajustado para frequência cardíaca de 75bpm. AP, fenômeno da amplificação da pressão arterial. FC, frequência cardíaca:

Pode-se observar, na Tabela 1, que os participantes do maior tercil apresentam maiores valores de VOP c-f do que os tercis menores. Observou-se diferença estatisticamente significante na idade e nas pressões arteriais entre os grupos.

A Tabela 2 apresenta as diferenças que foram estatisticamente significantes nos valores de VOP, nas pressões e no risco cardiovascular quando os pacientes foram separados por tercis de RCV.

Tabela 2 - Análise das características clínicas dos pacientes por tercis de RCV

Variáveis	Grupo I 1º tercil (n 308)	Grupo II 2º tercil (n 309)	Grupo III 3º tercil (n 308)	P*
Idade (anos)	63.0 ± 4.00	67.0 ± 7.00	72.0 ± 8.00	<0.0001
Cor (n) %				
Negra	44 (14.30)	79 (25.68)	62 (20.10)	
Não negra	247 (80.20)	199 (64.40)	225 (73.10)	<0.0006
Branca	17 (5.50)	31 (10.00)	21 (6.80)	
Sexo (n) %				
Fem	274 (89.00)	174 (13.00)	125 (40.60)	
Masc	34 (11.00)	135 (10.00)	183 (59.40)	<0.0001
CA (cm)	97.0 ± 14.50	99.0 ± 15.00	101.0 ± 18.00	0.001
IMC (Kg/m²)	28.2 ± 6.53	27.8 ± 6.47	27.6 ± 6.91	0.9489
Tabagismo (n) %	45 (14.6)	47 (15.2)	49 (15.9)	0.18
Pressão Arterial Braquial e Central (mmHg)				
PSb (mmHg)	126.3 ± 17.25	135.00 ± 22.16	145.00 ± 26.25	<0.0001
PDb (mmHg)	75.7 ± 11.92	77.00 ± 14.00	80.33 ± 15.00	<0.0001
PP (mmHg)	50.7 ± 14.33	57.00 ± 17.66	64.83 ± 20.33	<0.0001
PAMB (mmHg)	92.9 ± 11.97	97.00 ± 15.27	102.11 ± 15.83	<0.0001
PSc (mmHg)	123.0 ± 20.00	128.00 ± 25.00	137.00 ± 25.00	<0.0001
PDC (mmHg)	82.0 ± 15.00	82.00 ± 15.75	86.00 ± 15.00	<0.0001
PPc (mmHg)	40.0 ± 15.00	44.00 ± 15.00	51.00 ± 21.00	<0.0001
MAPc (mmHg)	99.0 ± 17.00	101.00 ± 19.50	107.00 ± 17.00	<0.0001
Tonometria de Aplanação				
VOP c-f (m/s)	8.2 ± 1.98	8.80 ± 2.40	9.7 ± 2.70	<0.0001
AIX(%)	35.7 ± 19.04	30.6 ± 18.95	31.9 ± 17.35	0.016
AP (mmHg)	15.0 ± 11.00	15.0 ± 12.00	17.0 ± 12.00	0.001
FC (bpm)	76.0 ± 14.00	72.00 ± 19.33	74.00 ± 17.00	0.002
Risco Cardiovascular				
ASCVD %	9.3 ± 4.81	19.18 ± 6.64	34.19 ± 12.09	<0.0001
Medicação				
Diurético (n) %	137 (41.70)	132 (42.70)	159 (51.60)	0.063
Beta Bloqueador (n) %	66 (21.4)	95 (30.70)	97 (31.40)	0.008
Bloqueador Canais de Ca+ (n) %	33 (10.70)	51 (16.50)	79 (25.60)	<0.0001
IECA (n) %	66 (21.40)	79 (25.50)	103 (33.40)	0.002
BRA (n) %	81 (26.20)	88 (28.40)	115 (37.30)	0.007
Hipoglicemiantes (n) %	36 (11.60)	51 (16.50)	95 (30.80)	<0.0001
Estatina (n) %	66 (21.40)	76 (24.50)	89 (28.80)	0.09
Insulina (n) %	3 (0.90)	13 (4.20)	39 (12.60)	<0.0001

Fonte: O Pesquisador, (2020)

Os pacientes foram separados de acordo com os tercis de RCV. * valor de p; teste de Kruskal-Wallis e anova para comparação entre os grupos dependendo da distribuição das variáveis que estão apresentadas em médias ± desvio padrão ou mediana ± interquartil. CA, circunferência abdominal. IMC, índice de massa corporal. HAS, hipertensão arterial sistêmica. PAMB, pressão arterial média braquial. PSc, pressão sistólica central. PDC, pressão diastólica central. PPc, pressão de pulso central. PAMc, pressão arterial média central. VOP c-f, velocidade de onda de pulso carótido-femoral. A VOP c-f adj ajustamento pela idade e pamb. AIX75, índice de aumento da pressão arterial ajustado para frequência cardíaca de 75bpm. AP, fenômeno da amplificação da pressão arterial. FC, frequência cardíaca;

Tabela 3 - Análise das características clínicas dos pacientes por *clusters*

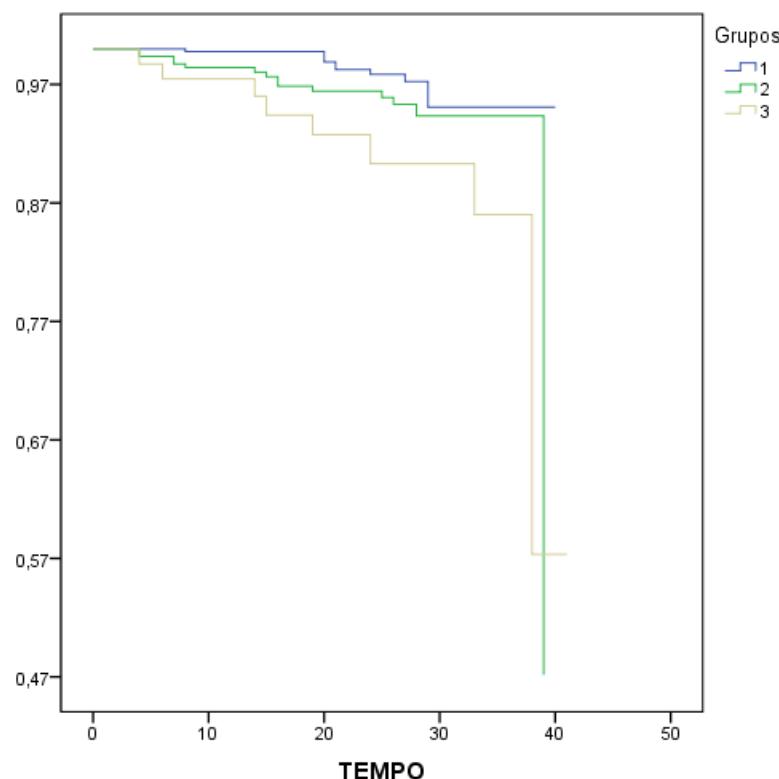
Variáveis	Grupo I (n=480)	Grupo II (n=350)	Grupo III (n=93)	p*
Idade (anos)	65.2 ± 3.77	69.7 ± 7.00	73.4 ± 4.96	<0.001
Cor (n) %				
Negra	90 (18.75)	75 (21.40)	20 (21.50)	
Não Negra	354 (73.75)	246 (70.30)	65 (69.90)	<0.001
Branca	36 (7.50)	29 (8.30)	8 (8.60)	
Sexo (n) %				
Fem	388 (80.80)	143 (40.90)	42 (45.20)	0.834
Masc	92 (19.20)	207 (59.10)	51 (54.80)	
CA (cm)	97.7 ± 13.48	98.7 ± 13.27	99.4 ± 13.82	0.73
IMC(Kg/m) ²	28.3 ± 5.51	28.5 ± 5.99	28.5 ± 5.10	0.98
Pressão Arterial Braquial e Central (mmHg)				
PSb (mmHg)	134.5 ± 22.90	134.6 ± 21.43	137.9 ± 23.72	0.25
PDb (mmHg)	74.9 ± 12.93	74.9 ± 13.55	75.1 ± 13.93	0.83
PPb (mmHg)	59.6 ± 18.23	59.7 ± 16.61	62.7 ± 17.01	0.239
PAMB (mmHg)	98.4 ± 12.70	99.2 ± 12.08	99.7 ± 13.72	0.499
PSc (mmHg)	132.2 ± 18.67	133.1 ± 20.08	134.3 ± 19.65	0.581
PDC (mmHg)	84.4 ± 11.96	84.0 ± 12.61	84 ± 13.26	0.77
PPc (mmHg)	47.7 ± 14.30	49.1 ± 15.03	50.2 ± 16.50	0.312
PAMc (mmHg)	104.0 ± 14.14	104.0 ± 15.08	104.5 ± 14.64	0.782
Tonometria de Aplanação				
VOP c-f adj. (m/s)	8.7 ± 0.59	9.4 ± 0.66	10.1 ± 0.73	<0.001
VOP (m/s)	9.2 ± 2.18	9.4 ± 2.45	9.6 ± 2.3	0.52
AIX (%)	32.7 ± 17.32	33.7 ± 14.59	33.9 ± 12.87	0.701
AP (mmHg)	14.0 ± 8.94	15.3 ± 13.28	15.0 ± 12.98	0.02
FC (bpm)	73.0 ± 12.72	73.8 ± 12.00	74.7 ± 15.0	0.96
Risco Cardiovascular				
ASCVD %	11.76 ± 4.58	28.25 ± 5.10	31.6 ± 4.14	<0.001

Fonte: Dados da pesquisa (2020)

Os pacientes foram separados de acordo com os clusters *p valor: teste de Kruscal-wallis e ANOVA para 3 grupos de amostras independentes, dependendo da distribuição das variáveis apresentadas em média, ± desvio padrão ou mediana, interquartil. CA- Circunferência Abdominal; IMC-Índice de Massa Corpórea; HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica; PAMB- Pressão Arterial Média Braquial; PSC- Pressão Sistólica Central; PDC- Pressão Diastólica Central; PPc- Pressão de pulso Central; PAMc- Pressão Arterial Média Central; VOP c-f Velocidade de Onda de Pulso Carotídeo-Feoral; VOP c-f adj- Ajustamento pela idade e PAMB; AIX75- Índice de Aumentação da Pressão Arterial ajustado para frequência cardíaca de 75bpm; AP- Fenômeno de amplificação da pressão arterial; FC- Frequência Cardíaca.

Pode-se observar diferença estatisticamente significante entre os grupos de *clusters* quando avaliados o gênero, a idade e a cor. Os dados de tonometria de aplanação demonstraram diferença estatisticamente significante da VOP ajustada por idade, PAMB e por gênero respectivamente. Houve, também, diferença estatisticamente significante entre os grupos de RCV pela ASCVD *pooled equation estimator*.

Figura 15 - Análise de sobrevida entre os tercis de RCV considerando morte por todas as causas



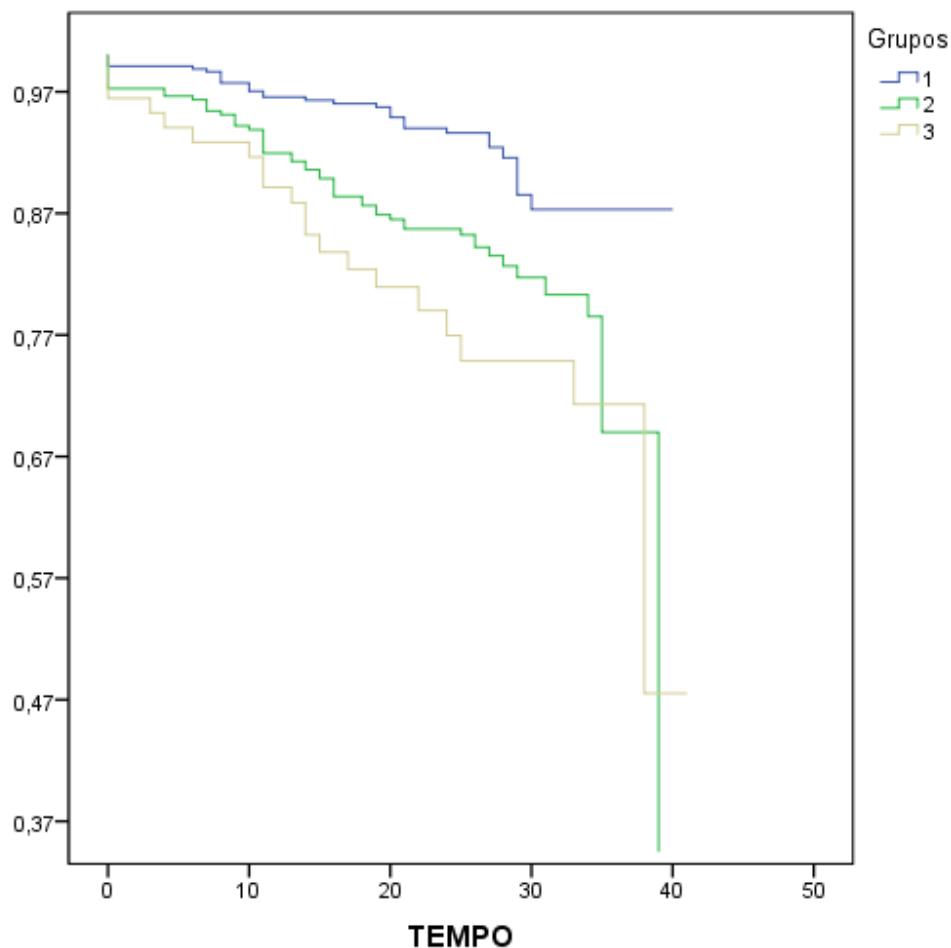
Fonte: Dados da pesquisa (2020)

Curva de Kaplan-Meier para 3 grupos até o evento óbito. Log Rank Chi-square 8,83 (V1 e V2 p = 0,114) (V1 e V3 p = 0,002) (V2 e V3 p = 0,132)

A análise de sobrevida, considerando morte por todas a causas, demonstrou que os pacientes do maior tercil de risco apresentaram menor sobrevida que os tercis menores (Figura 16).

A análise de sobrevida considerando morte por todas as causas, com a associação do RCV e a VOP c-f, demonstrou que os pacientes do grupo 3 apresentaram menor sobrevida que os grupos 1 e 2 (Figura 16).

Figura 16 - Análise de sobrevida considerando os *Clusters* de RCV e VOP c-f

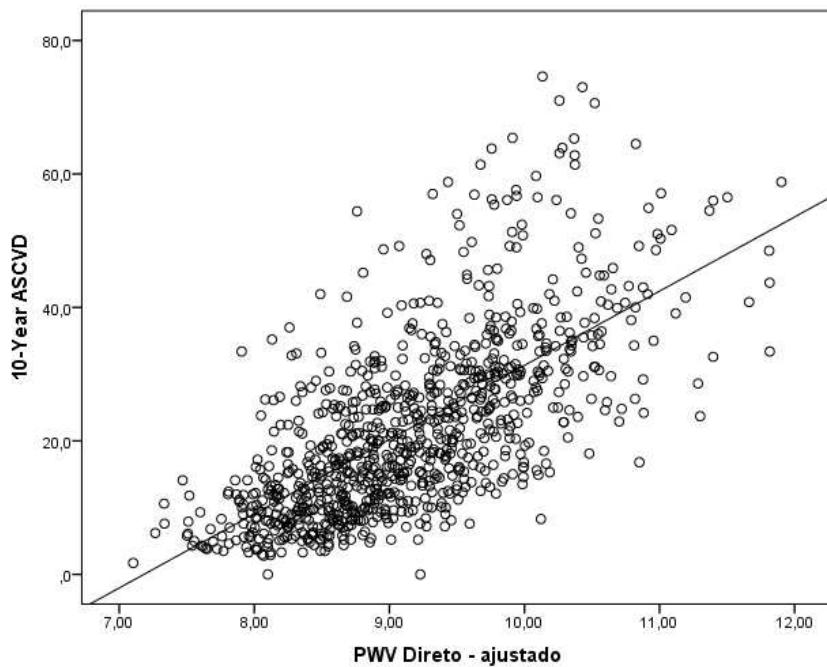


Fonte: Dados da pesquisa (2020)

Curva de Kaplan-Meier para 3 grupos até ocorrência de morte (log Rank 8,87; p < 0,001)

Para avaliar a associação da VOP c-f com o RCV (ASCVD), realizou-se uma correlação, considerando o grupo geral, e os resultados demonstraram que a VOP c-fcorrelacionou-se positivamente com o RCV ($r = 0,74$; $p<0,001$) figura 17)

Figura 17 - Associação da VOP c-f e ASCVD no seguimento de quatro anos

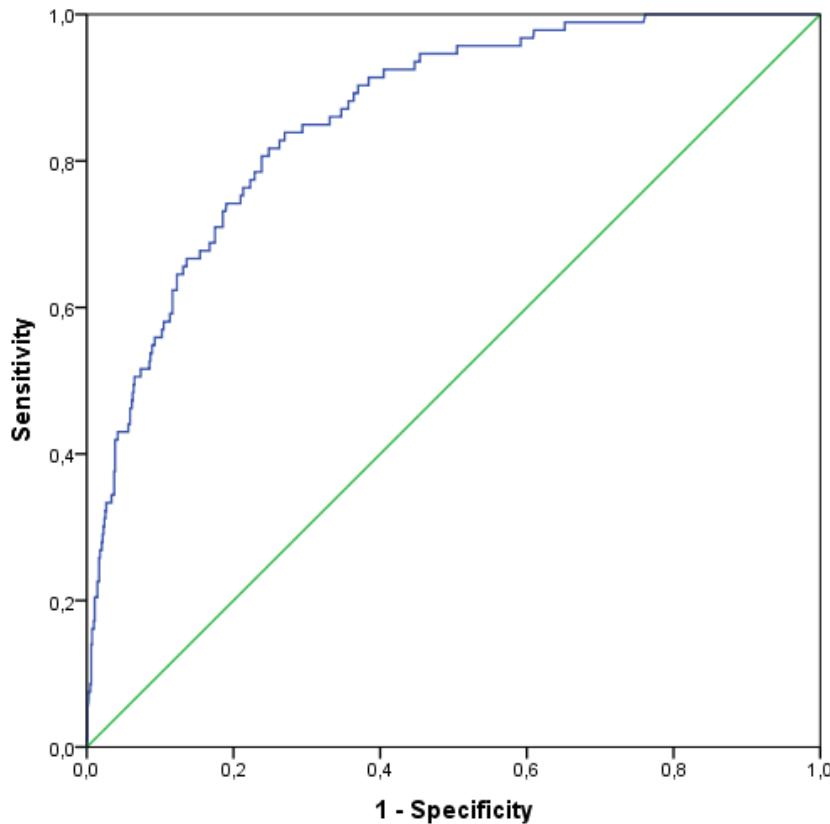


Fonte: Dados da pesquisa (2020)

Correlação de Spearman entre a VOP c-f e o RCV (ASCVD) em 4 anos de seguimento considerando a amostra de 923 pacientes ($r = 0,74$; $p < 0,001$). A linha de tendência é: $10\text{-Year ASCVD} = -79,84 + 11,12 \text{ VOP c-f} - \text{ajustado}$.

Foi avaliado o poder de predição da VOP em detectar o risco cardiovascular, e os resultados demonstraram sensibilidade de 77,4% especificidade de 77,3%, no ponto de corte de VOP ajustado de 9,6m/s. A área sob a curva foi 0,86 conforme demonstrado na Figura 18.

Figura 18 - Capacidade da VOP detectar o risco cardiovascular



Fonte: Dados da pesquisa (2020)

Quando a VOP c-f ajustada for maior ou igual que 9.6162 (Cut-off) pertence ao grupo de alto risco (grupo 3 da análise de *cluster*). Caso VOP c- seja menor que 9.6162 (Cut-off) o paciente pertence ao grupo baixo ou médio risco (grupo 1 ou 2 da análise de *cluster*).

Tabela 4 - Potencial da VOP c-f em modificar o risco cardiovascular

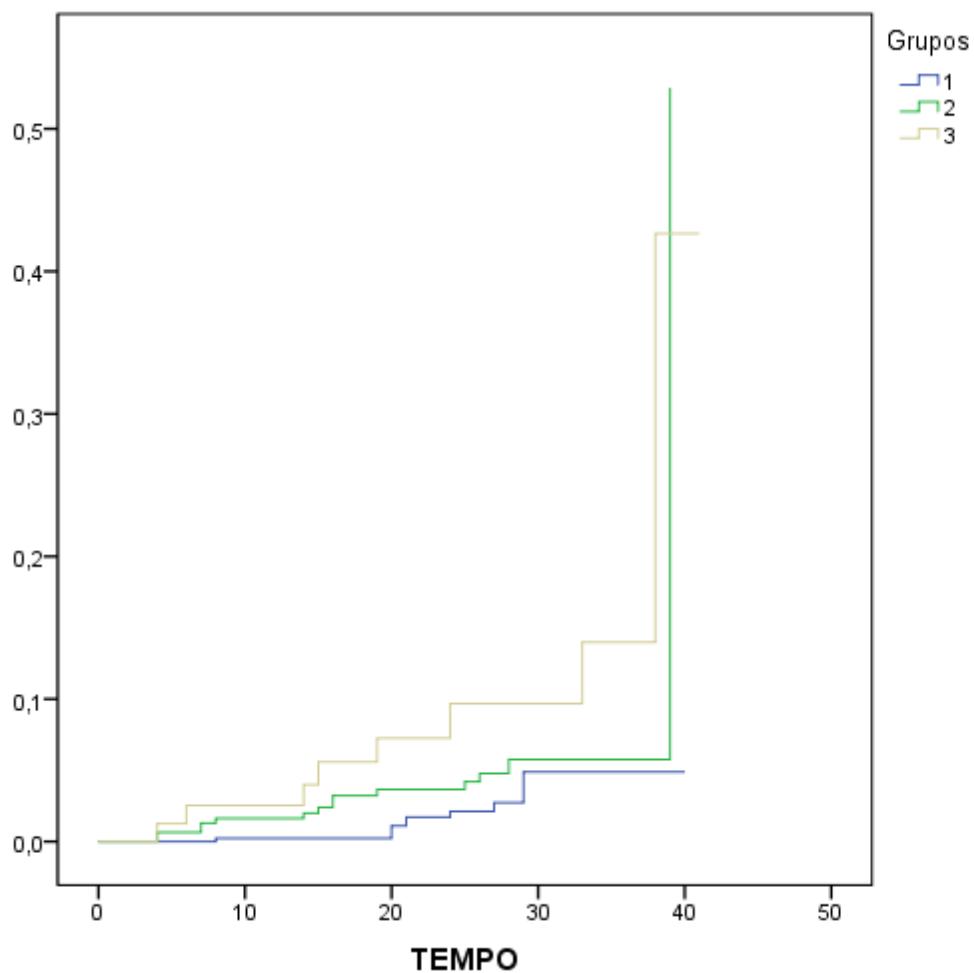
Variáveis	Óbito		Total
	Sim	Não	
Down	452	15	467
Up	332	17	349
	784	32	816
NRI			0,2156

Fonte: Dados da pesquisa (2020)

NRI; Net reclassification improvement. A VOP c-f melhorou a estratificação do risco cardiovascular em 21%

Os resultados do presente estudo também demonstraram que houve diferença estatisticamente significante entre o número de mortes acumulado nos diferentes grupos de tercis de VOP c-f, como pode ser observado na Figura 19.

Figura 19 - Probabilidade acumulada para morte por todas as causas entre os diferentes tercis de VOP c-f

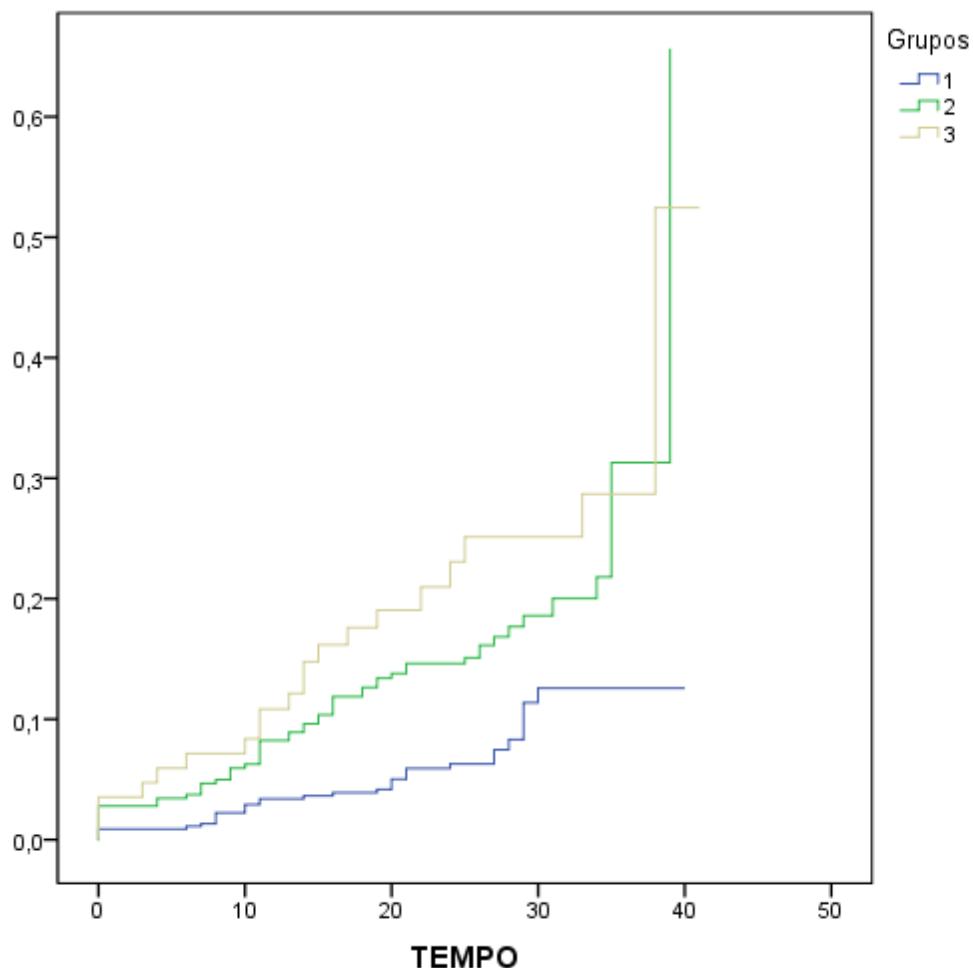


Fonte: Dados da pesquisa, (2020)

Curva de Kaplan-Meier com probabilidade acumulada para 3 grupos até o evento óbito entre os tercis de VOP c-f($p = 0,002$; log rank 8,87).

Os resultados do presente estudo também demonstraram que houve diferença estatisticamente significante entre o número de mortes acumulado nos diferentes grupos de tercis de VOP c-f, como pode ser observado na Figura 19.

Figura 20 - Probabilidade acumulada para morte por todas as causas entre os diferentes tercis de RCV pela ASCVD pela *Pooled Equation Risk Estimator*



Fonte: Dados da pesquisa,(2020)

Curva de Kaplan-Meier com probabilidade acumulada para 3 grupos até o evento óbito entre os tercis de RCV pela ASCVD (log rank 22.648; p < 0,0001)

Foi avaliado o delta da VOP c-f entre a primeira e última visita do participante antes da ocorrência de morte cardiovascular, o delta médio foi 0.4 (Tabela 5).

Tabela 5 - Avaliação do Delta entre a primeira e última considerando morte cardiovascular

N		86
Media		0.38
Mediana		0.400
Desvio padrão		2.446
Mínimo		-4.900
Máximo		8.700
Quartis	25	-1.000
	50	0.400
	75	1.500

Fonte: Dados da pesquisa (2020)

Delta entre os valores de PWV entre a primeira (V1) e a última visita;

Os valores de delta considerando os cluster foram respectivamente ($2,14 \pm 2,34$) (G1) $2,01 \pm 1,90$ (G2) e $2,51 \pm 2,95$ (G3) ($p=0,303$). Para os valores de delta considerando os tercis de PWV foram $(2,58 \pm 2,42)$ (G1) $(1,97 \pm 2,38)$ (G2) e $(1,63 \pm 3,10)$ (G3) ($p < 0,001$). Os deltas de VOP c-f considerando o ASCVD foi $2,56 \pm 2,49$ (G1) $1,84 \pm 2,44$ (G2) $1,70 \pm 3,18$ (G3) ($p < 0,001$)

5 DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que a VOP c-f está associada e prediz o RCV em idosos ($r = 0,74$; $p < 0,001$ e AUC = 0,86, respectivamente). Quando agrupada ao RCV calculado pela ASCV, observou-se melhoria na predição do RCV em 21% (NRI = 0,21). Esses dados são semelhantes aos de outros autores. Sholomo et al., em estudo meta analítico envolvendo 16 estudos em um total de 17.635 pacientes, demonstraram que a VOP c-f melhorou a predição do RCV em 13% para todos os eventos cardiovasculares. O percentual mais baixo obtido pelos autores pode ser devido à análise de indivíduos em risco intermediário. No entanto, quando avaliados separadamente o RCV para doença cardiovascular, obtiveram NRI de 24,2%, valores próximos aos obtidos no presente estudo (SHOLOMO et al., 2014).

Novos biomarcadores podem modificar a estratificação do risco, entretanto, quando tais marcadores são associados a outros modelos, tais como Framingham, parecem não melhorar a predição de RCV. Outros marcadores, tais como a espessura da camada íntima da carótida, têm sido incluídos em algumas diretrizes, entretanto, não são utilizados na prática clínica e continuam controversos (CONNIE et al., 2015, VAN SLOTEL, et al., 2014).

A associação da VOP c-f com o RCV pode ser demonstrada pela correlação que apresenta que quanto maior a VOP c-f maior o RCV (Figura 3). Corroborando com esses dados, a Tabela 1 mostra que sob o maior tercil de VOP c-f se concentram os maiores riscos e o número de óbitos. Esses achados são, em parte, consistentes com aqueles encontrados por Van Sloten et al., (2014) que demonstraram associação da VOP c-f com eventos coronarianos, mas não com todas as causas de morte. Zhong et al., (2018) concluíram que a VOP c-f é um biomarcador associado ao RCV e capaz de identificar populações de alto risco, que poderiam ser beneficiadas com os tratamentos específicos.

Ao compararmos as curvas de sobrevida utilizando o RCV isoladamente e quando associados a VOP c-f pela técnica de *cluster*, é possível verificar maior separação entre as curvas obtidas, o que indica melhoria da predição do RCV. O poder de predição da VOP c-f para detectar RCV elevado pode ser demonstrado pela ROC. Valores de VOP c-f maiores que 9,6 m/s foram preditores de riscos mais elevados (Figura 5).

Embora informações da VOP c-f sejam úteis na predição do RCV, é necessário o ajustamento para alguns fatores de confusão, como idade, gênero e pressão arterial, que foram realizados no presente trabalho (GROENEWEGEN et al., 2012). A rigidez arterial central tem sido avaliada em outros coortes no Brasil, entretanto o presente estudo foi o primeiro a avaliar

associação da VOP c-f com RCV e óbito (MENDONÇA et al., 2018, FREITAS et al., 2018, BALDO et al., 2017). A limitação do presente estudo é inerente ao cálculo do RCV pela calculadora ASCVD que exclui os octogenários e dos marcadores sanguíneos, o que também não afetou a análise, pois só foram avaliados os pacientes que estavam dentro do espectro da calculadora.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este foi o primeiro trabalho brasileiro que avaliou a associação do RCV com a VOP c-f em idoso. Os resultados do EVOPIU podem ser replicados a outras populações de alto risco cardiovascular que poderiam beneficiar-se da implementação da VOP c-f como preditora do risco e de morte cardiovascular em idosos. Os dados do EVOPIU poderiam corroborar na prevenção e tratamento da DAC por detectar pacientes com maior rigidez vascular e permitir intervenções precoces.

Assim, pode-se concluir que existe associação positiva entre a VOP c-f e o risco cardiovascular pela ASCVD. A VOP c-f é uma ferramenta para melhorar a acurácia da ASCVD, permitindo uso de intervenções mais precoces e precisas, seja medicamentosa ou comportamental. A medida da VOP c-f poderia complementar o estimador de risco ASCVD para idosos.

REFERÊNCIAS

- ABNT-Associação Brasileira de Normas Técnicas. **NBR 6023.** Informação e documentação, trabalhos acadêmicos, apresentação. 2^a ed. Rio de Janeiro, 2018. NBR 6023:2018
- ACAR, R. D.*et al.* P-wave dispersion and its relationship to aortic stiffness in patients with acute myocardial infarction after cardiac rehabilitation. **Arya Atheroscler**, [S. I.], v. 10, n. 4, p. 185-91, 2014.
- ALECU C. *et al.* Reference values of aortic Pulse Wave Velocity in elderly. **Journal Hypertension**, New York, v.26, p. 2207–2212, 2008. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32830e4932
- ARAT, N.; ALTAY, H.; SABAH, I. Elastic properties of aorta are impaired in patients with slow coronary flow phenomenon. **Indian Heart J**, Bombai, v. 60, p. 119-124, 2008.
- AVOLIO, A. P *et al.* Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. **Journal Hypertension**, New York, v. 54, n. 2, p. 375–383, Ago. 2009. Doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134379> Hypertension. 2009;54:375–383
- BENETOS, A. *et al.* Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. **Journal Hypertension**, New York, v. 30, n. 6, p.1410-5, dez. 1997. Doi.org/ 10.1161/01.hyp.30.6.1410
- BENETOS, A.; ZUREIK, M.; MORCET, J. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with high cardiovascular mortality. **J. Am. Col Cardiol**, New York, v. 35, n. 3, p. 673-680, 2000. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00586-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00586-0)
- BENETOS, A.; SALVI, P.; LACOLLEY, P. Blood pressure regulation during the aging process: the end of the “hypertension era”? **Journal Hypertension**, New York, v. 29, p. 646–652, 2011. Doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283424be0
- BENJAMIN, E. J *et al.* Heart disease and stroke statistics - 2018 update: a report from the **American Heart Association**, [S. I.], v. 137, n. 12, p. e67- e492, mar 2018. Doi/org10.1161/CIR.0000000000000558
- BEN-SHLOMO, Y, *et al.* Aortic Pulse Wave Velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. **J Am Coll Cardiol**, [S. I.], v. 63, n. 7, p. 636-646, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063>
- BHATT, D. L. *et al.* Comparative determinants of 4-year. Event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. **JAMA**, [S. I.], v. 304, p. 1350-1357, 2010. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2010.1322>
- Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. **Clin. Pharmacol Ther.**, [S. I.], v.69, n. 3, p. 89-95, 2001. Doi: <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>

- BLACHER, J.; et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. **Circulation**, [S. I.], v. 99, p. 2434–2439, 1999. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.18.2434>
- BLACHER, J. et al. Aortic Pulse Wave Velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. **Journal Hypertension**, New York, v.33, p. 1111-7, 1999. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.33.5.1111Hypertension>
- BONOW, R. et al. **Braunwald tratado de doenças cardiovasculares**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
- BOUTOUYRIE, P. ; BRUNO, R. M. The Clinical Significance and Application of Vascular Stiffness Measurements. **American Journal of Hypertension**, [S. I.], v. 32, n.1, p. 4-11, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpy145>
- BRAMWELL, J. C.; HILL, A. V. Velocity of transmission of the pulse-wave and elasticity of the arteries. **Lancet**, [S. I.],v. 199, p. 891-92, 1922. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000038734.25997>
- BREVES, C. Augmentation index-novo preditor de risco cardiovascular. **Revista Brasileira Hipertensão**, [S. I.], v. 13, n. 1, p. 63-64, 2006.
- BRUNO, R. M. et al. Different impact of essential hypertension on structural and functional age-related vascular changes. **Journal Hypertension**, New York, v. 69, n.1, p. 71-78, 2017. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08041>
- BUCKBERG, G. D et al. Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. **Circ Res**, [S. I.], v.30, n. 1, p. 67-81, 1972. <https://doi.org/10.1161/01.RES.30.1.67>
- BUCKLEY, D. I. et al. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. preventive services task force. **Annals of Internal Medicine**, [S. I.], v.151, n.7, p. 483, 2009. Doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00009>
- CATTELL, M. A.; ANDERSON, J. C.; HASLETON, P. S. Age-related changes in amounts and concentrations of collagen and elastin in normotensive human thoracic aorta. **Clin Chem Acta**, [S. I.], v. 245, n.1, p.73-84, 1996. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(95\)06174-6](https://doi.org/10.1016/0009-8981(95)06174-6)
- CHARALAMBOS et al. Effects of Intensive Blood Pressure Control in Patients with Evident Cardiovascular Disease: An Investigation Using the SPRINT Study Data. **Current Vascular Pharmacology**, [S. I.], v.17, p. 298-306, 2019. DOI : 10.2174/157016111666180305160116
- CONROY, R. M.; et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. **Eur. Heart J.**, [S. I.], v.24, p. 987-1003, 2003. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3)
- COSENTINO et al. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. **J Physiol.**, [S. I.], v. 594, n. 8, p. 2061-73, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1113/JP27053810.1113/JP270538>.
- CRUICKSHANK, K. et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: An integrated index of vascularfunction? **Circulation**, [S. I.], v.106, p. 2085-2090, 2002. DOI: 10.1161/01.cir.0000033824.02722.f7

CURRIE G.; DELLES, C. Healthy vascular aging. **Journal Hypertension**, New York, v. 70, p. 229-231, 2017. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09122>

DE LUCA, N. *et al.* Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/ indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. **Am. Journal Hypertension**, New York, v. 17, p. 660-667, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.03.681>

DIAZ A. *et al.* Reference values of Pulse Wave Velocity in healthy people from an urban and rural argentinean population. **Int J Hypertension**, [S. I.], p. 153-239., 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/653239>

DING, F-H. *et al.* Comparison of the sphygmocor and omron devices in the estimation of pressure amplification against the invasive catheter measurement. **Journal Hypertension**, New York, v. 31, n. 1, p. 86-93, 2013. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835a8eca

ETTEHAD, D. *et al.* Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. **Lancet**, [S. I.], v. 387, p. 957-967, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8

FRANKLIN, S. S. *et al.* Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. **Circulation**, [S. I.], V.100, p. 354-360, 1999. Originally published27 Jul 1999. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.4.354>

FREITAS, E.G.B. *et al.* Probability of at least one high arterial blood pressure measurement in elderly patients with healthy vascular aging in two years of follow-up **Kidney Blood Press Res.**, [S. I.], v. 43, p. 1765-1771, 2018. doi: 10.1159/000495634

GARCIA-ORTIZ, L. *et al.* Comparison of two measuring instruments, b-pro and sphygmocor system as reference, to evaluate central systolic blood pressure and radial augmentation index. **Hypertension Research**, [S. I.], v. 35, n. 6, p. 617-23, 2012. DOI: 10.1038/hr.2012.3

GIANNATTASIO, C.; MANCIA, G. Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment. **Journal Hypertension**, New York, v. 20, p. 1889-900, 2002. DOI:10.1016/S2174-2049(11)70012-5

GOFF, J. R. D. C. *et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Circulation**, [S. I.], v. 129, n. 25, p. 129: S49–S73, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437741.48606.98>

GRAHAM, I. *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.**, [S. I.], v. 28, n. 19, p. 2375- 414, oct. 2007. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm316>

HALLOCK, P. Arterial elasticity in man in relation to age as evaluated by pulse-wave velocity method. **Arch Int Med.**, [S. I.], v. 54, p. 770–798, 1934. Doi: 10.1001/archinte.1934.0016017011.3010

HANSEN, T. W. *et al.* Ambulatory arterial stiffness index predicts stroke in a general population. **Journal Hypertension**, New York, v. 24, n. 11, p. 2247–2253. Doi: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000249703.57478.78>, 2006.

HOFFMAN, J. I. E.; BUCKBERG, G. D. Pathophysiology of subendocardial ischaemia. **BMJ**, [S. I.], v. 1, n. 5949, p. 76-79, 1974. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5949.76>

HOFFMAN, J. I. E.; BUCKBERG, G. D. The myocardial supply: demand ratio - a critical review. **Am. J Cardiol**, [S. I.], v. 41, n.2, p. 327–332, 1975. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(78\)90174-1](https://doi.org/10.1016/0002-9149(78)90174-1)

INOUE, M. *et al.* Aortic Pulse Wave Velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. **Circulation**, [S. I.], v. 73, n.3, p. 549-53, mar 2009. DOI: [10.1253/circj.cj-08-0492](https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-0492)

IZZO, J. L. Brachial vs central systolic pressure and pulse wave transmission indicators: a critical analysis. **American Journal of Hypertension**, [S. I.], v. 27, n. 12, p. 1433-42, dec. 2014. Doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu135>

JOHNSON, R. A.; WICHERN, D.W. **Applied multivariate statistical analysis**. 6.ed. New Jersey: Prentice Hall, 6.ed., 2007

JOLY, L. *et al.* Pulse Wave Velocity assessment by external noninvasive devices and phase-contrast magnetic resonance imaging in the obese. **Journal Hypertension**, New York, v. 54, n. 2, p. 421–426, aug. 2009. Doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133645>

KHOSHDEL, A. R. *et al.* Better management of cardiovascular diseases by Pulse Wave Velocity: combining clinical practice with clinical research using evidence-based medicine. **Clin Med Res.**, [S. I.], v. 5, n. 1, p. 45-52, 2007.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07653>

KIRIŞ, A. *et al.* Carotid-femoral Pulse Wave Velocity in patients with isolated coronary artery ectasia: an observational study. **Anadolu Kardiyol Derg.**, [S. I.], v. 12, n. 4, p. 313-9, 2012. DOI: [10.5152/akd.2012.095](https://doi.org/10.5152/akd.2012.095)

LAURENT, S. *et al.* On behalf of the European network for non-invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. **Eur Heart J.**, [S. I.], v. 27, p. 2588-605, 2006.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl254>

LAW, M. R.; MORRIS, J.K.; WALD, N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomized trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. **BMJ**, [S. I.], v. 338, p. 1665. 2009. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b1665>

LI, H.; SRINIVASAN, S.R.; BERENSON, G.S. Comparison of the measures of pulsatile arterial function between asymptomatic younger adult smokers and former smokers: the Bogalusa Heart Study. **Am Journal Hypertension**, [S. I.], v. 19, p. 897-901, 2006.
<https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.02.004>

- LI, Y. *et al.* Aerobic, resistance and combined exercise training on arterial stiffness in normotensive and hypertensive adults: a review. **Eur J Sport Sci.**, [S. I.], v. 9, p. 1-15, 2014. <https://doi.org/10.1080/17461391.2014.955129>
- LIEB, W. *et al.* Multimarker approach to evaluate correlates of vascular stiffness: The Framingham Heart Study. **Circulation**, [S. I.], v. 119, p. 37-43, 2009. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816108>
- MALACHIAS, M. V. B. A rigidez arterial como marcador de lesão no presente e preditor de risco no futuro. **Revista Brasileira de Hipertensão**, [S. I.], v. 11, n. 3, p.157-60, 2004.
- MANCIA, G. *et al.* guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Journal Hypertension**, New York, v. 25, p. 1105-87, 2007. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3281fc975a>
- MANCIA, G.; BACKER, J. *et al.* The Task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (esh) and of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**, [S. I.], v. 28, p. 1462-1536, 2007. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a
- MANCIA, G. *et al.* ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). **Journal Hypertension**, New York, v. 31, p. 1281-357, 2013. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
- MANCIA, G.; LAURENT S, AGABITI-ROSEI E, *et al.* Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. **Journal Hypertension**, New York, v. 27, p. 2121-58, 2009. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328333146d
- MATTACE-RASO, F. *et al.* Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors:establishing normal and reference values. **Eur Heart J** [S. I.], v.31, n. 19, p. 2338–2350, oct. 2010. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq165>
- MENDONÇA, G. S. *et al.* Arterial stiffness in elderly patients with normotension and hypertension in Brazil. **J Clin Hypertension**, Greenwich, v. 20, n. 9, p. 1285-1293, set 2018. Doi: <https://doi.org/10.1111/jch.13358>
- NAIDU, M. U. R.; REDDY, C. P. Non-invasive measurement of aortic pressure in patients: comparing pulse wave analysis and applanation tonometry. **Indian Journal Pharmacol.**, [S. I.], v. 44, n. 2, p. 230-3, 2012. Doi : 10.4103/0253-7613.93855
- NAJJAR, S. S. *et al.* Pulse Wave Velocity is an independent predictor of the longitudinal increasein systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. **J Am Coll Cardiol.**, [S. I.], v. 51, n. 14, p. 1377–83, april, 2008. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.10.065>.
- NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM: Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment

Panel III) final report. **Circulation**, [S. I.], v. 106, p. 3143-421, 2002.
<https://doi.org/10.1161/circ.106.25.3143>

NICHOLS, W. W.; O'ROURKE, M.F. **McDonald's Blood flow in arteries**: theoretical, experimental and clinical principles. 5th ed. Oxford: Hodder Arnold, 2005.

NICHOLS, W.; O'ROURKE, M.; VACHOPOULOS, C.; **McDonald's blood flow in arteries**: theoretical, experimental and clinical principles. 6th ed. New York: CRC Press, 2011.

NÜRNBERGER, J.; KEFLIOGLU-SCHEIBER, A.; SAEZ, A. M. O.; WENZEL, R.R.; PHILIPP, T.; SCHÄFERS, R. F. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. **Journal Hypertension**, New York, v. 20, n. 12, p. 2407-14, 2002. DOI: 10.2174/1874192401610010188

O'ROURKE, M. F.; HAYWARD, C. S.; LEHMANN, E. D. Arterial stiffness. In: OPARIL, S.; WEBER, M. A. **Hypertension: companion to Brenner & reactor's the kidney**. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2000, p. 134-51.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000153793.84859.b8>

O'ROURKE, M. F.; NICHOLS, W. W. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. **Journal Hypertension**, New York, v. 45, p. 652-658, 2005. DOI: 10.1161/01.HYP.0000153793.84859.b8

OPARIL, S.; ZAMAN, A.; CALHOUN, D. A. Pathogenesis of Hypertension. **Ann Intern Med.**, [S. I.], v. 139, p. 761-76, 2003. DOI: 10.7326/0003-4819-139-9-200311040-00011

PANNIER, B. *et al.* Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. **Journal Hypertension**, New York, v. 45, p. 592–596, 2005.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000159190.71253.c3>

PAUCA, A. L.; O'ROURKE, M. F.; KON, N. D. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. **Journal Hypertension**, New York, v. 38, p. 932-937, 2001. <https://doi.org/10.1161/hy1001.096106>

PEREIRA, T. *et al.* Em nome dos participantes do ProjectoEDIVA. Definição de valores de referência da velocidade da onda de pulso arterial numa população portuguesa: uma sub-análise do Projecto EDIVA. **Rev. Port.Cardiol.**, [S. I.], v. 30, p. 691-698, 2011. Doi: 10.1016/S0870-2551(11)70011-7

PIZZI, O. *et al.* Velocidade de onda de pulso – o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. **RevistaBrasileira de Hipertensão**, [S. I.], v. 13, n. 1, p. 59-62, 2006.

RAPSOMANIKI, E. *et al.* Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. **The Lancet**, [S. I.], v. 31, n. 383, p. 1899-911. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60685-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60685-1)

RENCHER, A. C.; CHRISTENSEN, W. F. **Methods of multivariate analysis**. 3. ed. New Jersey: Wiley, 2012

REUSZ, G. S. *et al.* Reference values of *Pulse Wave Velocity* in healthy children and teenagers. **Journal Hypertension**, New York, v. 56, p. 217-224, 2010.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11987>

RIDKER, P. M. *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. **N Engl J Med.**, [S. I.], v. 359, p. 2195-207, 2008. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646

SALVI, P. *et al.* Validation of a new noninvasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and Pulse Wave Velocity: the PulsePen device. **Journal Hypertension**, New York, v. 22, n. 12, p. 2285-2293, 2004. DOI: 10.1097/00004872-200412000-00010

SALVI, P. Pulse waves: How vascular hemodynamics affects blood pressure. **Springer-Verlag**, Italia, p. 201-221, set. 2012. Doi:https://doi.org/10.1007/978-88-470-2439-7_1

SALVI, P. *et al.* study investigators. Heart disease and changes in Pulse Wave Velocity and pulse pressure amplification in the elderly over 80 years: the PARTAGE Study. **Journal Hypertension**, New York, v. 28, p. 2127-2133, 2010. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833c48de

SEHESTEDT, T. *et al.* Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? **Journal Hypertension**, New York, v. 27, n. 6, p. 1165-71, jun. 2009. Doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32832af343>

SIONTIS, G. C.; TZOULAKI, I.; SIONTIS, D. K.; IOANNIDIS, J.P. Comparison of established risk prediction models for cardiovascular disease: systematic review, **BMJ**, [S. I.], v. 344, p. 358, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e3318>

TSAO, C.W.; VASAN, R. S. Cohort profile: The Framingham Heart Study (FHS): overview of milestones in cardiovascular epidemiology. **International Journal of Epidemiology**, [S. I.], p. 1800-1813, 2015. Doi:<https://doi.org/10.1093/ije/dyv337>

TSAO, C.W.; DUDINA, A. L.; GRAHAM, I. M. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. **J. Am. Coll. Cardiol.**, [S. I.], v.54, p. 1209-1227, 2009. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.020

VAN BORTEL, M. *et al.* Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral Pulse Wave Velocity. **Journal Hypertension**, New York, v. 30, n. 3, p. 445- 448, fev. 2012. Doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0>

VAN, S. T. T. *et al.* Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study. **J Am Coll Cardiol.**, [S. I.], v. 63, n. 17, p. 1739-1747, maio 2014. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.041>.

VASANTH, S. *et al.* Fasting vs non-fasting and low-density lipoprotein-cholesterol accuracy. **Circulation**, [S. I.], v. 137, n.1, p. 10-19, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030677>

VLACHOPOULOS, C. *et al.* The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. **Atherosclerosis**, [S. I.], v. 241, n. 2, p. 507-532, ago. 2015. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007>.

VLACHOPOULOS, C.; AZNAOURIDIS, K.; STEFANADIS, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. **J Am Coll Cardiol.**, [S. I.], v. 55, n. 13, p. 1318-1327, mar. 2010. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061>.

VRSALOVIC, M. Arterial stiffness: A helpful guide to prognosis and therapy in populations with a high baseline cardiovascular risk. **J Clin Hypertension**, Greenwich. v. 20, n. 9, p. 1294-1295, July, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1111/jch.13362>.

WADSTRÖM, B. N. *et al.* Vascular Aging Index as Independent Predictor of Cardiovascular Events and Total Mortality in an Elderly Urban Population. **Angiology**, [S. I.], v. 70, n.10, p. 893-895, nov, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1177/0003319719857270>

WILKINSON, I. B. *et al.* On behalf of the ARTERY Society ARTERY Society guidelines for validation ofnon-invasive haemodynamic measurement devices: Part 1, arterial Pulse Wave Velocity. **Artery Res.**, [S. I.], v.4, n. 2 , p. 34-40, jun. 2010.
<https://doi.org/10.1016/j.artres.2010.03.001>

ZHENG, X.; JIN, C.; LIU, Y. Arterial Stiffness as a Predictor of Clinical Hypertension. **The Journal of Clinical Hypertension**, [S. I.], v. 17, n. 8, p. 582-591, ago. 2015. Doi: <https://doi.org/10.1111/jch.12556>

ZHONG, Q. *et al.* Carotid-femoral Pulse Wave Velocity in the prediction of cardiovascular events and mortality: a n updated systematic review and meta-analysis. **Angiology**, [S. I.], v. 69, n. 7, p. 617-629, ago. 2018. Doi: <https://doi.org/10.1177/0003319717742544>

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DA VELOCIDADE DE ONDA DE PULSO (VOP) E DAS PRESÕES CENTRAL E PERIFÉRICA EM IDOSOS ATENDIDOS NO PROGRAMA HIPERDIA NA CIDADE DE UBERLÂNDIA-MG

Pesquisador: Sebastiao Rodrigues Ferreira-Filho

Área Temática:

Versão: 2

CIAE: 374401143 0000 5152

Instituição Proponente: HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 908.393

Data da Relatoria: 27/11/2014

Apresentação do Projeto:

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA). Associa-se frequentemente a alterações funcionais e/ou estruturais dos órgãos-alvo (coração, cérebro, rins e vasos sanguíneos) e a alterações metabólicas, com consequente aumento do risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais(1-4). Além disso, a HAS é um grave problema de saúde pública, responsável por inúmeras mortes e aumentos dos custos com saúde pública e privada(1,2).

Apresenta prevalência entre 35 a 45% da população acima de 60 anos, todavia pode ocorrer em pessoas em todas as idades. Os avanços no conhecimento da hipertensão arterial já permitem classificá-la com uma doença sistêmica que envolve o sistema cardiovascular e os vasos artérias. Existem várias etiologias para a HAS, mas a disfunção endotelial e distúrbios na elasticidade arterial tais como alterações na estrutura e espessura da parede do miocárdio são causas e consequências da hipertensão(3-6).

A procura por métodos que permitam o diagnóstico precoce e a monitorização das alterações estruturais do coração, das artérias, dos rins é prioridade no quesito hipertensão arterial. Atualmente, grandes estudos populacionais avaliam os fatores que se associam a hipertensão envolvendo a identificação dos fatores tradicionais e não tradicionais(10-12).

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

CEP: 38.408-144

Banco: Santa Monica
UF: MG M

ST. MC Município: UBERLANDIA

Telephone: (34) 3239-4131 Fax: (34) 3238-4333

E-mail: cep@propp.ufrj.br

Continuação do Parecer: 908.393

Em 1970, O'Rourke aplicou os conceitos de transmissão da pressão de pulso (PP) a pacientes hipertensos, estudando as grandes artérias na hipertensão e no uso das drogas anti-hipertensivas. Com o advento do ultrassom, a análise dinâmica da complacência e distensibilidade arterial foram muito facilitadas. Análises computadorizadas mostram que a curva de pressão arterial pode ser dividida em dois componentes: um fixo e estável, a PAM- pressão arterial média, e um componente pulsátil, a PP (diferença entre PAS- Pressão arterial sistólica e PAD- pressão arterial diastólica.). Enquanto a PAM é quase constante ao longo da árvore arterial, a PP aumenta marcadamente quando se "propaga" das artérias mais centrais para as mais periféricas, indicando que cada artéria deve ser caracterizada de acordo com a sua própria curva de pressão de pulso(12-14).

Esse conceito implica grandes modificações nos métodos usados para identificar a relação entre fatores mecânicos e a estrutura e função das grandes artérias. Está claro que, na hipertensão arterial, as grandes artérias não devem mais ser consideradas tubos passivos, mas, sim, em termos de sua resposta ativa a forças mecânicas a que são submetidas. Novos aspectos na investigação da HAS envolvem não apenas mecanismos genéticos, celulares e moleculares, mas também mecanismos hemodinâmicos que refletem mudanças na matriz extracelular e influenciam o remodelamento estrutural dos vasos(14-16).

As propriedades mecânicas das paredes arteriais também são determinantes da propagação e da reflexão das ondas de pressão ao longo das artérias. A ejeção ventricular gera uma onda de pressão que caminha do coração em determinada velocidade, denominada velocidade de onda de pulso (VOP), que aumenta com o enrijecimento arterial(17,18).

A onda de pulso é normalmente refletida em qualquer ponto de descontinuidade estrutural ou geométrica da árvore arterial, gerando uma onda refletida, que caminha em sentido retrógrado através da árvore arterial. O enrijecimento arterial (complacência diminuída) tem dois efeitos adversos sobre a circulação central e sobre a interação entre o ventrículo esquerdo (VE) e a aorta (12-14,16).

Primeiro, como consequência do enrijecimento aórtico local, a ejeção de sangue do VE gera uma onda de pressão de maior amplitude na aorta do que no VE. Isso é efeito óbvio e direto da complacência aórtica diminuída. Mas há um efeito secundário indireto de, no mínimo, igual importância. O aumento da rigidez arterial causa aumento na velocidade de propagação da onda de pulso pela aorta e grandes artérias (aumento da velocidade da onda de pulso – índice de rigidez arterial)(19,20).

A VOP aumentada resulta em retorno precoce das ondas de pulso refletidas da periferia para a

Continuação do Parecer: 908.393

aorta ascendente e para o VE, ainda na sistole, ao invés de na diástole, e causa aumento adicional na pressão na parte final da sistole. Isso aumenta as pressões aórtica e ventricular esquerda, aumenta o consumo miocárdico de oxigênio e promove hipertrofia ventricular esquerda (21,22).

Os dois fenômenos, aumento local da rigidez aórtica (impedância) e retorno precoce das ondas refletidas, podem ser avaliados pela alteração na amplitude e na morfologia da onda de pressão das artérias centrais. Assim, o enrijecimento arterial determina grande diminuição da sua complacência (14,16).

Diversos métodos têm sido utilizados para a determinação de índices de enrijecimento. Um desses métodos, a medida da VOP, que expressa a relação entre enrijecimento, elasticidade e complacência, da seguinte forma: $VOP = \text{Enrijecimento} \div \text{Complacência} + \text{elasticidade}$ (14)

A tonometria de aplanação é o método pelo qual a morfologia da onda de pressão arterial de determinada artéria pode ser avaliada de maneira não invasiva, fornecendo o índice de rigidez (elasticidade) arterial. Esta técnica é baseada nos princípios da tonometria ocular utilizada para aferição da pressão intraocular pela "aplanação" da superfície do globo ocular. É um sistema de análise da onda de pulso, que avalia, de maneira não invasiva, a rigidez do sistema arterial. Seu software é equipado com uma função de transferência, pela qual através da leitura da onda(10-16)

Para a determinação da velocidade da onda de pulso carótido-femoral (que expressa a VOP aórtica), na posição supina, são colocados dois transdutores sensíveis à pressão sobre a pele das partes mais proeminentes das artérias carótida comum direita e femoral direita. É mensurado, pelo sistema, o intervalo de tempo entre o início da onda carotídea e o início da onda femoral, à velocidade de registro de 150 mm/s (10,23,24).

A medida da distância entre os transdutores é, então, usada para calcular a VOP aórtica, como a razão da distância entre os dois transdutores e o intervalo de tempo entre as duas ondas. A idade nitidamente afeta a VOP, que é de, aproximadamente 5 a 8 m/s na aorta de um adulto jovem e de, aproximadamente, 12 a 15 m/s em um indivíduo hipertenso de 60 anos de idade (24,25).

Em um indivíduo normotensivo jovem, a reflexão da onda é evidente na curva de pressão aórtica como uma onda de pressão diastólica secundária, vista imediatamente após a incisura que marca o fechamento da valva aórtica (16,26).

A VOP é, ainda, fortemente influenciada pela HA, pela PP na aorta, pela geometria vascular e pelas propriedades visco-elásticas do material da parede. A principal causa do enrijecimento arterial é o acúmulo de colágeno que se sabe ser influenciado, entre outros, pelo sódio, sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), pelos receptores da angiotensina II e sofre mediação, pelo menos em parte, pela função endotelial. Atualmente, tem-se conhecimento de ampla gama de

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144

UF: MG Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 908.393

fatores que influenciam o estado das artérias e, como consequência, a VOP (12-14,27,28).

Diversos fatores genéticos, metabólicos, nutricionais, hormonais, inflamatórios e até mesmo infecciosos têm suas correlações com a VOP bem estabelecidas. Já é bem demonstrada a influência de polimorfismos genéticos dos sistemas endotelina, aldosterona sintetase, dos receptores tipo I da angiotensina II e da angiotensina II, entre outros, sobre a VOP. A deficiência de apolipoproteína-E, a ativação plaquetária, a proteína C-reativa de alta sensibilidade, os níveis plasmáticos e os índices de resistência à insulina, a excreção urinária de albumina, os peptídeos natriuréticos, a adiponectina, a adrenomedulina, todos esses vêm mostrando relações (29)com a VOP (13,27,30).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral

Determinar se variações na morfologia ou na velocidade da onda de pulso e na pressão central são preditores de eventos cardiovasculares

Objetivos específicos

- Avaliar a velocidade de onda de pulso entre idosos em diferentes faixas etárias em acompanhamento nas unidades de saúde do município de Uberlândia.
- Analisar a velocidade de onda de pulso arterial em indivíduos portadores de hipertensão sistêmica em terapia medicamentosa.
- Descrever a morfologia velocidade da onda de pulso, relacionando com a função renal do indivíduo.
- Avaliar se há correlação de alterações no VOP e PASc entre os diferentes com síndrome metabólica.
- Demonstrar o perfil clínico dos portadores de hipertensão arterial sistêmica quanto aos valores da PASc e PASb no programa hiperdia em Uberlândia – MG;
- Criar um banco de dados com informações de pacientes idosos com ou sem hipertensão arterial, no município de Uberlândia, relativo às velocidade de onda de pulso (VOP), pressões arteriais central e periférica PAc, PAp);
- Demonstrar o perfil epidemiológico dos portadores de hipertensão arterial sistêmica.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144

UF: MG Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



Continuação do Parecer: 908.393

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

O único risco estimado é o de quebra de sigilo de informações, contra o qual os pesquisadores se comprometem em seguir a resolução 466/12. O principal benefício do presente estudo é conhecer as pressões centrais (aferida na aorta central de forma não invasiva) e a velocidade de onda de pulso nos indivíduos idosos e, com isso determinar fatores preditivos para eventos cardiovasculares. Estes resultados podem favorecer a clínica diária na detecção futura de eventos mórbidos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Desfecho Primário: Ocorrência de acidente vascular encefálico, infarto, insuficiência renal ou morte por causa cardiovascular.

Desfecho Secundário: Ocorrência de hospitalizações por consequência de elevação na PASc e PASb ou elevação na velocidade de onda de pulso.

Tamanho da Amostra no Brasil: 1.200 participantes.

Orçamento Financeiro: Total em R\$ R\$ 63.100,00. O aparelho para tonometria de aplanação foi aprovado pela FAPEMIG. E pertencente a Universidade Federal de Uberlândia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram apresentados.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências listadas no Parecer Consustanciado do CEP No. 878.271, de 19 de Novembro de 2014, foram respondidas em documento do WORD; e as alterações foram realizadas.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144

UF: MG Município: UBERLÂNDIA

Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



Continuação do Parecer: 906.393

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: julho de 2017.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica

Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144

UF: MG Município: UBERLANDIA

Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



Continuação do Parecer: 908.393

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

UBERLANDIA, 11 de Dezembro de 2014

Assinado por:

Sandra Terezinha de Farias Furtado
(Coordenador)

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica CEP: 38.408-144
UF: MG Município: UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 Fax: (34)3239-4335 E-mail: cep@propp.ufu.br

Anexo B - Termo de Compromisso Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada Estudo da velocidade de onda de pulso em idosos do programa Hiperdia, sob a responsabilidade dos pesquisadores **Professor Dr Sebastião Rodrigues Ferreira Filho, enfermeiro Denis Fabiano de Souza, enfermeira Cristina Ila de Oliveira Peres, enfermeira Ana Cláudia de Alvarenga Cunha Bruneli.**

Nesta pesquisa nós estamos buscando entender **a pressão dentro do coração e saber se essa pressão pode ter alguma relação com derrame, infarto ou algum problema de saúde que a pressão alta pode causar.**

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será obtido pelos pesquisadores **enfermeiro Denis Fabiano de Souza, enfermeira Cristina Ila de Oliveira Peres, enfermeira Ana Cláudia de Alvarenga Cunha Bruneli**, nas unidades de atenção primária e unidades integradas do programa Hiperdia na cidade de Uberlândia, durante as consultas padronizadas pelo programa, que normalmente são realizadas de segunda a sexta feira no horário comercial.

Na sua participação, você permitirá que a pressão dentro do seu coração e no seu braço seja verificada de forma não invasiva ou seja, não haverá nenhum corte, ponto ou ferimento em sua pele ou procedimento que gere algum tipo de dor ou desconforto. Nós não coletaremos nenhum material além dos que o seu médico/enfermeiro(a) solicita rotineiramente, todavia, os exames que forem pedidos por seu médico/enfermeiro incluiremos no banco de dados dessa pesquisa. Nós realizaremos uma entrevista onde serão feitas perguntas sobre seus costumes, se você faz alguma atividade física, se é portador de alguma doença como pressão alta, colesterol alto, glicemia alta (diabetes) e se você toma os remédios na hora e quantidade certa, se você esquece de tomar ou deixa se estiver se sentindo bem, ou para o uso do medicamento por algum mal estar que sinta quando faz o uso.

Em nenhum momento você será identificado. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada.

Você não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa.

Os riscos consistem em o único risco é que sua identidade seja exposta, todavia nós utilizaremos um código numérico para evitar que isso ocorra com você. Os benefícios serão que pretendemos entender melhor a pressão alta especialmente a pressão alta dentro do coração e a velocidade que o sangue caminha no seu corpo (onda de pulso). Os benefícios serão gerar um banco de dados onde pretendemos estudar a pressão alta, o tratamento correto, a importância do uso correto dos remédios e conhecer os riscos adicionais às pessoas com a pressão alta.

Você é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você. Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, você poderá entrar em contato com: **Professor Dr Sebastião Rodrigues Ferreira Filho, enfermeiro Denis Fabiano de Souza, enfermeira Cristina Ila de Oliveira Peres, enfermeira Ana Cláudia de Alvarenga Cunha Bruneli, nos telefones, 3218-2389 e 3218-2000 na avenida Pará 1720 bairro Umuarama Uberlândia/MG CEP 38400-902.** 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 20.....

Assinatura dos pesquisadores

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

Participante da pesquisa

ANEXO C - FORMULÁRIO DAS VISITAS DE ACOMPANHAMENTO DE V2 A V8

BIOQUÍMICA

Colesterol Total:	Triglicerídeos:	
HDL:	LDL:	VLDL:
Uréia:	Creatinina:	Hemograma:
Proteinúria / Creatinina:	Glicose:	
Ac. Úrico:	TFG:	

ELETROCARDIOGRAMA

Sokolow:
Cornell:

FATORES DE RISCO:

Hipertensão Arterial: () Sim () Não / Se sim, quanto tempo? _____

Diabetes Mellitus: () Sim () Não / Se sim, quanto tempo? _____

Dislipidemia: () Sim () Não / Se sim, quanto tempo? _____

Ex tabagismo: () Sim () Não / Se sim, parou há quanto tempo? _____ Fumou por quanto tempo? _____

Doença vascular periférica: () Sim () Não / Se sim, quanto tempo? _____

Estresse: () Sim () Não

Atividade física: () Sim () Não / Se sim, qual frequência e intensidade? _____

Internação recente: () Sim () Não / Se sim, qual o motivo e quando foi? _____

Você está acostumado a esquecer de tomar seus remédio? () sim () não _____

Você costuma esquecer o horário de tomar a medicação () sim () não _____

Quando você está se sentindo bem as vezes você suspende a medicação? () sim () não _____

Quando você toma seu remédio e se sente pior você para de tomar sua medicação? () sim () não _____

CLASSE DE MEDICAÇÃO	Nome:	Dosagem	Horário
Diuréticos:	Hidroclorotiazida () Furosemida () Indapamida ()		() M T() N() () M T() N() () M T() N() () M T() N()
Betabloqueador:	Atenolol () Propanolol ()		() M T() N() () M T() N() () M T() N() () M T() N()
Bloqueador do canal de Ca⁺:	Anlodipina () Nifedipina() Verapamil () Diltiazem ()		() M T() N() () M T() N()
Vasodilatador:	Hidralazina () Minoxidil ()		() M T() N() () M T() N() () M T() N()
Inibidor de ECA:	Enalapril () Captopril ()		() M T() N() () M T() N() () M T() N() () M T() N()
Bloqueador dos receptores de angiotensina:	Losartana ()		() M T() N() () M T() N() () M T() N()
Outros:	AAS () Sinvastatina () Metformina () Glicazida () Insulina ()		() M T() N() () M T() N()

EXAME FÍSICO**Dados da pressão central:**

VOP: _____ Aix: _____ PP: _____ Medidas: C:_____
 PAS: _____ PAM: _____ PAD: _____ C-F:_____

Dados da pressão braquial:

1º Aferição: PAS: _____ PAM: _____ P: _____ Ass.:_____
 2º Aferição: PAS: _____ PAM: _____ P: _____ Ass.:_____

Dados antropométricos

Peso: _____ Altura: _____ Circunferência Abdominal: _____ ICM: _____

Baixo peso: () Normal:() Sobre peso:() Obesidade 1:() Obesidade 2 () Obesidade 3()

Estudo da velocidade de onda de pulso em idosos em Uberlândia – EVOPIU

ID: _____	UNIDADE: _____	
DATA: ____ / ____ / ____	PRONTUÁRIO: _____	
NOME: _____		
NOME DA MÃE: _____		
GÊNERO: F () M ()	IDADE: _____	DATA NASC: ____ / ____ / ____
CIDADE: _____	UF: _____	CEP: _____
ENDEREÇO: _____	BAIRRO: _____	
TEL 1: _____	TEL 2: _____	
CONTATO: _____		
OCUPAÇÃO: () INATIVO: _____	() ATIVO: _____	
COR: () NEGRO	() BRANCO	() OUTRO

COMORBIDADES PRÉVIAS A INCLUSÃO

Sedentarismo: Sim () Não () *obs.: < 3 x/semana	Tabagismo: Não () Sim() nº cigarros/dia: _____	
Câncer: Não () Sim ()	AVC: () Não () Sim: () Isquêmico () Hemorrágico	
HAS: () Não () Sim	DM: () Não () Sim	D. Reumática: () Não () Sim
Ortopnéia: () Não () Sim	Claudicação: () Não () Sim	Desconf. Precordial () Não () Sim
Palpitação: () Não () Sim	Déficit motor: () Não () Sim	Sincope: () Não () Sim
Hist. Família: ()	Não ()	Sim: _____
Outros: _____		

DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

Evento: (1):	Data: ____ / ____ / ____
Angina () Infarto () Isquemia silenciosa () ICC ()	AVC ()
Arritmia () Angioplastia () Stent () _____	Revascularização ()
Mesmos de cima: Resposta favorável ()	
Em caso de DAC número de vasos acometidos: _____	
Associação da doença da Carótida com VOP _____	

ANEXO D - ARTIGO

Association between Cardiovascular Risk Estimation by the ASCVD Risk Estimator and carotid-femoral *Pulse Wave Velocity* in Older Individuals. EVOPIU Study

Abstract

Introduction: Carotid-femoral *Pulse Wave Velocity* (c-fPWV) is a noninvasive indirect measure of central arterial stiffness, considered a predictor of cardiovascular events. However, it is not included in any cardiovascular risk calculator, such as the pooled risk equation for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk estimation. **Objective:** To evaluate the association between c-fPWV and cardiovascular risk (CVR) CVR in older individuals as determined by ASCVD Risk Estimator. **Materials and Methods:** EVOPIU is a longitudinal study where c-fPWV and ASCVD risk were evaluated in 927 patients aged 60 or older. We measured c-fPWV with the SphygmoCor XCEL model EM4C device (AtCor Medical, Sydney, NSW, Australia). We calculated 10-year ASCVD risk using the pooled equation risk calculator that integrates information on age, gender, systolic BP (and treatment with statin, total and HDL cholesterol, and history of DM. The primary outcomes considered were death, acute myocardial infarction and stroke during follow-up. **Results:** Average age was 67.8 ± 5.2 years, 38% male, 13% diabetic; 56% hypertensive; total cholesterol 202 ± 37 mg/dl; HDL-cholesterol 52 ± 14 mg/dl, and LDL 119 ± 33 mg /dl. Baseline cfPWV was 9.33 ± 0.9 m/s. The average ASCVD risk was 21.9%. There was a direct correlation between cfPWV and ASCVD risk (Spearman's $\sigma = 0.74$ $p < 0.0001$). A total of 87 deaths events occurred during a median follow-up of 4 years. Survival analysis showed that CVR+c-fPWV detected higher number of deaths in the largest tertiles of the PVW e ASCVD ($\chi^2: 8.3$; $p = 0.002$). Grouping CVR + c-fPWV change the prediction capacity of the ASCVD *risk estimator* for death for cardiovascular cause. The area under the curve was 0.86, with 77.4% sensitivity and 77.3% specificity with c-fPWV cutoff = 9.6 m / s. **Conclusion:** There is a positive association between c-fPWV and ASCVD risk. The c-fPWV measurement could complement the ASCVD *risk estimator* for the elderly.

Keywords: Cardiovascular risk, survival, elderly, *Pulse Wave Velocity*.

Introdução

Uma avaliação precisa do risco cardiovascular (RCV) é essencial para as decisões clínicas. As relações entre risco, benefício e custos devem ser ponderadas para a escolha da melhor estratégia de prevenção, nas doenças cardiovasculares. Assim, vários escores de risco têm sido propostos, tais como: Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE)^[1]; Framingham Heart Study Group^[2] além do Atherosclerotic Score Cardiovascular Disease (ASCVD), recentemente implementado pelo American College of Cardiology/ American Heart Association (ACC/AHA) para avaliação do risco de doença aterosclerótica^[3,4].

O ASCVD foi proposto para calcular o risco de doença cardiovascular aterosclerótica em dez anos, entre pacientes sem eventos prévios e tem sido recomendado em substituição ao *Framingham Risk* em algumas diretrizes^[3,5]

As diferentes avaliações dos RCV, de um modo geral, não são perfeitas e levantam várias questões relacionadas à sua precisão^[6]. Diferenças entre as taxas de eventos previstas nos escores de risco e os dados de mundo real, conduzem para uma sub ou superestimação do RCV. A extração para populações diferentes da coorte original, a escolha dos fatores de risco tradicionais incluídos nos modelos de análise, as características da população estudada, bem como a omissão de novos índices relacionados à fisiopatologia da doença cardiovascular podem explicar, em parte, as limitações dos índices do RCV^[8]. Desse modo, novos biomarcadores podem constituir ferramentas adicionais para a avaliação do RCV.

De acordo com a definição do *National Institute of Health*, todo biomarcador é uma característica que pode definir a normalidade biológica, os processos patogênicos e respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica^[8]. Em essência e no cenário de prevenção, os biomarcadores cardiovasculares (CV) refletem precocemente funções morfológicas ou mudanças muito antes de manifestações clínicas. Essa identificação precoce da doença subclínica pode abrir uma janela de oportunidades para prevenir a ocorrência de doença cardiovascular. Entre os biomarcadores, a VOP c-f é considerada padrão ouro para a avaliação da rigidez aórtica e está associada a eventos cardiovasculares futuros^[7,8,9,10,11,12,13,14,24]. Apesar disso, os estimadores do RCV não incluem valores de VOP c-f em seus cálculos. Outro ponto a ser considerado é que trabalhos que avaliam a relação entre rigidez aórtica associada ao RCV e desfechos duros, são escassos na literatura. O objetivo deste estudo foi avaliar se a VOP c-f está associada, pode prever e modificar o RCV calculado pelo ASCVD em idosos

Material e Métodos

Estudo observacional do tipo coorte prospectivo longitudinal, com seguimento de quatro anos, iniciado em agosto de 2014, com inclusão de participantes no período de 06/08/2014 a 08/10/2015 e término do seguimento em abril de 2019, na cidade de Uberlândia – MG, Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (CAAE – 37440114.3.0000.5152) e financiado pelo Fundo de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG)

Tamanho amostral

O tamanho da população estudada foi baseado na prevalência de morte por todas as causas emidosos com comorbidades que é em média 12%^[15]. Para esse percentual de eventos, é necessário o seguimento 36 meses, no mínimo. Para testar a hipótese alternativa (H1) com poder de 80% e erro alfa de 5% na análise bicaudal, foi necessário o número mínimo de 880 pacientes. Assim, foram convidados 1.204 pacientes, considerando futuras perdas de seguimento.

Recrutamento

Trata-se de uma amostra aleatória, do tipo de conveniência, formada por participantes provenientes de nove unidades ambulatoriais de atendimento à saúde. Foram recrutados e considerados elegíveis para o estudo os indivíduos idosos, com idade igual ou maior a 60 anos, independentemente do gênero e da raça e que estavam em consulta regular nas unidades de saúde em prevenção primária.

Foram excluídos os indivíduos com diagnóstico de insuficiência renal crônica em terapia dialítica, com neoplasias conhecidas, aqueles sem condições de permanecer em posição supina, indivíduos que não apresentavam deambulação independente (ou acamados), os que tiveram internação hospitalar prévia nos 60 dias anteriores ao recrutamento e pacientes com eventos CV prévio e os participantes que não foram contemplados pela calculadora ASCVD. Ao final da triagem; foi obtida uma amostra final de 1.192 idosos Procedimentos

Os pacientes foram recrutados e avaliados por uma equipe multiprofissional, que realizou visitas (V) semestrais, numeradas de V1 a V8. Nessas visitas, foram coletados os seguintes dados: a história clínica, os dados antropométricos (peso, altura, circunferência abdominal e índice de massa corporal (IMC), os exames laboratoriais (bioquímicos e hematológicos e a tonometria de aplanação (TA). Todas as informações coletadas foram armazenadas em meio eletrônico.

Aferição das pressões braquiais

Pressão Braquial Sistólica (PSb)

Com o paciente sentado e em repouso durante dez minutos, realizou-se a aferição da PSb (mmHg) por duas vezes consecutivas com intervalos de três minutos de acordo com a 7^a diretriz brasileira de hipertensão. Para essas medidas, utilizou-se o aparelho de pressão arterial

automático oscilométrico digital (HE 7200 *IntelliSense Omron Hem®*, Br). Em seguida, executou-se uma terceira aferição com o aparelho SphygmoCor® XCEL, modelo EM4C (AtCor Medical, Sydney, Au) [16]. Os manguitos dos aparelhos de pressão arterial foram calibrados e adequados às circunferências dos braços. Os valores apresentados, individualmente, correspondem à média aritmética das três medidas em milímetro de mercúrio (mmHg).

Tonometria de aplanação

Os valores das pressões centrais, as características da onda de pulso geradas, assim como a velocidade e o índice de aumento aórtica, foram obtidos por meio da TA, utilizando o aparelho SphygmoCor®[17]. Com o paciente na posição supina, a VOP c-f foram mensuradas em metros por segundo (m/seg). Também foram obtidos os valores da pressão de pulso central (PPc) (mmHg); sistólica central (PSc) (mmHg), diastólica central (PDc) (mmHg), do incremento da onda de pulso (mm) e do respectivo Aix (%). Para realizar o exame, todos os operadores foram devidamente treinados por um profissional experiente.

Risco cardiovascular (Calculadora ASCVD - *pooled equation*)

A calculadora ASCVD é o método que estima o risco cardiovascular em dez anos, considerando as seguintes variáveis: idade, gênero, raça, pressão sistólica, pressão diastólica, colesterol total, HDL colesterol, história de diabetes, hipertensão e tabagismo [3]

Definição do desfecho

O desfecho duro considerado em nosso trabalho foi morte por todas as causas, conforme atestado de óbito

Formação dos grupos para análise

Os pacientes foram analisados pelos tercis de VOP c-f (Tabela 1), de risco cardiovascular calculado pelo ASCVD (Tabela 2) e agrupados pela técnica de cluster (Tabela 3).

Análise Estatística

A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro Wilk. Os dados foram apresentados em média e por desvio padrão. Foram aplicados o teste *t de Student* e Mann Whitney para comparação de dois grupos. Para comparação de três grupos ou mais, foi utilizado ANOVA ou o Kruskal Wallis. Para a análise de sobrevida, utilizou-se Kaplan Mayer e log RanK. Para testar associação entre o ASCVD e VOP c-foi usada a correlação de

Spearmam. O poder de predição da VOP c-f em relação ao risco foi obtido por meio de análises ROC.

Para a identificação dos grupos homogêneos de pacientes (em relação as variáveis PWV e ASCVD) aplicou-se a técnica de análise de *Cluster “Clusteranalysis”*. Com essa técnica, calculam-se distâncias multidimensionais entre os pacientes. Utilizou-se o método nãohierárquico k-means com a distâncias de euclidianas ao quadrado, conforme fórmula $d_{ij} =$

$\sqrt{(x_{i1} - x_{j1})^2 + (x_{i2} - x_{j2})^2}$ em que x_{i1} e x_{j1} são os valores da variável PWV referentes às observações i e j , respectivamente e x_{i2} e x_{j2} representa os valores da variável ASCDV para as observações i e j , respectivamente. Nessa abordagem, quanto menor a distância, mais similares são as observações. Assim, cada *cluster* é representado pelo centro do grupo e cada indivíduo é disposto ao *cluster* que está mais próximo^[17,18]. O potencial da VOP c-f em melhorar a estratificação de risco individual foi medido pelo método *net reclassification improvement* (NRI), sendo definido como a porcentagem de indivíduos em cada subgrupo que mudaram de categorias, quando um novo modelo com VOP c-f e ASCVD foi comparado à ASCVD isoladamente. O erro $\alpha = 0.05$ foi considerado em todas as análises. Foram utilizados os softwares STATA, versão 12.0. SPSS versão 12.0 e Prisma versão 5.0 para as análises estatísticas

Resultados

Um total de 1.204 idosos foi avaliado no presente estudo, dos quais 923 completaram a análise do RCV pela ASCVD. As características demográficas clínicas e laboratoriais, considerando os valores de VOP c-f estão apresentadas na Tabela 1. A Tabela 2 descreve o RCV pela ASCVD *pooled equation estimator*. Na Tabela 3 estão apresentados os *clusters* de RCV pela ASCVD e VOP c-f. A Tabela 4 apresenta a capacidade da VOP c-f em modificar o risco cardiovascular. A Figura 1 apresenta a análise de sobrevida considerando o RCV pela ASCVD *pooled equation estimator*. A Figura 2 apresenta a análise de sobrevida considerando o RCV e a VOP c-f associadas. A Figura 3 apresenta a associação da VOP c-f e o RCV (ASCVD). A Figura 4 apresenta o poder de predição da VOP c-f em relação ao RCV (ASCVD) a associação da VOP c-f e o RCV (ASCVD). A Figura 5 apresenta a probabilidade acumulada de óbitos nos diferentes tercis de VOP c-f. A Figura 6 apresenta a probabilidade acumulada de óbitos nos diferentes tercis de RCV (ASCVD)

Tabela 1: Análise das características clínicas dos pacientes por tercis da VOP c-f

Variáveis	Grupo I 1º tercil (n 366)	Grupo II 2º tercil (n 415)	Grupo III 3º tercil (n 392)	P*
Idade (anos)	67 ± 5.83	69.2 ± 6.87	72.2 ± 7.23	<0.001
Cor (n) %				
Negra	68 (18.6)	67 (16.1)	94 (24.0)	
Não negra	267 (73.0)	302 (72.8)	265 (67.6)	0.04
Branca	31 (8.5)	46 (11.1)	33 (8.4)	
Sexo (n) %				
Fem	242 (66.1)	242 (58.3)	221 (56.4)	
Masc	124 (33.9)	173 (41.7)	171 (43.6)	0.01
CA (cm)	96.8 ± 12.51	98.6 ± 12.10	98.1 ± 11.08	0.33
IMC (Kg/m²)	28.7 ± 5.82	29.7 ± 5.71	28.6 ± 5.32	0.12
Tabagismo (n) %	51 (15.10)	66 (16.30)	61 (15.50)	0.2
Pressão Arterial Braquial e Central (mmHg)				
PSb (mmHg)	129.8 ± 21.00	134.2 ± 18.92	140 ± 22.78	<0.001
PDb (mmHg)	73.2 ± 11.99	75.3 ± 11.27	77.6 ± 14.16	<0.001
PPb (mmHg)	56.4 ± 16.78	58.5 ± 15.97	62.4 ± 16.79	<0.001
PAMB (mmHg)	94.5 ± 11.15	98.1 ± 10.18	100.3 ± 13.40	<0.001
PSc (mmHg)	123.4 ± 16.99	131.6 ± 15.88	140 ± 18.84	<0.001
PDC (mmHg)	80.2 ± 10.89	84.8 ± 10.79	89.3 ± 12.61	<0.001
PPc (mmHg)	43 ± 12.43	46.7 ± 13.11	50.7 ± 14.95	<0.001
PAMc (mmHg)	97.1 ± 12.91	103.9 ± 12.19	110.01 ± 14.45	<0.001
Tonometria de Aplanação (m/s)				
VOP c-f adj. (m/s)	8.3 ± 0.33	9.2 ± 0.25	10.3 ± 0.57	<0.001
VOP c-f (m/s)	7 ± 0.88	8.9 ± 0.52	11.8 ± 1.65	<0.001
AIX(%)	34.3 ± 14.8	32.5 ± 15.69	32.5 ± 15.83	0.05
AP (mmHg)	16.3 ± 9.8	16.8 ± 10.84	18.2 ± 12.76	0.16
FC (bpm)	73 ± 12	73 ± 12	76 ± 16	<0.17
Risco Cardiovascular				
ASCVD %	17.8 ± 11.18	21.7 ± 13.40	27.7 ± 13.56	<0.001
Medicação				
Diurético (n) %	150 (40.9)	167 (40.2)	205 (52.5)	<0.001
Beta Bloqueador (n) %	102 (27.8)	96 (23.1)	111 (52.2)	<0.001
Bloqueador Canais de Ca+ (n) %	35 (1.3)	59 (14.2)	97 (24.7)	<0.001
IECA (n) %	93 (25.4)	107 (25.7)	123 (31.7)	<0.001
BRA (n) %	88 (24.0)	119 (28.6)	129 (32.9)	<0.001
Hipoglicemiantes (n) %	39 (10.6)	58 (13.9)	57 (14.5)	<0.001
Estatina (n) %	25 (6.8)	29 (6.9)	30 (7.6)	<0.001
Insulina (n) %	8 (2.1)	28 (6.7)	41 (10.4)	<0.001

Os pacientes foram separados de acordo com os tercis de VOP c-f. * valor de p; teste de Kruskal-Wallis e anova para comparação entre os grupos dependendo da distribuição das variáveis que estão apresentadas em médias ±

desvio padrão ou mediana ± interquartil. CA, circunferência abdominal. IMC, índice de massa corporal. HAS, hipertensão arterial sistêmica. PAMB, pressão arterial média braquial. PSc, pressão sistólica central. PDc, pressão diastólica central. PPc, pressão de pulso central. PAMc, pressão arterial média central. VOP c-f, velocidade de onda de pulso carótido-femoral. a VOP c-f adj ajustamento pela idade e pamb. AIX75, índice de aumento da pressão arterial ajustado para frequência cardíaca de 75bpm. AP, fenômeno da amplificação da pressão arterial. FC, frequência cardíaca.

Pode-se observar, na Tabela 1, que os participantes do maior tercil apresentam maiores valores de VOP c-f do que os tercis menores. Observamos diferença estatisticamente significante na idade e nas pressões arteriais entre os grupos.

Tabela 2: Análise das características clínicas dos pacientes por tercís de RCV

Variáveis	Grupo I 1º tercil (n 308)	Grupo II 2º tercil (n 309)	Grupo III 3º tercil (n 308)	p*
Idade (anos)	63.0 ± 4.00	67.0 ± 7.00	72.0 ± 8.00	<0.0001
Cor (n) %				
Negra	44 (14.30)	79 (25.68)	62 (20.10)	
Não negra	247 (80.20)	199 (64.40)	225 (73.10)	<0.0006
Branca	17 (5.50)	31 (10.00)	21 (6.80)	
Sexo (n) %				
Fem	274 (89.00)	174 (13.00)	125 (40.60)	
Masc	34 (11.00)	135 (10.00)	183 (59.40)	<0.0001
CA (cm)	97.0 ± 14.50	99.0 ± 15.00	101.0 ± 18.00	0.001
IMC (Kg/m ²)	28.2 ± 6.53	27.8 ± 6.47	27.6 ± 6.91	0.9489
Tabagismo (n) %	45 (14.6)	47 (15.2)	49 (15.9)	0.18
Pressão Arterial Braquial e Central (mmHg)				
PSb (mmHg)	126.3 ± 17.25	135.00 ± 22.16	145.00 ± 26.25	<0.0001
PDb (mmHg)	75.7 ± 11.92	77.00 ± 14.00	80.33 ± 15.00	<0.0001
PP (mmHg)	50.7 ± 14.33	57.00 ± 17.66	64.83 ± 20.33	<0.0001
PAMB (mmHg)	92.9 ± 11.97	97.00 ± 15.27	102.11 ± 15.83	<0.0001
PSc (mmHg)	123.0 ± 20.00	128.00 ± 25.00	137.00 ± 25.00	<0.0001
PDC (mmHg)	82.0 ± 15.00	82.00 ± 15.75	86.00 ± 15.00	<0.0001
PPc (mmHg)	40.0 ± 15.00	44.00 ± 15.00	51.00 ± 21.00	<0.0001
MAPc (mmHg)	99.0 ± 17.00	101.00 ± 19.50	107.00 ± 17.00	<0.0001
Tonometria de Aplanação				
VOP c-f (m/s)	8.2 ± 1.98	8.80 ± 2.40	9.7 ± 2.70	<0.0001
AIX(%)	35.7 ± 19.04	30.6 ± 18.95	31.9 ± 17.35	0.016
AP (mmHg)	15.0 ± 11.00	15.0 ± 12.00	17.0 ± 12.00	0.001
FC (bpm)	76.0 ± 14.00	72.00 ± 19.33	74.00 ± 17.00	0.002
Risco Cardiovascular				
ASCVD %	9.3 ± 4.81	19.18 ± 6.64	34.19 ± 12.09	<0.0001
Medicação				
Diurético (n) %	137 (41.70)	132 (42.70)	159 (51.60)	0.063
Beta Bloqueador (n) %	66 (21.4)	95 (30.70)	97 (31.40)	0.008
Bloqueador Canais de Ca+ (n) %	33 (10.70)	51 (16.50)	79 (25.60)	<0.0001
IECA (n) %	66 (21.40)	79 (25.50)	103 (33.40)	0.002
BRA (n) %	81 (26.20)	88 (28.40)	115 (37.30)	0.007
Hipoglicemiantes (n) %	36 (11.60)	51 (16.50)	95 (30.80)	<0.0001
Estatina (n) %	66 (21.40)	76 (24.50)	89 (28.80)	0.09
Insulina (n) %	3 (0.90)	13 (4.20)	39 (12.60)	<0.0001

Os pacientes foram separados de acordo com os tercis de RCV. * valor de p; teste de Kruscal-Wallis e anova para comparação entre os grupos dependendo da distribuição das variáveis que estão apresentadas em médias \pm desvio padrão ou mediana \pm interquartil. CA, circunferência abdominal. IMC, índice de massa corporal. HAS, hipertensão arterial sistêmica. PAMB, pressão arterial média braquial. PSc, pressão sistólica central. PDc, pressão diastólica central. PPc, pressão de pulso central. PAMc, pressão arterial média central. VOP c-f, velocidade de onda de pulso carótido-femoral. a VOP c-f adj ajustamento pela idade e pamb. AIX75, índice de aumento da pressão arterial ajustado para frequência cardíaca de 75bpm. AP, fenômeno da amplificação da pressão arterial. FC, frequência cardíaca.

A Tabela 2 apresenta as diferenças que foram estatisticamente significantes nos valores de VOP, nas pressões e no risco cardiovascular quando os pacientes foram separados por tercis de VOP.

Tabela 3 - Análise das características clínicas dos pacientes por clusters

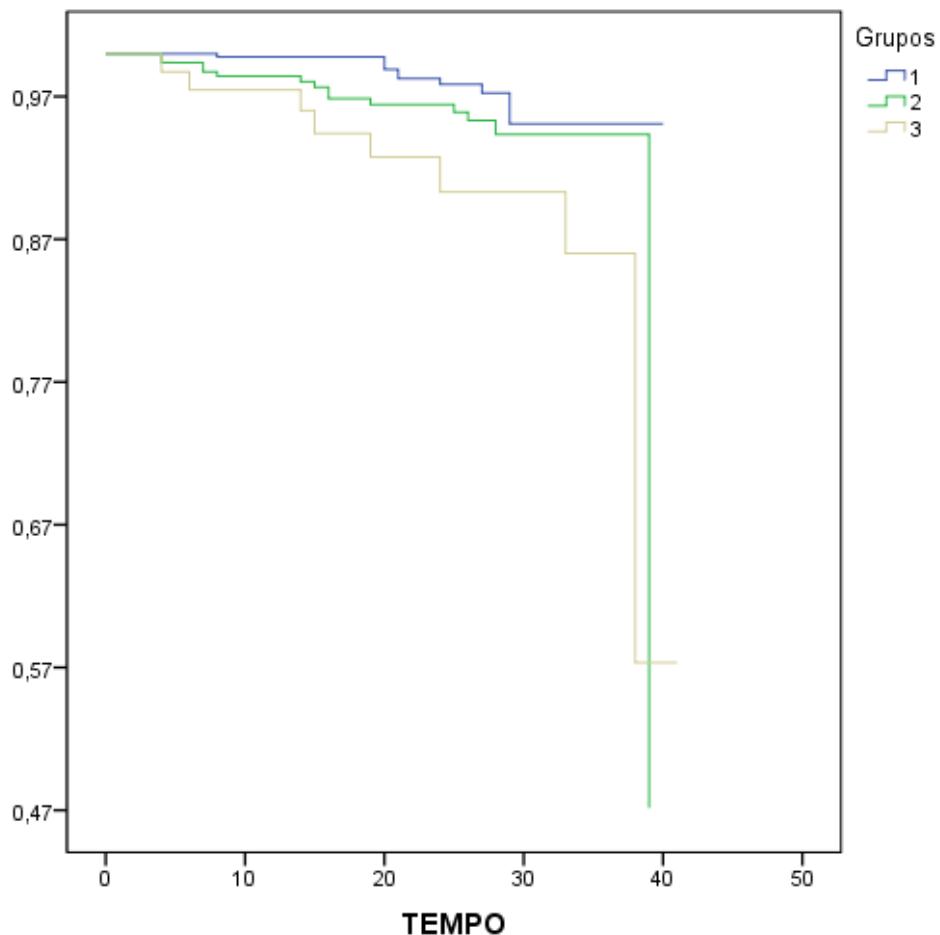
Variáveis	Grupo I (n=480)	Grupo II (n=350)	Grupo III (n=93)	p*
Idade (anos)	65.2 ± 3.77	69.7 ± 7.00	73.4 ± 4.96	<0.001
Cor (n) %				
Negra	90 (18.75)	75 (21.40)	20 (21.50)	
Não Negra	354 (73.75)	246 (70.30)	65 (69.90)	<0.001
Branca	36 (7.50)	29 (8.30)	8 (8.60)	
Sexo (n) %				
Fem	388 (80.80)	143 (40.90)	42 (45.20)	0.834
Masc	92 (19.20)	207 (59.10)	51 (54.80)	
CA (cm)	97.7 ± 13.48	98.7 ± 13.27	99.4 ± 13.82	0.73
IMC(Kg/m ²)	28.3 ± 5.51	28.5 ± 5.99	28.5 ± 5.10	0.98
Pressão Arterial Braquial e Central (mmHg)				
PSb (mmHg)	134.5 ± 22.90	134.6 ± 21.43	137.9 ± 23.72	0.25
PDb (mmHg)	74.9 ± 12.93	74.9 ± 13.55	75.1 ± 13.93	0.83
PPb (mmHg)	59.6 ± 18.23	59.7 ± 16.61	62.7 ± 17.01	0.239
PAMB (mmHg)	98.4 ± 12.70	99.2 ± 12.08	99.7 ± 13.72	0.499
PSc (mmHg)	132.2 ± 18.67	133.1 ± 20.08	134.3 ± 19.65	0.581
PDC (mmHg)	84.4 ± 11.96	84.0 ± 12.61	84 ± 13.26	0.77
PPc (mmHg)	47.7 ± 14.30	49.1 ± 15.03	50.2 ± 16.50	0.312
PAMc (mmHg)	104.0 ± 14.14	104.0 ± 15.08	104.5 ± 14.64	0.782
Tonometria de Aplanação				
VOP c-f adj. (m/s)	8.7 ± 0.59	9.4 ± 0.66	10.1 ± 0.73	<0.001
VOP (m/s)	9.2 ± 2.18	9.4 ± 2.45	9.6 ± 2.3	0.52
AIX (%)	32.7 ± 17.32	33.7 ± 14.59	33.9 ± 12.87	0.701
AP (mmHg)	14.0 ± 8.94	15.3 ± 13.28	15.0 ± 12.98	0.02
FC (bpm)	73.0 ± 12.72	73.8 ± 12.00	74.7 ± 15.0	0.96
Risco Cardiovascular				
ASCVD %	11.76 ± 4.58	28.25 ± 5.10	31.6 ± 4.14	<0.001

Os pacientes foram separados de acordo com os clusters *p valor: teste de Kruscal-wallis e ANOVA para 3 grupos de amostras independentes, dependendo da distribuição das variáveis apresentadas em média, ± desvio

padrão ou mediana, interquartil. CA- Circunferência Abdominal; IMC-Índice de Massa Corpórea; HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica; PAMB- Pressão Arterial Média Braquial; PSC- Pressão Sistólica Central; PDc- Pressão Diastólica Central; PPC- Pressão de pulso Central; PAMc- Pressão Arterial Média Central; VOP c-f Velocidade de Onda de Pulso Carotídeo-Feoral; VOP c-f adj- Ajustamento pela idade e PAMB; AIX75- Índice de Aumentação da Pressão Arterial ajustado para frequência cardíaca de 75bpm; AP- Fenômeno de amplificação da pressão arterial; FC- Frequencia Cardíaca.

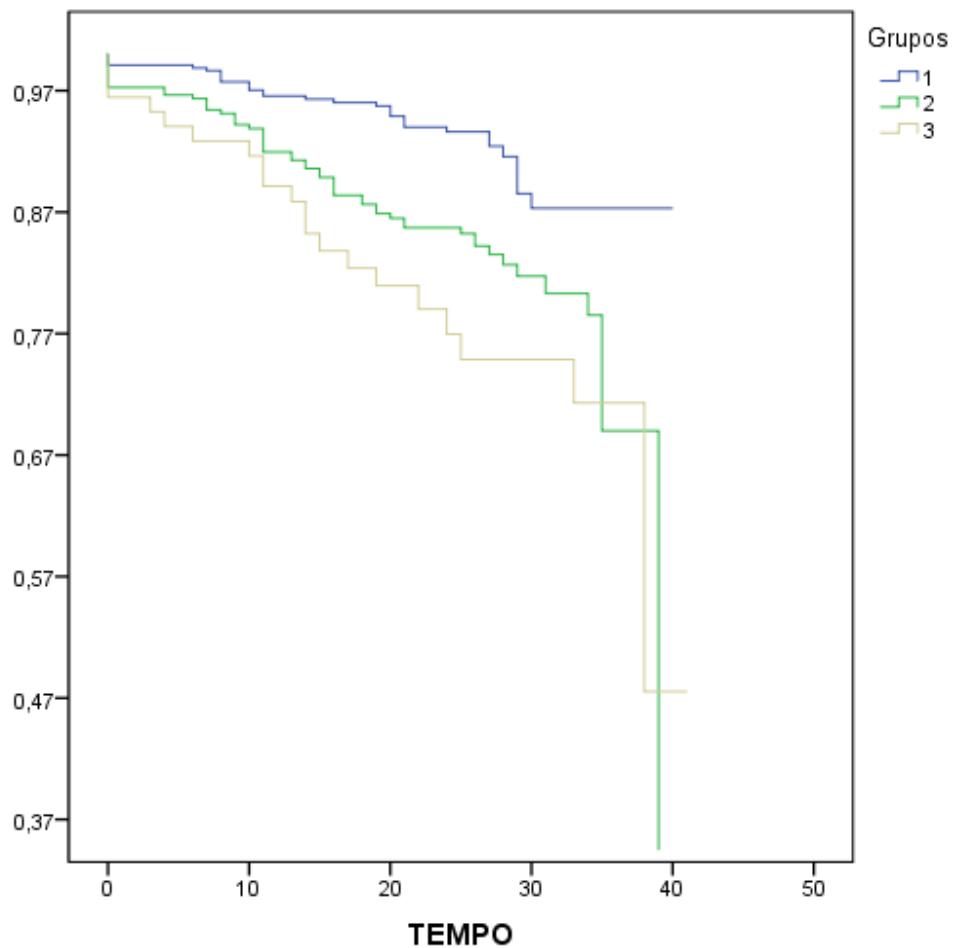
Pode-se observar diferença estatisticamente significante entre os grupos de *clusters* quando avaliados o gênero, a idade e a cor. Os dados de tonometria de aplanação demonstraram diferença estatisticamente significante da VOP ajustada por idade, PAMB e por gênero respectivamente. Houve, também, diferença estatisticamente significante entre os grupos de RCV pela ASCVD *pooled equation estimator*.

Figura 1- Análise de sobrevida entre os tercis de RCV considerando morte por todas as causas



Curva de Kaplan-Meier para 3 grupos até o evento óbito. Log Rank Chi- square 8,83 (V1 e V2 p = 0,114) (V1 e V3 p = 0,002) (V2 e V3 p = 0,132). A análise de sobrevida, considerando morte por todas a causas, demonstrou que os pacientes do maior tercil de risco apresentaram menor sobrevida que os tercis menores (Figura 1). A análise de sobrevida considerando morte por todas as causas, com a associação do RCV e a VOP c-f, demonstrou que os pacientes do grupo 3 apresentaram menor sobrevida que os grupos 1 e 2 (Figura 2).

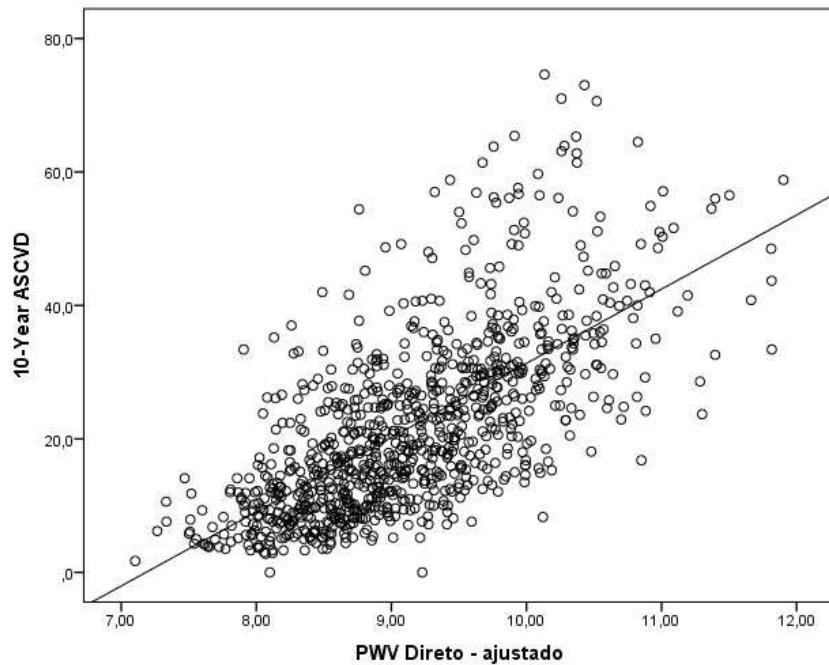
Figura 2 - Análise de sobrevida considerando os *Clusters* de RCV e VOP c-f



Curva de Kaplan-Meier para 3 grupos até ocorrência de morte (log Rank 8,87; p < 0,001)

Para avaliar a associação da VOP c-f com o RCV (ASCVD), realizamos uma correlação, considerando o grupo geral, e os resultados demonstraram que a VOP c-fcorrelacionou-se positivamente com o RCV ($r = 0,74$; $p<0,001$), figura 3)

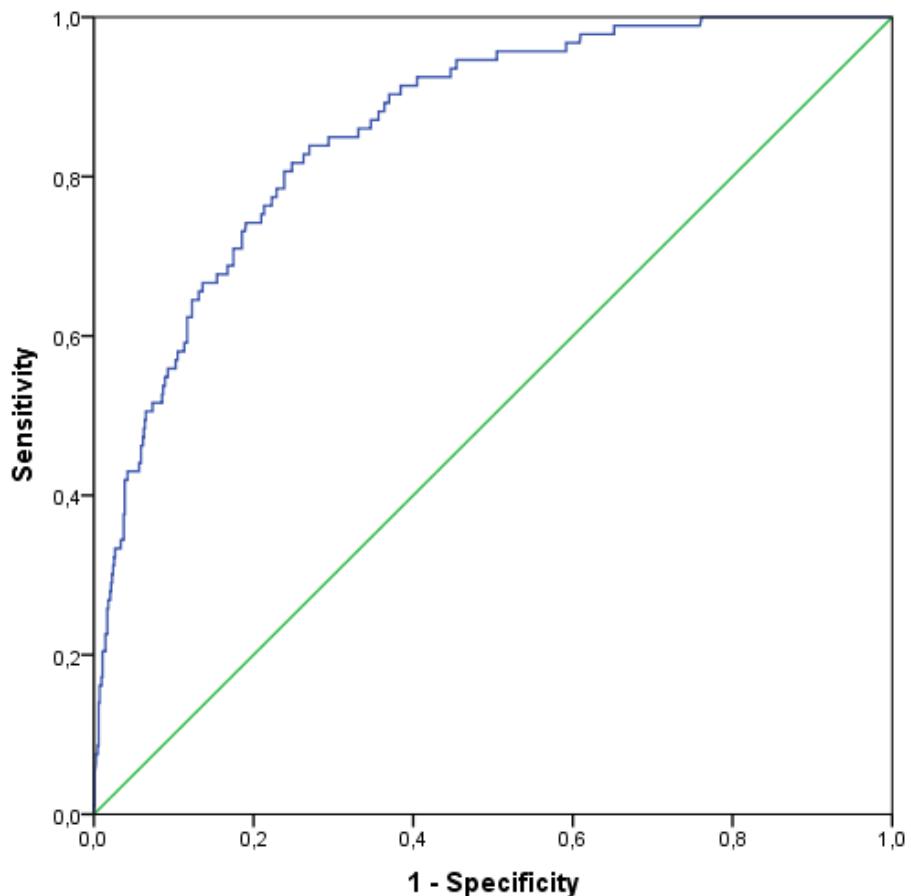
Figura 3 - Associação da VOP c-f e ASCVD no seguimento de 4 anos



Correlação de Spearman entre a VOP c-f e o RCV (ASCVD) em 4 anos de seguimento considerando a amostra de 923 pacientes ($r = 0,74$; $p < 0,001$). A linha de tendência é: $10\text{-Year ASCVD} = -79,84 + 11,12 \text{ VOP c-f - ajustado}$

Foi avaliado o poder de predição da VOP em detectar o risco cardiovascular, e os resultados demonstraram sensibilidade de 77,4% especificidade de 77,3%, no ponto de corte de VOP ajustado de 9,6m/s. A área sob a curva foi 0,86 conforme demonstrado na Figura 4.

Figura 4 - Capacidade da VOP detectar o risco cardiovascular



Quando a VOP c-f ajustada for maior ou igual que 9.6162 (Cut-off) pertence ao grupo de alto risco (grupo 3 da análise de *cluster*). Caso VOP c-f seja menor que 9.6162 (Cut-off) o paciente pertence ao grupo baixo ou médio risco (grupo 1 ou 2 da análise de *cluster*).

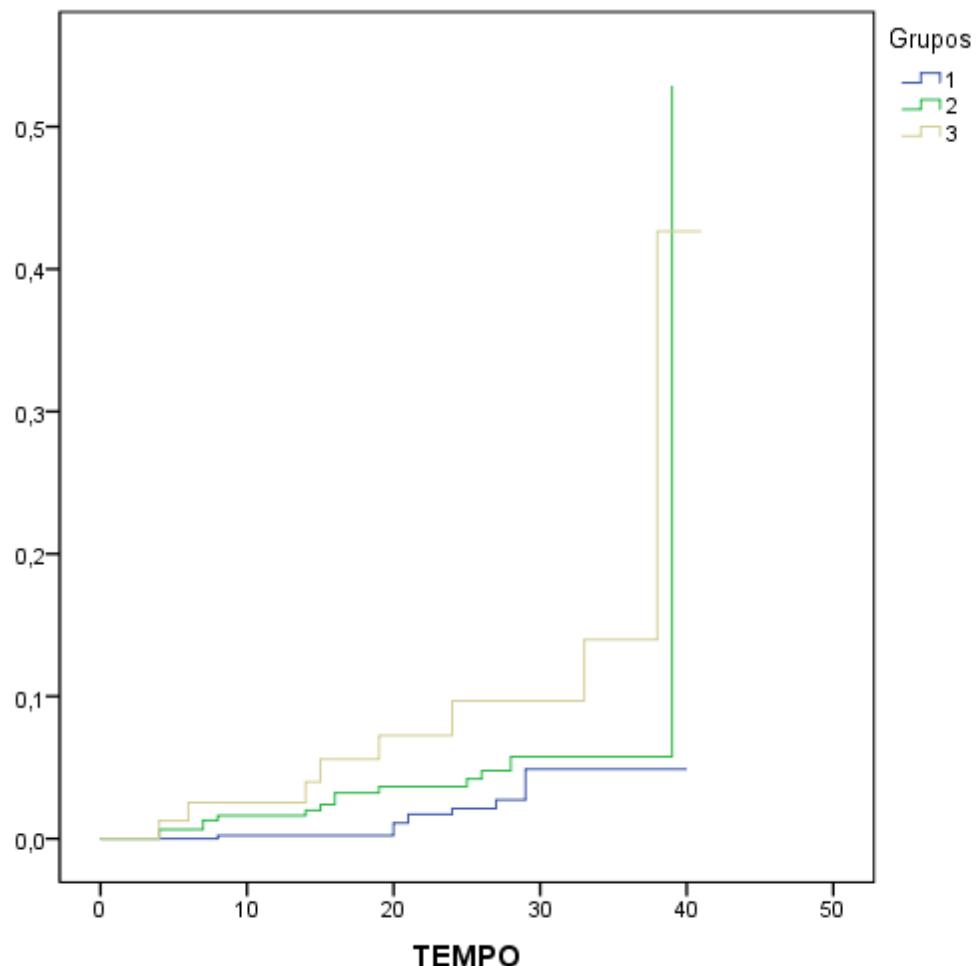
Tabela 4 - Potencial da VOP c-f em modificar o risco cardiovascular

Variáveis	Óbito		Total
	Sim	Não	
Down	452	15	467
Up	332	17	349
	784	32	816
NRI			0,2156

NRI; Net reclassification improvement. A VOPc-f melhorou a estratificação do risco cardiovascular em 21%

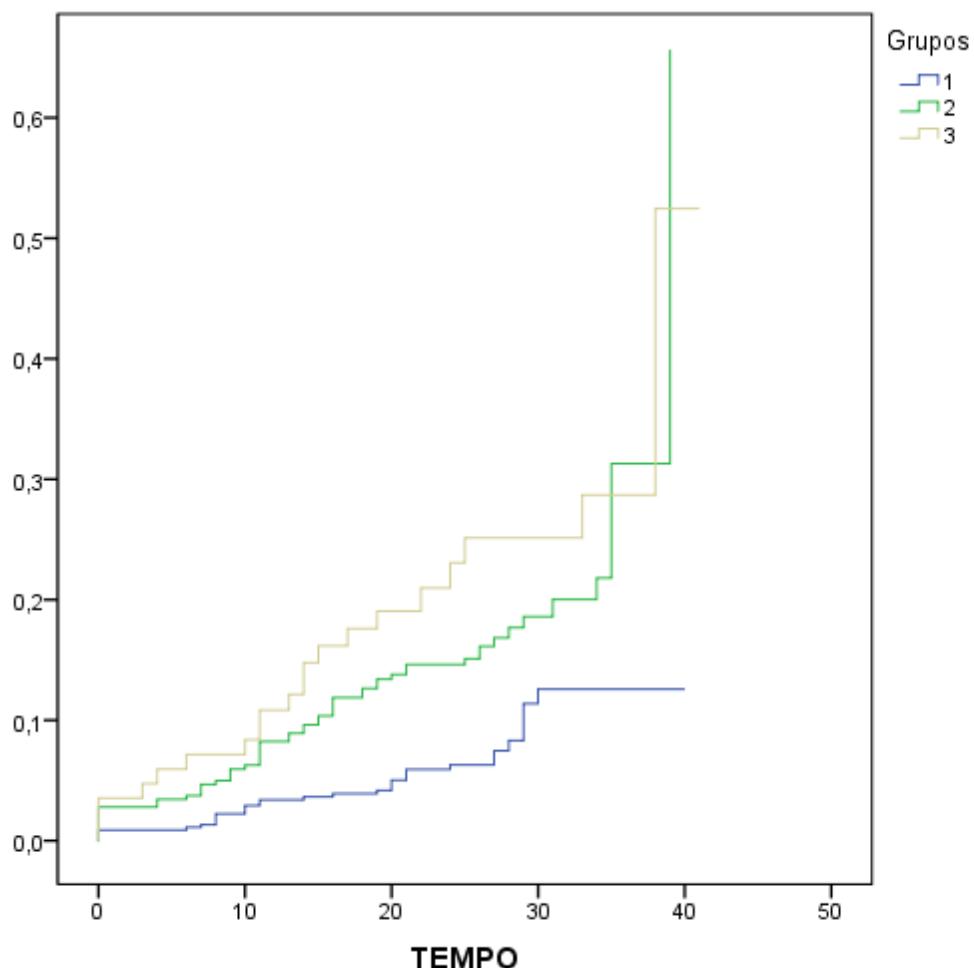
Os resultados do presente estudo também demonstraram que houve diferença estatisticamente significante entre o número de mortes acumulado nos diferentes grupos de tercis de VOP c-f como pode ser observado na Figura 5.

Figura 5 - Probabilidade acumulada para morte por todas as causas entre os diferentes tercis de VOP c-f



Curva de Kaplan-Meier com probabilidade acumulada para 3 grupos até o evento óbito entre os tercis de VOP c-f ($p = 0,002$; log rank 8,87)

Figura 6 - Probabilidade acumulada para morte por todas as causas entre os diferentes tercis de RCV pela ASCVD pela pooled equation *risk estimator*



Curva de Kaplan-Meier com probabilidade acumulada para 3 grupos até o evento óbito entre os tercis de RCV pela ASCVD (log rank 22.648; p < 0,0001)

Discussão

Este estudo demonstrou que a VOP c-f está associada e prediz o RCV em idosos ($r = 0,74$; $p < 0,001$ e $AUC = 0,86$, respectivamente). Quando agrupada ao RCV calculado pela ASCV, observou-se melhoria na predição do RCV em 21% (NRI = 0,21). Esses dados são semelhantes aos de outros autores. Sholomo et al., em estudo meta analítico envolvendo 16 estudos em um total de 17.635 pacientes^[7], demonstraram que a VOP c-f melhorou a predição do RCV em 13% para todos os eventos cardiovasculares. O percentual mais baixo obtido pelos autores pode ser devido à análise de indivíduos em risco intermediário. No entanto,

quando avaliados separadamente o RCV para doença cardiovascular, obtiveram NRI de 24,2%, valores próximos aos obtidos no presente estudo.

Novos biomarcadores podem modificar a estratificação do risco, entretanto, quando tais marcadores são associados a outros modelos, tais como Framingham^[2], parecem não melhorar a predição de RCV. Outros marcadores, tais como a espessura da camada íntima da carótida, têm sido incluídos em algumas diretrizes^[13], entretanto, não são utilizados na prática clínica e continuam controversos^[13].

A associação da VOP c-f com o RCV pode ser demonstrada pela correlação que apresenta que quanto maior a VOP c-f maior o RCV (Figura 3). Corroborando com esses dados, a Tabela 1 mostra que sob o maior tercil de VOP c-f se concentram os maiores riscos e o número de óbitos. Esses achados são, em parte, consistentes com aqueles encontrados por Van Sloten *et al.* (2014) que demonstraram associação da VOP c-f com eventos coronarianos, mas não com todas as causas de morte^[13]. Zhong *et al.* (2018) concluíram que a VOP c-f é um biomarcador associado ao RCV e capaz de identificar populações de alto risco, que poderiam ser beneficiada com os tratamentos específicos^[14].

Ao compararmos as curvas de sobrevida utilizando o RCV isoladamente e quando associados a VOP c-f pela técnica de *cluster*, é possível verificar maior separação entre as curvas obtidas, o que indica melhoria da predição do RCV. O poder de predição da VOP c-f para detectar RCV elevado pode ser demonstrado pela ROC. Valores de VOP c-f maiores que 9,6 m/s foram preditores de riscos mais elevados (Figura 5)

Embora informações da VOP c-f sejam úteis na predição do RCV, é necessário o ajustamento para alguns fatores de confusão, como idade, gênero e pressão arterial, que foram realizados no presente trabalho^[23,24]. A rigidez arterial central tem sido avaliada em outros coortes no Brasil, entretanto o presente estudo foi o primeiro a avaliar associação da VOP c-f com RCV e óbitos^[9,10,25]. A limitação do presente estudo é inerente ao cálculo do RCV pela calculadora ASCVD que exclui os octagenários e dos marcadores sanguíneos, o que também não afetou a análise, pois só foram avaliados os pacientes que estavam dentro do espectro da calculadora. Limitações relacionadas à padronização da calculadora ASCVD que foi desenhada para calcular o risco de populações americanas que podem apresentar um comportamento diferente para as doenças cardiovasculares. Não foi possível a identificação dos eventos cardiovasculares como IAM e AVC que aqueles que evoluíram para o óbito.

Conclusão

Este foi o primeiro trabalho brasileiro que avaliou a associação do RCV com a VOP c-f em idoso. Os resultados do EVOPIU podem ser replicados a outras populações de alto risco cardiovascular que poderiam beneficiar-se da implementação da VOP c-f como preditora do risco e de morte cardiovascular em idosos. Os dados do EVOPIU poderiam corroborar na prevenção e tratamento da DAC por detectar pacientes com maior rigidez vascular e permitir intervenções precoces.

Assim, pode-se concluir que existe associação positiva entre a VOP c-f e o risco cardiovascular pela ASCVD. A VOP c-f é uma ferramenta para melhorar a acurácia da ASCVD, permitindo uso de intervenções mais precoces e precisas, seja medicamentosa ou comportamental. A medida da VOP c-f poderia complementar o estimador de risco ASCVD para idosos.

REFERÊNCIAS

- 1- Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G.; *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 987-1003.
- 2- Connie WT, Ramachandran SV. Cohort Profile: The Framingham Heart Study (FHS): overview of milestones in cardiovascular epidemiology. *International Journal of Epidemiology*. 2015; 1800–1813. doi: 10.1093/ije/dyv337
- 3- Goff Jr. DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Sean C, Ralph B, D'Agostino RB.; *et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129: S49–S73. doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98

- 4- Siontis GC, Tzoulaki I, Siontis DK, Ioannidis JP. Comparison of established risk prediction models for cardiovascular disease: systematic review, *BMJ*. 2012; 344: 3318.doi: 10.1136/bmj.e3318.
- 5- Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. 54: 1209-1227
- 6- Biomarkers Definitions Working G, Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 69: 89-95.
- 7- Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ.;*et al.* Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 636-646.
- 8- Currie G, Delles C. Healthy vascular aging. *Hypertension*. 2017; 70:229-231
- 9- Mendonça GS, Souza DF, Alvarenga ACCB, Oliveira CIP, Freitas EGB, Lacerda GN.; *et al.* Arterial stiffness in elderly patients with normotension and hypertension in Brazil. *J Clin Hypertens (Greenwich)*.2018; 20: 1285-1293.doi: 10.1111/jch.13358. Epub 2018 Jul 24
- 10- Freitas EGB, Souza DF, Ferreira-Filho S. Probability of At Least One High Arterial Blood Pressure Measurement in Elderly Patients with Healthy Vascular Aging in Two Years of Follow-Up. *Kidney Blood Press Research*.2018; 43:1765-1771.
<https://doi.org/10.1159/000495634>
- 11- Mislav Vrsalovic. Arterial stiffness: A helpful guide to prognosis and therapy in populations with a high baseline cardiovascular risk. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018; 20: 1294-1295. doi: 10.1111/jch.13362

- 12- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 1318-1327.doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061
- 13- Van STT, Schram MT, Van den Hurk K, Dekker JM, Nijpels G, Henry RM, Stehouwer CD. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63:1739-1749.doi:10.1016/j.jacc.2013.12.041. Epub 2014 Feb 26
- 14- Zhong Q, Hu MJ, Cui YJ, Liang L, Zhou MM, Yang YW, Huang F. Carotid-femoral pulse wave velocity in the prediction of cardiovascular events and mortality: a n updated systematic review and meta-analysis. *Angiology.* 2018; 69:617-629.doi: 10.1177/0003319717742544. Epub 2017 Nov 26.
- 15- Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. BraunwaldTratado de Doenças Cardiovasculares. 9.ed., Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2013; p. 1857.
- 16- Ding FH, LI Y, Zhang RY, Hang Q, Wang JG. Comparison of the sphygmocor and omron devices in the estimation of pressure amplification against the invasive catheter measurement. *Journal Hypertension.* 2013; 31: 86-93.doi: 10.1097/HJH.0b013e32835a8eca
- 17- Johnson RA, Wichern DW. Applied multivariate statistical analysis. Prentice Hall, New Jersey, 6th edition, 2007
- 18- Rencher AC; Christensen WF. Methods of multivariate analysis. Wiley, New Jersey, 3th edition, 2012
- 19- Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Li Y, Dolan E.; *et al.* Ambulatory arterial stiffness index predicts stroke in a general population. *J Hypertens.* 2006; 24:2247–53. doi: 10.1097/01.hjh.0000249703.57478.78

- 20- Zheng X, Jin C, Liu Y, Zhang J, Zhu Y, Kan S.; *et al.* Arterial stiffness as a predictor of clinical hypertension. *J Clin Hypertens, (Greenwich)*. 2015; 17: 582-592. doi: 10.1111/jch.12556. Epub 2015 Apr 27
- 21- Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, Wright JG, Muller DC, Fleg JL.; *et al.* Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:1377–83. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.065
- 22- Kim HL, Kim SH. Pulse wave velocity in atherosclerosis. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2019; 6, 41. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00041>. doi:10.3389/fcvm.2019.00041,2019
- 23- Groenewegen KA, den Ruijter HM, Pasterkamp G, Polak JF, Bots ML, Peters SAE. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: a systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 23: 264-74.
<https://doi.org/10.1177/2047487314566999>.
- 24- Van Borte LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T.;*et al.* Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid–femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012; 30: 445.doi: 10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
- 25- Baldo MP, Cunha RS, Molina MDCB, Chór D, Griep RH, Duncan BB. ; *et al.* Carotid-femoral pulse wave velocity in a healthy adult sample: The ELSA-Brasil study. *Int J Cardiol*. 2018;15, 251: 90-95. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.075. Epub 2017 Oct 22.

ANEXO E - PUBLICAÇÕES INTERNACIONAIS

Título	Área
ESTUDO DA VELOCIDADE DE ONDA DE PULSO EM IDOSOS DE UBERLÂNDIA. ANÁLISE DE SOBREVIDA EM 4 ANOS DE SEGUIMENTO.	Hipertensão
Introdução	Instituições
A velocidade de onda de pulso (VOP) é uma medida não invasiva, considerada padrão ouro na avaliação da rigidez arterial. Apesar de poucos estudos para estabelecer critérios de normalidade, velocidades elevadas são consideradas como preditores de lesões subclínicas em órgãos alvos. A avaliação do risco cardiovascular de fórmulas tradicionais, não utiliza os valores da VOP em seus cálculos. O objetivo do presente trabalho foi o de verificar se existe associação do risco cardiovascular com a velocidade de onda de pulso arterial em idosos, no seguimento de 4 anos.	Universidade Federal de Uberlândia - Minas Gerais - Brasil
Material e Método	Autores
Foram estudados 1.192 pacientes com idade ≥ 60 anos, portadores ou não de hipertensão arterial, diabetes, tabagismo. Para a análise, inicialmente os indivíduos foram separados pela técnica de cluster e agrupados de acordo com o risco cardiovascular pela calculadora ASCVD, American College, 2012 e VOP e separados em 3 grupos. Os valores das pressões centrais, VOP e Aix foram obtidos através da tonometria de apinação, utilizando o aparelho SphygmoCor® XCEL (AtCor Medical, Sydney, Au), que avalia a VOP no trecho carotídeo-femoral (VOPcf). A análise de sobrevida para os 3 grupos foram verificadas através das curvas de Kaplan Meier. As médias dos valores de VOPcf foram comparadas intra e inter grupo pela ANOVA/Friedman, dependendo da distribuição das variáveis.	Denis Fabiano Souza, Ercilhana Freitas, Sebastião Rodrigues Ferreira-Filho
Resultados	
A VOPcf foi significativamente elevada no grupo de indivíduos com maior risco cardiovascular em comparação com os grupos menores ($8,7 \pm 0,59$ m/s versus $10,1 \pm 0,73$ m/s; $p < 0,001$). A análise de sobrevida demonstrou que o risco cardiovascular foi preditor independente de morte e de eventos maiores ($\log rank 8,83 p < 0,001$). Houve associação de elevações da VOPcf com o risco ($r^2: 0,74 p < 0,001$) porém a VOPcf isoladamente não foi preditora de eventos isolados ou combinados.	
Discussão e Conclusões	
O risco cardiovascular calculado para 10 anos já detectou morte e eventos maiores em 4 anos. A VOPcf se correlacionou com o risco, mas, sozinha não foi preditora de morte e eventos maiores em idosos.	
Palavras Chave	
risco cardiovascular, sobrevida, idosos, velocidade de onda de pulso.	

OR: 5522

Influência da velocidade de onda de pulso e do índice de aumento nos valores da pressao arterial sistêmica em idosos

Autores: Peres C I O, Souza D F, Brunelli A C A, Freitas E G B, Mendonça G S, Peixoto A J, Ferreira-Filho S R

Instituições: Universidade Federal de Uberlândia – Uberlândia – Minas Gerais – Brasil, Yale University – Estados Unidos

Introdução: A velocidade da onda de pulso carótido femural (VOPc-f) e o Índice de aumento (Aix75), são marcadores da rigidez da parede vascular e considerados fatores de risco cardiovascular. **Objetivo:** Analisar a influência da VOPc-f e AIX75 sobre a pressao arterial sistêmica (PAS) em idosos. **Material e Método:** Foram incluídos 1192 pacientes idosos ($69,3 \pm 7,0$ anos), sendo 721 mulheres e 471 homens, recrutados em 9 unidades de saúde em Uberlândia, MG. Inicialmente foram definidos valores de pressao arterial, divididos em faixas crescentes de 10mmHg, para as pressões sistólicas (PS), diastólicas (PD) e de pulso (PP). Os pacientes foram distribuídos de acordo com seus valores de pressao braquial (b) e posteriormente redistribuídos segundo seus níveis de pressao central (c). Os valores médios da VOPc-f e do Índice de aumento (AIX75) foram calculados de acordo com as duas distribuições acima. Para medidas da VOPc-f e do AIX75 foi utilizado (SphygmoCor® XCEL, modelo EM4C/AtCor Medical, Sydney, Au). Análises uni e multivariadas foram feitas para verificar os fatores associados aos níveis pressóricos sistêmicos. **Resultados:** Verificou-se um aumento dos valores médios da VOPc-f e Aix75 a cada aumento de 10 mmHg da PAS, tanto na distribuição baseada nos valores pressóricos braquiais quanto nos centrais. Da PSb < 110mmHg para valores maiores que 160mmHg, a VOP aumentou de $7,5 \pm 1,7$ para $10,3 \pm 2,5$ m/s ($p < 0,001$) e pelos valores centrais, a PSc variou de $(7,8 \pm 2,0$ m/s para $11,0 \pm 2,5$ m/s; $p < 0,001$). Aumentos significantes também foram observados na VOPc-f quando pacientes eram distribuídos segundo PDb e PDc. Em relação à PPb, os valores da VOPc-f aumentaram de $8,0 \pm 1,6$ m/s para $10,3 \pm 2,5$ m/s ($p < 0,001$) enquanto a PPC foi de $8,6 \pm 2,0$ m/s para $10,4 \pm 2,2$ m/s; $p < 0,001$. Após ajuste pelos potenciais confundidores em modelos de regressão múltipla, a VOP foi positivamente e fortemente associado à PSb ($\beta = 2,794$; $p < 0,001$), PSc ($\beta = 3,263$; $p < 0,001$), PDb ($\beta = 1,018$; $p < 0,001$), PDc ($\beta = 1,432$; $p < 0,001$), PPb ($\beta = 1,832$; $p < 0,001$) e PPC ($\beta = 1,808$; $p < 0,001$). Aix foi positivamente associado a PSc ($\beta = 0,218$; $p < 0,001$), PPB ($\beta = 0,123$; $p < 0,001$) e PPC ($\beta = 0,315$; $p < 0,001$). Por outro lado, observou-se associação negativa entre Aix e PDb ($\beta = -0,050$; $p = 0,027$) e PDc ($\beta = -0,104$; $p < 0,001$). **Discussão e Conclusões:** As pressões sistêmicas braquiais e centrais são influenciadas pela velocidade da onda de pulso arterial e rigidez vascular.

OR: 5518

Associação dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais e da hipertensão arterial central com a velocidade de onda de pulso e índice de aumento aórtico em idosos

Autores: Brunelli A C A, Souza D F, Mendonça G S, Peres C I O, Freitas E G B, Peixoto A J, Ferreira-Filho S R

Instituições: Universidade Federal de Uberlândia – Uberlândia – Minas Gerais – Brasil, Yale University – Estados Unidos

Introdução: A rigidez arterial é o resultado de desordens funcionais e estruturais da parede arterial que agrava os danos em órgãos-alvo e aumentando o risco cardiovascular (RCV). A determinação da velocidade de onda de pulso carótida-femoral (VOPcf) e o índice de aumento (Aix) observado na onda de pulso são aceitos como representantes da rigidez arterial. Objetivo: verificar a associação dos fatores de risco cardiovasculares (RCV) tradicionais e da hipertensão arterial central (HAc) com a VOPcf e Aix em idosos. **Material e Método:** Foram estudados 1.192 pacientes com idade 60 anos, grupo total (T), portadores ou não de hipertensão arterial, diabetes e hiperlipidemias, com ou sem história de tabagismo. Os pacientes foram separados em dois subgrupos: tratados (ST) e não tratados (SNT) para as comorbidades acima. Posteriormente, agrupados quanto à presença ou não dos fatores de RCV tradicionais e HAc. Os valores das pressões centrais, VOPcf e Aix foram obtidos através da tonometria de aplanação, utilizando o aparelho SphygmoCor® XCEL (AtCor Medical, Sydney, AU). Para comparações das médias foram aplicados os testes de *t student* ou qui-quadrado de Pearson, e para associações, abordagens analíticas por regressões logísticas, análises univariadas e multivariáveis para o grupo T, ST e SNT, considerando os fatores de RCV como variáveis tanto dicotômicas quanto contínuas. **Resultados:** A VOPcf foi significativamente elevada em indivíduos com hipertensão arterial braquial ($9.3 \pm 2.22 \text{ m/s}$ versus $8.6 \pm 2.19 \text{ m/s}$), HAc ($10.0 \pm 2.25 \text{ m/s}$ versus $8.7 \pm 2.05 \text{ m/s}$) e diabetes ($9.5 \pm 2.29 \text{ m/s}$ versus $9.1 \pm 2.18 \text{ m/s}$), enquanto o Aix 75% na presença de HAc ($34.9 \pm 14.44\%$ versus $32.0 \pm 15.05\%$). O tabagismo e a hipercolesterolemia pareceram não influenciar a VOPcf nem o Aix 75%. Em análises multivariadas, idade ($\beta = 0.10$), diabetes ($\beta = 0.39$) e HAc ($\beta = 1.24$) permaneceram associados com a VOPcf, e associadas ao Aix 75%: a HAc ($\beta = 2.02$) e a idade ($\beta = 0.15$). **Discussão e Conclusões:** Os fatores de risco cardiovasculares tais como a idade e a pressão arterial periférica e central influenciam a VOPcf e Aix. O tabagismo e a hiperlipidemia não se associaram à VOPcf e Aix 75% em idosos, demonstrando que após o envelhecimento da parede vascular, tais fatores de risco podem não ser mais os principais responsáveis pelo espessamento vascular.(FAPEMIG).

Palavras Chave: Velocidade de Onda de Pulso Fatores de risco cardiovascular Idosos.

OR: 5502

Estudo da velocidade de onda de pulso e das pressões central e periférica em idosos, em área urbana no Brasil: resultados iniciais

Autores: Mendonça G S, Souza D F, Brunelli A C A, Peres C I O, Freitas E G B, Peixoto A J, Ferreira-Filho S R

Instituições: Universidade Federal de Uberlândia – Uberlândia – Minas Gerais – Brasil, Yale University – Estados Unidos

Introdução: Os valores de referência da Velocidade de Onda de Pulso arterial (VOP), incremento na amplitude da onda (AP) e Índice de aumento (Aix75) provêm de registros internacionais. Existem poucos estudos que avaliam a população brasileira em idosos com diferentes níveis pressóricos. Objetivo: Estabelecer, para um coorte de indivíduos idosos, os valores médios da VOP, AP e Aix75 para normotensos (NT), hipertensos controlados (HTC).

Material e Método: A análise atual é a avaliação transversal da visita inicial (V1) do projeto EVOPIU – Estudo da Pressão Arterial Central e da Velocidade da Onda de Pulso de Idosos em Uberlândia, MG, Brasil, que objetiva determinar a prevalência de eventos cardiovasculares segundo as características de onda de pulso e pressões centrais em idosos. O EVOPIU é um estudo observacional, com seguimento de 4 anos com 1192 idosos (≥ 60 anos). Em V1 foram avaliados: Pressões arteriais braquial e central (mmHg); Incremento na Amplitude da onda de pulso (AP), em mmHg; Índice de Aumentação (Aix75) em % e a VOP no trecho carótido-femoral (VOPc-f) em m/s.

Utilizamos tonometria de aplanação (SphygmoCor® XCEL, modelo EM4C/AtCor Medical, Sydney, Au) e para as pressões arteriais sistêmicas braquiais (PASb) definiram os três grupos de pacientes: NT com PASb $\leq 140/90$ mmHg ($n = 239$); HTC com PASb $\leq 140/90$ mmHg, porém em uso de medicações anti-hipertensivas ($n = 415$) e HT com PASb $\geq 140/90$ mmHg ($n = 536$). **Resultados:** A idade média dos participantes foi de 69.2(7.0) anos, onde 60% do sexo feminino. No grupo geral, os valores encontrados foram: VOPc-f: 9.2(2.2) m/s; AP: 17.4(11.1) mmHg; Aix75: 33.3(14.4)%. Para os subgrupos a VOPc-f foi de 8.6(2.2) (NT); 8.72.0 (HTC) e 9.8(2.2)* (HT) m/s (*: $p < 0.005$), AP 14.1(8.3) (NT), 16.1(10.3)(HTC), 19.8(12.1)* (HT) mmHg (*: $p < 0.005$) e Aix75 32.4(13.7) (NT), 33.3(14.8) (HTC), 33.8(14.5) (HT) % ($p > 0.05$). Também foram separados por gênero e classificados por níveis pressóricos. **Discussão e Conclusões:** É o primeiro estudo brasileiro que avalia as condições da parede vascular arterial de idosos classificados de acordo com a pressão arterial. Apresenta várias particularidades quando comparados com dados internacionais e demonstra diferentes aspectos das condições vasculares em idosos com e sem tratamento anti-hipertensivo. Os valores demonstrados podem estabelecer um padrão para terapêutica e diagnóstico em idosos hipertensos (FAPEMIG).

Probability of At Least One High Arterial Blood Pressure Measurement in Elderly Patients with Healthy Vascular Aging in Two Years of Follow-Up

Ercilhana G B Freitas^a Denis F Souza^a Sebastião R Ferreira-Filho^a

^aFederal University of Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

Key Words

Elderly • Vascular health • Prehypertension • Blood pressure

Abstract

Background/Aims: Elderly patients with normal systemic arterial blood pressure associated with femoral carotid pulse velocity (cf-PWV) less than 7.6 m/s and without associated comorbidities are considered to have good vascular health. The aim of the current study was to verify the probability that elderly patients with good vascular health have at least one blood pressure measurement above the different thresholds for systolic blood pressure (120, 130 and 140 mmHg) during two years of follow-up. **Methods:** We selected 72 normotensive patients (<140/90 mmHg) without comorbidities and divided them into group A, with cf-PWV < 7.6 m/s (n = 27; 65 ± 4 years), and group B, with cf-PWV ≥ 7.6 m/s (n = 45; 66 ± 8 years). These patients were followed for two years and were observed in 3 outpatient visits (0, 12 and 24 months). At each visit, the brachial pressures were indirectly measured in triplicate, and applanation tonometry was performed. **Results:** When group A and group B were compared, the odds ratio (OR) of having a systolic pressure measurement ≥ 140 mmHg in two years of follow-up was 0.22 (P < 0.0001); ≥ 130 mmHg, the OR was 0.49 (P < 0.0007), and ≥ 120 mmHg, the OR was 0.54 (P < 0.001). Group A and group B showed increased values of cf-PWV during the two years of follow-up (P < 0.05). Changes in the average systolic brachial pressure were not significant during the two years in groups A or B. **Conclusion:** Vascular health in elderly individuals seems to protect against occasional elevations in systemic arterial pressure.

© 2018 The Author(s)
Published by S. Karger AG, Basel

Received: 15 November 2017 | Revised: 4 May 2018 | Accepted: 21 May 2018
DOI: 10.1111/jch.13358

ORIGINAL PAPER

WILEY

Arterial stiffness in elderly patients with normotension and hypertension in Brazil

Guilherme Silva de Mendonça RN¹ | Denis Fabiano de Souza RN¹ | Ana Cláudia de Alvarenga Cunha Brunelli RN¹ | Cristina Ila de Oliveira Peres RN¹ | Ercilhana Gonçalves Batista Freitas RN¹ | Gabriela Nolasco Lacerda RN¹ | Michelle Caixeta Dorneles RN¹ | Aldo José Peixoto MD² | Sebastião Rodrigues Ferreira-Filho MD¹ 

¹Federal University of Uberlândia
Uberlândia, Minas Gerais State, Brazil

²Section of Nephrology, Yale University
School of Medicine, New Haven,
Connecticut

Correspondence: Sebastião R. Ferreira-Filho, Federal University of Uberlândia, Minas Gerais State, Brazil (sebahferreira@gmail.com).

Funding information
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, Brazil (FAPEMIG).

Data on arterial stiffness in older populations, according to blood pressure (BP) levels, are scarce in Brazil. The objective of this study was to establish reference values for core measures of arterial stiffness, including carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) and aortic augmentation index (Aix), in a cohort of older individuals with normotension (NT) and hypertension. Cross-sectional analysis was performed with applanation tonometry data from 1192 patients aged 60 years or older. The authors classified patients according to their BP levels as having NT, controlled hypertension (CH), and uncontrolled hypertension (UH). The cf-PWV values were 9.11 ± 0.16 m/s (NT), 9.12 ± 0.18 m/s (CH), and 9.42 ± 2.2 m/s (UH) ($P < 0.005$: UH vs NT and CH). The Aix was 33.3% for the entire cohort and similar across all groups. The cf-PWV increased with age but reached a ceiling at 75 years. Compared with men, women had a higher Aix but similar cf-PWV levels. In conclusion, the markers of arterial stiffness were similar among individuals with NT/CH and higher among individuals with UH.