



VERA REGINA BELLINAZZI

**O PAPEL DO DIÂMETRO E DA VELOCIDADE
DE FLUXO CAROTÍDEOS NA PREDIÇÃO DE
RISCO CARDIOVASCULAR EM HIPERTENSOS**

***“THE ROLE OF CAROTID DIAMETER AND FLOW VELOCITY
IN THE PREDICTION OF CARDIOVASCULAR RISK IN
HYPERTENSIVE SUBJECTS”***

CAMPINAS

2014



Universidade Estadual de Campinas

Faculdade de Ciências Médicas

VERA REGINA BELLINAZZI

**O PAPEL DO DIÂMETRO E DA VELOCIDADE DE
FLUXO CAROTÍDEOS NA PREDIÇÃO DE RISCO
CARDIOVASCULAR EM HIPERTENSOS**

***“THE ROLE OF CAROTID DIAMETER AND FLOW VELOCITY
IN THE PREDICTION OF CARDIOVASCULAR RISK IN
HYPERTENSIVE SUBJECTS”***

Orientador: Prof. Dr. Andrei Carvalho Sposito

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP para obtenção de título de *Doutora em Clínica Médica* na área de concentração Clínica Médica.

Doctoral Thesis presented to the Internal Medicine Postgraduate Program of the Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas, for obtainment of the *Ph.D. degree in Internal Medicine*, specialization in Internal Medicine

Este exemplar corresponde à versão final da tese defendida por **VERA REGINA BELLINAZZI**, e orientada pelo **PROF. DR. ANDREI CARVALHO SPOSITO**

Assinatura do Orientador

**CAMPINAS
2014**

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Bellinazzi, Vera Regina, 1972-
B417p O papel do diâmetro e da velocidade de fluxo carotídeos na predição de risco cardiovascular em hipertensos / Vera Regina Bellinazzi. –
Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Andrei Carvalho Sposito.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hipertensão. 2. Sistema cardiovascular - Fatores de risco. 3. Ultrassom.
4. Artéria carótida. I. Sposito, Andrei Carvalho. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: The role of carotid diameter and flow velocity in the prediction of cardiovascular risk in hypertensive subjects

Palavras-chave em inglês:

Hypertension

Cardiovascular system, Risk factors

Ultrasound

Carotid artery

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutora em Clínica Médica

Banca examinadora:

Andrei Carvalho Sposito [Orientador]

Leonardo Antônio Mamede Zornoff

Alexandre Da Costa Pereira

Sarah Monte Alegre

Daniela Miti Lemos Tsukumo

Data de defesa: 20-02-2014

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

VERA REGINA BELLINAZZI

ORIENTADOR: PROF. DR. ANDREI CARVALHO SPOSITO

MEMBROS:

1. PROF. DR. ANDREI CARVALHO SPOSITO



2. PROF. DR. LEONARDO ANTONIO MAMEDE ZORNOFF



3. PROF. DR. ALEXANDRE DA COSTA PEREIRA



4. PROF. DR. SARAH MONTE ALEGRE



5. PROF. DR. DANIELA MITI LEMOS TSUKUMO



Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 20 de fevereiro de 2014

Dedico este trabalho ...

A todos os pacientes incluídos neste estudo

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Andrei Carvalho Sposito pelos ensinamentos, pela orientação segura, e pelo exemplo científico.

Agradeço a todos pacientes do ambulatório de hipertensão por permitirem a realização deste estudo.

Agradeço aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico por terem me ajudado inúmeras vezes com os prontuários.

Agradeço ao colega José Alexandre Addêo Cipolli pela realização dos exames ultrassonográficos.

Agradeço ao colega José Alexandre Pio Magalhães pela companhia no ambulatório, por me ajudar nas questões logísticas e pelo frequente estímulo.

Agradeço ao Wilson, pelo companheirismo e amor em todos estes anos.

“O conhecimento serve para encantar as pessoas.

Não para humilhá-las.”

Mário Sérgio Cortella

RESUMO

O ultrassom da artéria carótida tem sido proposto como uma maneira de melhorar a predição de eventos cardiovasculares (CV). Apesar da espessura íntima-média (EIM) carotídea ter sido extensivamente associada a eventos CV, o acréscimo desta medida a algoritmos de predição de risco resultou em pouco ou nenhum ganho adicional à predição de risco. A proposta deste estudo foi comparar a performance da EIM, diâmetro sistólico (DS), velocidade de fluxo sistólico (VFS) e a razão VFS/DS carotídeos como preditores de eventos CV maiores em uma amostra de indivíduos hipertensos. Uma coorte de 403 pacientes hipertensos (idade média 59.2 ± 12.4 anos; 42% homens) foi acompanhada por uma mediana de 1260 (714) dias, e 27 indivíduos sofreram eventos CV maiores. No início do seguimento, os participantes realizaram avaliação clínica, laboratorial, ecocardiográfica e ultrassonográfica de carótida. Os indivíduos com baixa (<mediana) VFS e alto (>mediana) DS apresentaram um pior desfecho clínico quando comparados com aqueles com baixa VFS ou alto DS isoladamente, o que sugere um efeito aditivo destas duas variáveis. A curva atuarial do tempo para o evento CV maior demonstrou pior desfecho para indivíduos com baixo índice VFS/DS comparado com aqueles com alto VFS/DS ($p < 0.001$). Na análise de regressão de Cox ajustada para EIM carotídea e alto risco CV definido clinicamente, baixo índice VFS/DS manteve-se significativamente associado a eventos CV maiores ($\text{Exp(B)}[95\% \text{CI}] = 3.69[1.37-9.96]$; $p = 0.01$). Além disso, as áreas sobre a curva ROC foram para alto risco CV (0.612; $p = 0.051$), alta EIM (0.601; $p = 0.009$) e baixo índice VFS/DS (0.669; $p = 0.003$) usando eventos CV maiores como desfecho binário. Enfim, concluímos que baixo índice VFS/DS está associado a pior desfecho CV em

pacientes hipertensos independente de modelos de predição de risco CV e da EIM carotídea.



ABSTRACT

Carotid artery ultrasound examination has been proposed as a way to improve cardiovascular (CV) events prediction. Although carotid intima-media thickness (IMT) has been extensively associated with CV events, modest or even no improvements in prediction were gained by adding this parameter to prediction models. The aim of this study was to compare the performance of common carotid IMT, diameter (AD), flow velocity (FV) and FV/AD ratio as predictors of major CV events (MACE) in a sample of hypertensive subjects. A cohort of 403 hypertensive patients (mean age, 59.2 ± 12.4 years; 42% men) was followed-up for a median of 1260(714) days, and 27 subjects suffered MACE. At baseline, participants were evaluated by clinical, laboratory, echocardiographic and carotid ultrasound analysis. Patients with low (<median) FV and high (>median) AD presented the worse clinical outcome as compared with those with isolated low FV or high AD suggesting an additive effect of these two variables. Actuarial analysis of time to MACE demonstrated worse outcome for individuals with low FV/AD ratio compared to those with high FV/AD ratio ($p < 0.001$). In Cox-regression analyses adjusted for carotid IMT and clinically-defined high CV risk, low FV/AD ratio remained significantly associated with MACE ($\text{Exp(B)}[95\%CI]=3.69[1.37-9.96]$; $p=0.01$). Furthermore, the areas under the receiver-operating curves (C-statistics) were for clinically defined high-risk (0.612; $p=0.051$), high IMT (0.601; $p=0.009$) and low FV/AD ratio (0.669; $p=0.003$) using MACE as a binary outcome. In conclusion, low FV/AD ratio is associated with a poor outcome in hypertensive patients independent of CV prediction models and carotid IMT.

LISTA DE ABREVIATURAS

ASSIGN-	Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment
CV-	Cardiovascular
CVs-	Cardiovasculares
DS-	Diâmetro sistólico
EIM-	Espessura íntima-média
HAS-	Hipertensão arterial sistêmica
PROCAM-	Prospective Cardiovascular Münster Study
VFS-	Velocidade de fluxo sistólico
VFS/DS-	Razão entre velocidade de fluxo sistólico e diâmetro sistólico

LISTA DE TABELAS

		Pág.
Tabela 1-	Características dos pacientes estudados em toda a amostra e estratificados pela mediana da razão VFS/DS carotídea.....	50
Tabela 2-	Regressão de Cox para a incidência de eventos CVs maiores.....	52
Tabela Suplementar 1-	Características dos pacientes estudados estratificados pela mediana da VFS carotídeo.....	56
Tabela Suplementar 2-	Características dos pacientes estudados estratificados pela mediana do DS carotídeo.....	58
Tabela Suplementar 3-	Características dos pacientes estudados que tiveram ou não eventos CVs maiores.....	60

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1- Curva atuarial de sobrevida livre de eventos CVs maiores de acordo com valores medianos de VFS e DS carotídeos.....	54
Figura 2- Curvas ROC utilizando eventos CVs maiores como desfecho binário.....	55
Figura Suplementar 1- Curva atuarial de sobrevida livre de eventos CVs maiores de acordo com valores medianos da razão VFS/DS carotídea.....	62

	Pág.
RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	xii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiv
LISTA DE TABELAS.....	xv
LISTA DE FIGURAS.....	xvi
I. INTRODUÇÃO GERAL.....	18
1.1. Hipertensão arterial e risco cardiovascular.....	19
1.2. Escores de risco cardiovascular.....	20
1.3. O Ultrassom de carótidas.....	23
1.4. Espessura íntima média carotídea.....	24
1.5. Diâmetro carotídeo.....	25
1.6. Velocidade de fluxo carotídeo.....	26
1.7. Índice de resistividade carotídeo.....	27
1.8. Justificativa.....	28
II. OBJETIVOS.....	30
III. MÉTODOS E RESULTADOS GERAIS.....	32
IV. DISCUSSÃO GERAL.....	63
V. CONCLUSÃO GERAL.....	69
VI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71



1- INTRODUÇÃO GERAL

1.1- Hipertensão arterial e risco cardiovascular

As doenças do aparelho circulatório representaram a principal causa de morte no Brasil em 2010, respondendo por 30% de todos os óbitos, sendo destes, 31% por doenças isquêmicas do coração e 31% por doenças cerebrovasculares (1). A elevação da pressão arterial representa um fator de risco independente, cuja magnitude é diretamente proporcional à morbi-mortalidade cardiovascular (CV). A mortalidade CV aumenta progressivamente com valores de PA a partir de 115/75 mmHg (2). Em indivíduos com hipertensão arterial sistêmica (HAS) diagnosticada, há um aumento de duas a três vezes na prevalência de doença vascular aterosclerótica e de eventos cardiovasculares (CVs) (3). Por outro lado, entre os fatores de risco para doença CV, a HAS explica 40% das mortes por acidente vascular cerebral e 25% daquelas por doença coronariana (4).

A prevalência de HAS na população Brasileira é em média 32,5%, porém chega a mais de 50% em indivíduos entre 60 e 69 anos e alcança 75% dos brasileiros acima de 70 anos (3). Apesar do grande número de hipertensos no Brasil, as taxas de controle de HAS (manutenção em valores abaixo de 140/90 mmHg) apresentam-se entre 20-30%, valor muito aquém do ideal (5,6). Deste modo, fica evidente que o diagnóstico precoce da HAS e a redução adequada da pressão arterial têm papéis preponderantes na redução da mortalidade por eventos CVs maiores (acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e morte súbita).

Contudo, a pressão arterial não é o único fator envolvido na gênese dos eventos CVs maiores em indivíduos hipertensos. A clara influência de outros fatores de risco na gênese desses eventos aponta para a necessidade de investigação destes e de seus marcadores. São fatores de risco CV consagrados na literatura:

dislipidemias, diabetes mellitus, idade, tabagismo, obesidade, sedentarismo, antecedente familiar de doença CV precoce e as lesões de órgão-alvo da HAS (3). As lesões de órgão-alvo são alterações causadas pela HAS em diversos órgãos como rins, coração e vasos. A HAS pode induzir à lesão direta nos órgãos, ou atuar como fator secundário na fisiopatogênese, por estimular o desenvolvimento de aterosclerose (7). Destacam-se entre as manifestações clínicas relacionadas à aterosclerose a doença arterial coronariana e o acidente vascular cerebral isquêmico. Por outro lado, podem ocorrer alterações vasculares subclínicas, como o aumento da espessura íntima-média (EIM), da rigidez e do diâmetro arterial (3).

1.2. Escores de risco cardiovascular

O risco CV associado à HAS varia conforme os níveis pressóricos, o número de fatores de risco coexistentes e à presença de lesão de órgão alvo (8). Porém há dúvidas em como utilizar estes dados de maneira compreensiva para estimar o risco de doença CV em um indivíduo hipertenso. Neste contexto, a identificação precoce de pessoas com alto risco melhoraria a prevenção, à medida que indicaria qual indivíduo deveria ser tratado intensivamente, individualizando-se assim o tratamento.

Grande parte dos eventos CVs ocorre em indivíduos previamente assintomáticos e muitos deles são fatais (9). De fato, apesar do enorme investimento e disseminação de clínicas e protocolos de “*check-up*”, a estimativa do risco CV em indivíduos assintomáticos permanece um dos maiores desafios da medicina contemporânea. A estimativa do risco por presunção, baseada na avaliação clínica tradicional é o método com pior desempenho, enquanto a nacionalidade, a especialidade médica e o tempo de atividade clínica não fazem diferença na capacidade de estimar o risco (10). A limitação é facilmente explicável pela

complexidade da interação entre os fatores de risco e o impacto destes na aterogênese. A identificação e adição dos fatores de risco são, por isso, insuficientes. A combinação de distintos fatores de risco pode resultar em diferentes cenários fisiopatogênicos e riscos CVs conforme os fatores que estejam envolvidos (9).

Ferramentas auxiliares têm sido desenvolvidas com o intuito de aumentar a sensibilidade da detecção do risco CV. Algoritmos clínicos (11,12), a atividade inflamatória sistêmica (13) e o uso de exames de imagem vascular (14) são as que mais se destacam no estado atual do conhecimento. São vários os escores clínicos criados com a intenção de tornar acessível a estimativa do risco CV nos consultórios médicos com a utilização de características clínicas e laboratoriais de fácil aquisição (9,15). No entanto não há nenhum escore desenvolvido especificamente para a população hipertensa, assim como para a população brasileira em geral.

Entre os escores de risco mais utilizados, destaca-se o *Framingham Risk Score* (16,17). O *Framingham Risk Score* estima o risco absoluto de morte súbita e infarto agudo do miocárdio em dez anos para homens e mulheres. Sua estratificação é baseada numa regressão de dados clínicos e laboratoriais de 5.573 pacientes arrolados na década de 70 na coorte de Framingham. Esta abordagem evita o tratamento aritmético e simplista dos fatores de risco e propôs de forma original a consideração simultânea dos complexos causais (18). O escore foi validado em outras seis grandes coortes prospectivas (totalizando 23.424 pacientes), utilizando dados de pacientes de etnia branca, negra, índios nativos da América do Norte, descendentes de japoneses, hispânicos e outros (11). Compõem a equação os fatores de risco idade, gênero, colesterol total, lipoproteína de alta-densidade colesterol, pressão arterial sistólica e diastólica e tabagismo. Ao ser avaliado, o

indivíduo é classificado como tendo baixo risco (< 10%), risco intermediário (entre 10 e 20%) ou alto risco (>20%) de morte súbita e infarto agudo do miocárdio em 10 anos. Como o mais claro identificador de risco é a manifestação prévia da própria doença aterosclerótica, indivíduos com doença aterosclerótica ou seus equivalentes, são classificados diretamente como alto risco sem necessidade de contagem do escore. São eles: (i) Doença arterial coronária manifesta atual ou prévia (angina estável, isquemia silenciosa, síndrome coronária aguda ou cardiomiopatia isquêmica); (ii) Doença arterial cerebrovascular (acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório); (iii) Doença aneurismática ou estenótica de aorta abdominal ou seus ramos; (iv) Doença arterial periférica; (v) Doença arterial carotídea (estenose maior ou igual a 50%); e (vi) Diabetes melito tipo 1 ou 2 (19).

Por ser o primeiro escore de risco e por suas repetidas validações, o *Framingham Risk Score* tem sido incorporado a diversas diretrizes ao longo dos anos (19, 20,21). Ainda assim, apesar do avanço do tratamento multicausal baseado no *Framingham Risk Score*, sua capacidade de detecção do alto risco reflete as características dos pacientes arrolados em seu ensaio original, o que não necessariamente ocorre nos dias atuais. Ao se delinear o estudo de Framingham, 11% dos homens e 16% das mulheres tinham obesidade nos Estados Unidos da América; hoje, a prevalência é três vezes superior (9). Além disso, nas últimas décadas, o envelhecimento da população tem sido exponencial e não há nesse escore uma abordagem diferenciada para tal. Assim, apesar do avanço no uso de algoritmos clínicos, é preciso ter em mente que seu valor preditivo pode variar consideravelmente entre populações ou numa mesma população ao longo do tempo.

Outras propostas de estratificação de risco CV foram criadas posteriormente

como o Reynolds Risk Score (12), o Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM) (22) e o Assessing Cardiovascular Risk to Scottish Intercollegiate Guidelines Network/SIGN to Assign Preventative Treatment (*ASSIGN*) (23), contudo o *Framingham Risk Score* permaneceu sendo o mais utilizado. (9, 15, 16). Recentemente, a IV diretriz americana de dislipidemia propõe a utilização de um novo algoritmo para estratificação de risco CV, que apesar de utilizar uma maior variação étnica e refletir dados mais próximos dos dias atuais nunca foi validada (24). Por isso, a utilização do *Framingham Risk Score* permanece a abordagem mais extrapolável a outras populações, como a Brasileira.

1.3. O Ultrassom de carótidas

A avaliação ultrassonográfica vascular tem sido utilizada para rastreamento, prevenção e melhoria na estratificação de risco CV (25,26). A presença de dano vascular subclínico, especialmente em indivíduos assintomáticos, pode identificar pacientes mais vulneráveis e ajudar na implementação de estratégias de prevenção CV. Além disso, a ultrassonografia vascular é um exame seguro, relativamente barato em comparação a outros exames radiológicos, indolor e não expõe o paciente à radiação (27, 28, 29).

Uma das artérias mais estudadas por meio de ultrassonografia vascular é a artéria carótida. A carótida é utilizada devido ao seu fácil acesso, por ser relacionada a acidentes vasculares cerebrais e pela sua reprodutibilidade (27). Neste sentido, diversas características carotídeas morfológicas e hemodinâmicas têm sido estudadas como marcadores ou preditores de risco CV, tais como a espessura da camada íntima média (EIM), o diâmetro, a velocidade de fluxo e o índice de resistividade, que serão descritas a seguir:

1.4. Espessura íntima-média carotídea

Ao ultrassom, a EIM é definida como a distância entre a interface lúmen-íntima até a interface média-adventícia da parede da artéria (30). Há uma forte correlação entre a EIM e a soma da espessura das camadas íntima e média da artéria carótida em estudos anátomo-patológicos (31). Sob esta perspectiva, a EIM da parede da artéria carótida é considerada uma medida de aterosclerose subclínica (32). A EIM está associada a diversos fatores de risco CV, como idade, sexo masculino, tabagismo, diabetes e HAS (33, 34). Atualmente, sabe-se que tanto a EIM da carótida comum quanto da carótida interna são preditores independentes de eventos cardiovasculares na população geral, assim como em hipertensos (30, 35, 36, 37). Em pacientes hipertensos, além da EIM ser considerada um preditor precoce de aterosclerose, é também considerada preditor de lesão de órgão-alvo nesta população (38).

De maneira geral, a EIM é a medida carotídea mais estudada e a mais utilizada na prática clínica (28, 37). Embora estudos iniciais tenham indicado ser um bom preditor de eventos CVs (39), dados mais recentes têm indicado que o seu valor preditivo é modesto e que não acrescenta predição de risco cardiovascular quando associada a escores de risco clássicos, como o *Framingham Risk Score* (40, 28).

A EIM carotídea de hipertensos é habitualmente maior do que a de normotensos (41). Embora isto possa ser indicativo de maior carga aterosclerótica, é importante ressaltar que o aumento da EIM em hipertensos pode ser fruto de aumento da camada média, composta basicamente por células musculares lisas, a qual se hipertrofia de maneira compensatória em resposta a sobrecarga pressórica imposta à parede do vaso pela HAS (41, 42, 43).

Há controvérsias quanto a um valor de corte para se considerar a EIM da carótida elevada. Por exemplo, na VI Diretriz Brasileiras de HAS (3), considera-se a EIM carotídea elevada a partir de 0,9 mm, que enquanto em outros estudos a EIM é considerada aumentada acima de 1,5 mm (30, 37). Também há controvérsias a respeito de qual segmento da carótida medir, porém acredita-se que a EIM da artéria carótida comum é uma medida mais reprodutível que a EIM da carótida interna além de ser mais conveniente para avaliação de risco CV e estudos de intervenção (30).

1.5. Diâmetro carotídeo

O aumento do diâmetro da carótida está associado a fatores de risco cardiovascular como idade, obesidade, tabagismo e elevação da pressão arterial (44, 45, 46). Além disso, a dilatação carotídea se associa à aterogênese e à maior incidência futura de eventos CVs (45, 46, 37). Alguns mecanismos têm sido propostos para explicar o aumento do diâmetro carotídeo como manifestação de doença vascular. Por exemplo, o aumento do diâmetro pode ser uma forma de adaptação para compensar o volume acrescido pela placa aterosclerótica na parede arterial, preservando assim o lúmen do vaso (47). Por outro lado, a dilatação carotídea também pode ocorrer como resultado de uma disfunção do tônus vasomotor vascular (48) ou de alterações nas camadas elásticas da artéria (49) induzidas por fatores de risco CV.

De maneira geral, indivíduos hipertensos tendem a apresentar maiores diâmetros carotídeos, mesmo sem apresentar placas ateroscleróticas, desde as fases mais precoces da HAS (50). O aumento do diâmetro carotídeo tem sido associado a lesões de órgão-alvo, como a hipertrofia ventricular esquerda (51,52) e

a doença cerebrovascular (53). Além disso, a adição das medidas do diâmetro e EIM carotídea ao *Framingham Risk Score* incrementa a sua capacidade de predição de risco, pois reclassifica 14,5% dos indivíduos da categoria intermediário para categoria de alto risco CV, demonstrando que esta medida pode ter valor aditivo na avaliação do risco CV (37).

1.6. Velocidade de fluxo carotídeo

A velocidade de fluxo sanguíneo da artéria carótida é uma medida hemodinâmica, ao contrário das medidas descritas anteriormente, que se referem a parâmetros estruturais. Existem dois componentes principais da velocidade de fluxo, o pico de velocidade de fluxo sistólico (VFS) e a velocidade de fluxo diastólico final. Existem poucos estudos que avaliaram a relação entre velocidade de fluxo carotídeo e risco CV em hipertensos ou normotensos. Em 2007, Bai et al. (54) demonstraram que em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico há redução das velocidades de fluxo na carótida. De maneira similar, Fukuhara et al. (55) também observaram que indivíduos com doença cerebrovascular apresentam menor velocidade de fluxo carotídeo do que aqueles sem doença cerebrovascular. A redução da velocidade de fluxo associada à doença cerebrovascular também foi descrita na artéria carótida que irrigava o território contralateral àquele responsável pela sintomatologia do acidente vascular cerebral, sugerindo que o mecanismo para redução do fluxo não seria a obstrução secundária à formação de trombos na árvore arterial cerebral (55).

Existem evidências de que a velocidade de fluxo carotídeo está inversamente associada à idade e à EIM local, indicando que esta medida pode sofrer influência

de fatores de risco para doença aterosclerótica (55). A velocidade de fluxo carotídeo também apresenta relação inversa com o diâmetro arterial e a resistência vascular periférica do território irrigado pela artéria, e relação direta com a função sistólica cardíaca, indicando que características microvasculares e fatores hemodinâmicos sistêmicos também podem influenciar esta medida (54, 56).

Em estudos transversais, hipertensos sem lesão de órgão-alvo apresentaram velocidade de fluxo carotídeo similar a de não hipertensos (50) enquanto hipertensos com lesão cerebrovascular apresentaram velocidade de fluxo sanguíneo carotídeo reduzida (54). Não se sabe até o momento se a alteração do fluxo carotídeo antecede a lesão cerebrovascular ou se decorre desta. Assim, o impacto da velocidade de fluxo carotídeo como preditor de eventos CVs em hipertensos permanece desconhecido.

1.7. Índice de resistividade carotídeo

Outro parâmetro a ser considerado é o índice de resistividade, que é uma medida hemodinâmica derivada da razão entre o fluxo sanguíneo diastólico e sistólico na artéria carótida. O índice de resistividade de uma artéria é calculado pela fórmula descrita por Pourcelot: $1 - (\text{velocidade de fluxo diastólico final} / \text{VFS})$ (57). Na sístole, o fluxo reflete diretamente o volume sistólico e inversamente o diâmetro do vaso e a sua capacidade elástica para acomodar parte da pressão gerada na sístole. Na diástole, o recolhimento elástico da parede arterial e a resistência microvascular promoverão o fluxo arterial. Sendo assim, índices de resistividade aumentados na artéria carótida refletem menor elasticidade arterial e maior resistência vascular do território por ela irrigado (54). Em geral, um alto índice de resistividade é associado a grande diferença entre a velocidade de fluxo nas fases sistólica e diastólica (58, 59).

Há uma clara correlação entre o aumento do índice de resistividade carotídeo e fatores de risco para aterosclerose e suas manifestações (60). O índice de resistividade da artéria carótida interna se correlaciona tão bem quanto a EIM às manifestações clínicas de aterosclerose (58). Além disso, em 2006, Staub et al (59) demonstraram que o índice de resistividade da artéria carótida interna também é preditor de morbi-mortalidade CV, e é comparável à já bem estabelecida EIM.

Um estudo com hipertensos chineses demonstrou que o índice de resistividade da carótida se correlaciona com o risco de doença arterial coronariana avaliado pelo *Framingham Risk Score* nessa população, sugerindo que o índice de resistividade pode ser usado como ferramenta para estratificação de risco em hipertensos (60). Em concordância a isso, em 2012, Morillas et al (61) demonstraram que o índice de resistividade da carótida se relaciona com idade, pressão arterial sistó-diastólica e massa ventricular esquerda em uma população de hipertensos. Este artigo concluiu também que o índice de resistividade é associado a doença arterial periférica, hipertrofia ventricular esquerda e EIM nesta população.

1.8. Justificativa

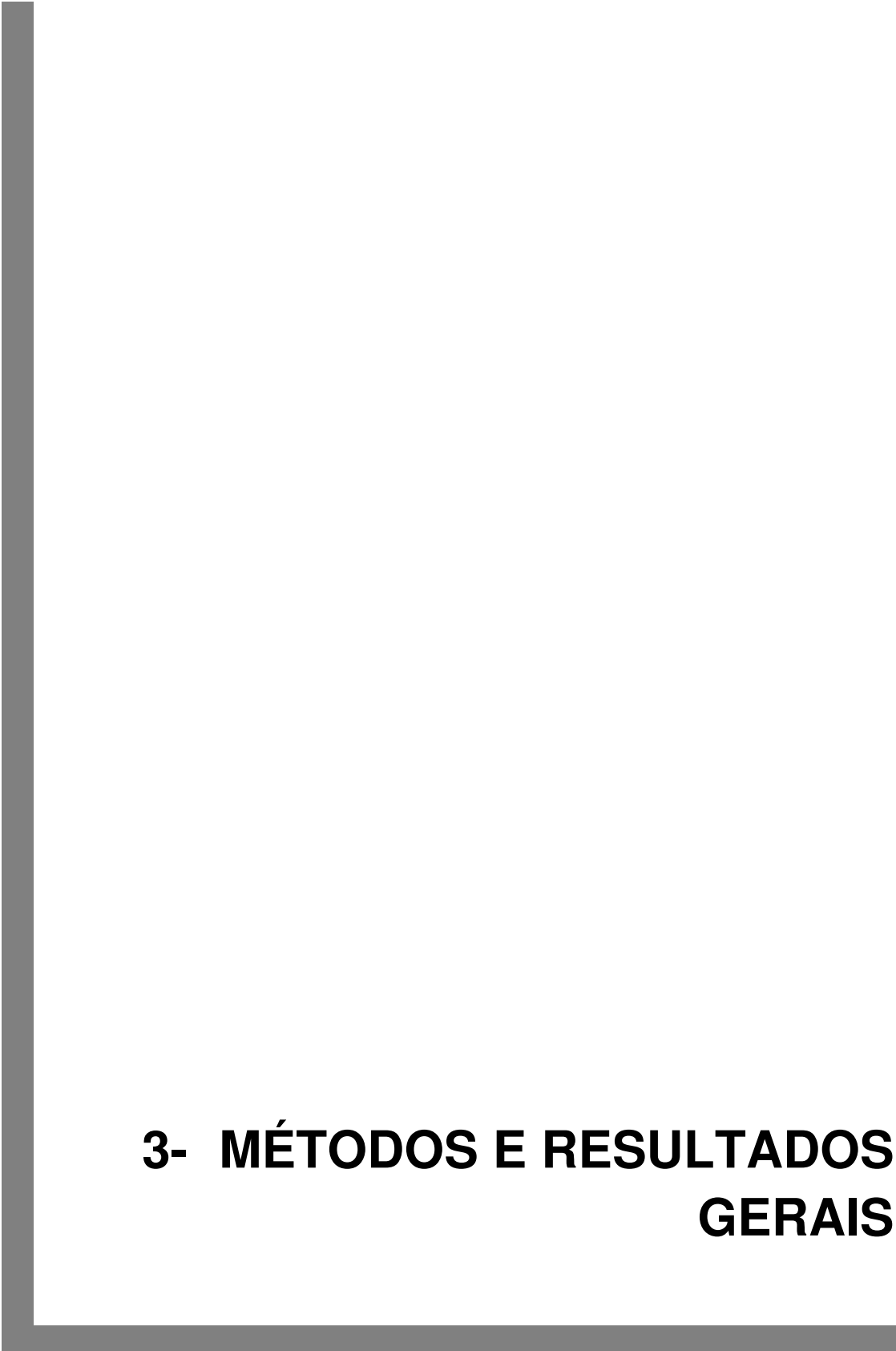
Com base nos dados acima, observa-se que apesar de existirem diversos marcadores e preditores de risco CV, a capacidade de prever eventos e assim estratificar o risco cardiovascular em hipertensos ainda é modesta. Estudos prévios mostraram que aumentos da EIM e do diâmetro e a diminuição da velocidade de fluxo carotídeos se relacionam ao risco CV. Contudo o valor prognóstico do diâmetro e da velocidade de fluxo em indivíduos hipertensos permanece desconhecido. Neste contexto, nós hipotetizamos que o diâmetro e a velocidade de fluxo carotídeos ou a combinação de ambos em um único índice poderiam ter papel aditivo na predição de

eventos cardiovasculares em indivíduos hipertensos em relação à EIM e ao *Framingham Risk Score*.



2- OBJETIVOS

Comparar a performance da EIM, do diâmetro sistólico (DS), da velocidade de fluxo sistólico (VFS) e a razão VFS/DS carotídeos como preditores de eventos CVs maiores em uma amostra de indivíduos hipertensos.



3- MÉTODOS E RESULTADOS GERAIS

Os métodos e resultados da presente tese estão apresentados no seguinte artigo:

“Carotid flow velocity/diameter ratio is a predictor of cardiovascular events in hypertensive subjects”.

Carotid flow velocity/diameter ratio is a predictor of cardiovascular events in hypertensive subjects

Running Head: Flow velocity/diameter in hypertension

Vera R. Bellinazzi, José A. Cipolli, Marcio Pimenta, Paula V. Guimarães, José A. Pio-Magalhães, José Roberto Matos-Souza, Andrei C. Sposito, Wilson Nadruz Jr.

Department of Internal Medicine, University of Campinas, Campinas, Brazil.

Address for correspondence:

Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas
Cidade Universitária "Zeferino Vaz"
13081-970 Campinas, SP. Brasil.
Phone/FAX: (55) (19) 3521 7836

Conflict of Interest: None

Keywords: Carotid; flow velocity; diameter; hypertension; intima-media thickness.

Abstract

Background: Carotid artery ultrasound examination has been proposed as a way to improve cardiovascular (CV) events prediction. Although carotid intima-media thickness (IMT) has been extensively associated with CV events, modest or even no improvements in prediction were gained by adding this parameter to prediction models. The aim of this study was to compare the performance of common carotid IMT, diameter (AD), flow velocity (FV) and FV/AD ratio as predictors of major CV events (MACE) in a sample of hypertensive subjects. **Methods:** A cohort of 403 hypertensive patients (mean age, 59.2 ± 12.4 years; 42% men) was followed-up for a median of 1260(714) days, and 27 suffered MACE. At baseline, participants were evaluated by clinical, laboratory, echocardiographic and carotid ultrasound analysis. **Results:** Patients with low (<median) FV and high (>median) AD presented the worst clinical outcome as compared with those with isolated low FV or high AD suggesting an additive effect of these two variables. Actuarial analysis of time to MACE demonstrated worse outcome for individuals with low FV/AD ratio compared to those with high FV/AD ratio ($p < 0.001$). In Cox-regression analyses adjusted for carotid IMT and clinically-defined high CV risk, low V/AD ratio remained significantly associated with MACE ($\text{Exp(B)}[95\%CI]=3.69[1.37-9.96]$; $p=0.01$). Furthermore, the areas under the receiver-operating curves (C-statistics) were for clinically defined high-risk (0.612; $p=0.051$), high IMT (0.601; $p=0.009$) and low FV/AD ratio (0.669; $p=0.003$) using MACE as a binary outcome. **Conclusion:** Low FV/AD ratio is associated with a poor outcome in hypertensive patients independent of CV prediction models and carotid IMT.

Introduction

Hypertension is a recognized risk factor for cardiovascular (CV) events, but not all hypertensive patients share the same adverse outcome (1). Several risk assessment scores based on traditional CV risk factors are available (2, 3, 4), but the current ability to predict new events remains limited (5). Direct carotid artery ultrasound examination has been proposed as a way to improve CV events prediction. In this regard, carotid intima-media thickness (IMT), a marker of atherosclerosis, has been extensively studied as a predictor of CV events, but only modest or even no improvements in prediction were gained by adding this parameter to CV disease prediction models (6, 7).

Other easily measurable carotid variables have been suggested to be markers of increased CV risk. For instance, carotid artery diameter (AD) is associated with traditional risk factors and subclinical atherosclerosis and was shown to be an independent predictor of CV events (8, 9, 10). Conversely, reduced carotid flow velocity (FV) was related to CV risk factors and cerebrovascular disease (11, 12). Nevertheless, it remains unknown whether carotid AD, FV or the combination of these parameters in a single index would improve the ability to predict CV outcomes in hypertensive subjects. In the present report, we compared the performance of common carotid AD, FV and the ratio of these variables as predictors of subsequent CV events in a sample of hypertensive subjects. In addition, we investigated whether the ratio between carotid FV and AD ratio is a predictor of future events independently of IMT and standard models for CV risk stratification.

Methods

Study population

A cohort of 403 hypertensive subjects was carried out and was evaluated at baseline by clinical, laboratory, echocardiography and carotid ultrasound analysis. The subjects were consecutively selected from those attending an outpatient clinic of a university hospital and were enrolled between March 2007 and November 2009. Exclusion criteria were age under 18 years, identifiable causes of secondary hypertension, evidence of severe cardiac valve disease, hypertrophic cardiomyopathy and stenosis in carotid arteries $\geq 70\%$. The research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. This study was approved by the Human Research Ethics Committee of the State University of Campinas. All subjects gave written informed consent to participate.

Clinical, laboratory e echocardiography data

Body mass index was calculated as body weight divided by height squared (kg/m^2). Fasting blood total cholesterol, low-density-lipoprotein cholesterol, high-density-lipoprotein cholesterol, triglycerides, creatinine, glucose and C-reactive protein levels were measured using standard laboratory techniques.

Blood pressure and heart rate were measured in the sitting position using a validated digital oscillometric device (HEM-705CP; Omron Healthcare, Japan). Hypertension was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg or current antihypertensive medication use. Diabetes mellitus was diagnosed if fasting blood glucose was ≥ 126 mg/dL or when participants were taking hypoglycemic medications. High cardiovascular risk was defined as the presence of clinically manifested coronary artery disease or equivalents (diabetes

mellitus, ischemic stroke, peripheral vascular and carotid disease, and abdominal aortic aneurysm) or high-risk definition by Framingham Risk Score (2, 13).

Echocardiography studies were performed by a skilled physician with a Vivid 3 Pro apparatus equipped with a 2.5-MHz transducer, as previously described (14). LV hypertrophy was defined with the use of cutoff point LV mass/height^{2.7} >51g/m^{2.7} for both genders (15). LV ejection fraction was calculated by the Simpson Method (16).

Carotid analysis

Common carotid ultrasonography was performed by a single physician using a Vivid 3 Pro apparatus equipped with a 10-MHz linear-array transducer as previously described (17). A region 2 cm proximal to the carotid bifurcation was identified, and the IMT of the far wall was evaluated as the distance between the lumen–intima interface and the media–adventitia interface. All measurements were made using an automatic border recognizer (Vivid 3 Pro IMT software analyzer) on still images obtained during the sonographic scanning. Diastolic and systolic ADs were obtained by continuous tracing of 3 cycles and averaged. Doppler analysis evaluated peak-systolic and end-diastolic FV. The resistive index was calculated as follows: $1 - [\text{end-diastolic FV} / \text{peak-systolic FV}]$ (18). The ratio of peak-systolic FV/systolic AD was labeled as sFV/sAD ratio. Artery compliance was calculated as: $([\text{systolic AD} - \text{diastolic AD}] / \text{diastolic AD}) / (\text{systolic blood pressure} - \text{diastolic blood pressure})$, while stiffness index was calculated as: $(\text{systolic blood pressure} / \text{diastolic blood pressure}) / ([\text{systolic AD} - \text{diastolic AD}] / \text{diastolic AD})$ (17). Common carotid artery IMT, AD and FV were always obtained in plaque-free areas and were calculated as the average from both right and left arteries measurements. Intraobserver and interobserver carotid IMT and AD variabilities were <5%, while intraobserver and interobserver variabilities of carotid FV were <4%.

Clinical follow-up

At the outpatient clinic, patients were managed by a guideline-driven medical therapy including lifestyle counseling for diet, smoking cessation, regular physical activity and weight loss. Lipid-lowering therapy was administered to obtain low-density-lipoprotein cholesterol goal of 70 mg/dL and 130 mg/dL for secondary and primary prevention, respectively. Blood pressure target was set to below 130/80 in patients with diabetes mellitus or chronic kidney disease and below 140/90 mmHg in all other enrolled patients (1). Metformin, glybenclamide and insulin were used for glycemic control and aspirin 100 mg/day was administered in patients with prior coronary events or ischemic stroke. The physicians involved in the clinical follow-up were blinded to all analyses performed in the study.

Outcome

Clinical outcome was assessed every 6 months in the outpatient clinic. Major adverse cardiac events (MACE) were defined as sudden death, stroke, fatal and nonfatal myocardial infarction. Sudden cardiac death was defined as a non-traumatic, unexpected event within 6 hours of symptom onset. Stroke was defined as an acute neurological ischemic event of at least 24-hour duration with focal signs and symptoms, which was confirmed by computed tomography. Fatal myocardial infarction refers to any death preceded by myocardial infarction. New myocardial infarction was defined as a hospital admission documented with symptoms consistent with myocardial infarction and elevation of CK-MB and troponin I in a temporal pattern consistent with acute myocardial injury. Patients who died of non-cardiovascular causes were censored on the day of their deaths.

Statistical methods

Data were presented as mean $\pm$ SD for normally distributed data or median

(interquartile range) for skewed data. The Kolmogorov–Smirnov test was used to test for normal distribution of the variables. Chi-square test was used to compare categorical variables whereas unpaired t-test and Mann–Whitney test compared normal and non-normal continuous variables, respectively. Bivariate correlation analysis between carotid peak-systolic FV and systolic AD was assessed by the Pearson’s Method. Low and high carotid peak-systolic FV, systolic AD, sFV/sAD ratio and IMT were defined as the values below and above their respective medians. Cumulative event rate was calculated by the Kaplan–Meier method and the comparison between curves was made by Log rank test. For Cox multivariable regression models, the proportional hazard assumption was tested by adding time-dependent interaction variables and confirmed to be valid in each of the models. A two-sided p-value of 0.05 was considered statistically significant. All analyses were performed with IBM-SPSS version 20 (IBM, Armonk, NY, USA) for Mac.

Results

Baseline Features

The baseline features of all the studied subjects and stratified by the median value (116.9 s^{-1}) of sFV/sAD ratio are presented in Table 1, while features of studied subjects stratified by the median of peak-systolic FV (71.7 cm/s) or systolic AD (6.20 mm) are presented in Supplementary Tables 1 and 2, respectively. Subjects with low sFV/sAD ratio presented higher age, systolic blood pressure, duration of hypertension, C-reactive protein levels, creatinine levels, prevalence of high cardiovascular risk, LV hypertrophy, use of beta-blockers, calcium-channel blockers, statins and aspirin and lower ejection fraction and triglycerides levels. Furthermore, low sFV/sAD ratio was coupled with increased carotid IMT and stiffness index and

lower artery compliance. In general, subjects with low FV/AD exhibited merged characteristics of subjects with either isolated low peak-systolic FV or high systolic AD. In addition, there was an inverse correlation between peak-systolic FV and systolic AD ($r=-0.373$; $p<0.0001$).

Clinical Outcomes

During a median of 1260 (714) days of follow-up, 10 sudden cardiovascular deaths, 10 strokes, 2 fatal and 5 non-fatal MI occurred. Figure 1 depicts the survival free of MACE in patients categorized by the presence of carotid peak-systolic FV above or below the median value and by the presence of carotid systolic AD above or below the median value. For both peak-systolic FV and systolic AD, risk gradients were observed. However, patients with low peak-systolic FV associated with high systolic AD presented the worse clinical outcome as compared with the counterparts ($p=0.002$) suggesting an additive effect of these two variables. Furthermore, actuarial analysis of time to MACE demonstrated worse outcome for individuals with low sFV/sAD ratio compared to those with high sFV/sAD ratio ($p<0.0001$; Supplementary Figure 1).

The next step was to evaluate whether low sFV/sAD ratio was independently associated with MACE. To identify potential confounding factors, we compared the baseline features of patients that had MACE or not (Supplementary Table 3). Subjects that presented MACE showed higher blood pressure levels, increased prevalence of high cardiovascular risk and use of beta-blockers and statins, but lower body mass index compared to individuals that did not present CV events. In addition, subjects with MACE showed higher carotid IMT as well as lower sFV/sAD ratio and artery compliance than those without events.

As shown in Table 2, in the unadjusted analysis, the risk of MACE was 4.6 times higher among individuals with sFV/sAD ratio below the median. In a second model, age and gender were added and the association remained significant. The addition of high carotid IMT, diabetes mellitus and systolic blood pressure (third model) did not change the statistical significance of the association between low sFV/sAD ratio and MACE. Likewise, the inclusion of high-risk definition by clinical criteria did not change the statistical significance of this association (Model 4). The areas under the receiver-operating curves (C-statistics) were for clinically defined high-risk (0.612; $p=0.051$), plasma C-reactive protein (0.534; $p=0.068$), carotid IMT (0.601; $p=0.009$) and FV/AD ratio (0.669; $p=0.003$) using MACE as a binary outcome (Figure 2).

Discussion

The major finding of the present report was that low sFV/sAD ratio was an independent predictor of MACE in hypertensive subjects. This index combines into one variable two surrogates of carotid alterations, namely high AD and low FV. Large carotid AD and reduced carotid FV have been associated with traditional atherosclerotic risk factors (8; 11) and were previously related to manifestations of cardiovascular disease (9, 10, 12). Likewise, the present results showed that subjects with either high AD or low FV shared similar cardiovascular risk factors, such as higher age and systolic blood pressure and exhibited increased CV risk, as assessed by current guidelines and risk scores (2,13). Furthermore, both high AD and low FV were associated with increased prevalence of LV hypertrophy and low LV ejection, thus indicating that these carotid alterations may be also markers of hypertensive end-organ damage. These results, along with the observation that carotid peak-

systolic FV and systolic AD exhibited a significant inverse relationship, would raise the assumption that larger carotid AD and lower FV were a consequence of common pathophysiological processes. However, the Kaplan-Meier curves for MACE stratified by median values of carotid peak-systolic FV and systolic AD showed that patients with both low FV and high AD presented the worst clinical outcome as compared to those with isolated low FV or high AD, pointing toward an additive effect of these two variables. The reasons for this additive effect are not fully apparent, but some potential explanations can be provided. First, it must be acknowledged that FV and AD are hemodynamic and structural variables, respectively, and therefore are representative of different aspects of carotid arteries. Second, results of bivariate analysis revealed only a weak correlation between peak-systolic FV and systolic AD ($r=-0.373$), suggesting that these vascular features may have distinct determinants. In accordance with this notion, subjects with low FV and high AD were found to exhibit distinct baseline features. For instance, low peak-systolic FV was coupled with higher diastolic blood pressure and C-reactive protein levels, while high systolic AD was related to male gender and higher creatinine and glucose levels and carotid resistive and stiffness indexes. Overall, these data indicate that low FV and enlarged AD may represent independent arterial responses to different pathophysiological mechanisms in hypertensive patients.

In order to investigate the potential mechanisms by which low sFV/sAD ratio was associated with future development of CV events, we evaluated the features of studied patients stratified by median values of sFV/sAD ratio. Noticeably, subjects with low FV/AD exhibited higher age, blood pressure levels and C-reactive protein levels and increased prevalence of high cardiovascular risk. However, results of Cox regression analysis showed that the association between sFV/sAD ratio and MACE

was independent of traditional CV risk factors, thus suggesting that alternative mechanisms played a role in this regard. Indeed, low sFV/sAD was also related to other carotid alterations such as increased stiffness and IMT as well as to extra-vascular end-organ damage, namely LV hypertrophy and reduced LV ejection fraction. These latter findings support the notion that carotid sFV/sAD might be not only a surrogate of vascular abnormalities but also a marker of altered cardiac structure and hemodynamics, which could contribute to explain its ability to predict cardiovascular events in hypertensive subjects.

Carotid ultrasound is considered an attractive method for assessing CV risk, since it is a non-invasive, easily performed, and relatively low-cost procedure (19). Among the known carotid parameters, the IMT has been the most studied variable as a predictor of CV events (6, 7, 19). In the present report, carotid IMT was not associated with MACE in regression models that included clinically-defined high CV risk and sFV/sAD ratio as confounding variables. These findings are in accordance with data from other groups which showed modest or no improvements in prediction by adding this parameter to CV disease prediction models (6, 7). One possible explanation to the lack of association between IMT and MACEs in our sample of hypertensive subjects might be that IMT measurement does not allow for differentiation of the two components of the arterial wall (*i.e.*, intima and media) (20). Given that hypertension causes wall thickening by tunica media hypertrophy (21), it can be argued that carotid IMT might not be a specific marker a properly defined atherosclerotic process, especially in hypertensive patients. Conversely, our results showed that low sFV/sAD was significantly associated with MACE even after adjusting for high cardiovascular risk and IMT. Since carotid FV and AD evaluations are simple and routinely-performed procedures with reported good reproducibility and

low variability (9, 22, 23), the present data suggest that the sFV/sAD ratio might be a feasible and alternative approach in order to predict CV events in hypertensive subjects.

Some limitations of this study should be acknowledged. First, the studied patients were enrolled from a hypertension outpatient clinic of a tertiary university hospital, which provides consultation and treatment for subjects with difficult-to-control hypertension, end-organ damage and increased cardiovascular risk. Therefore, the results cannot yet be applied to all hypertensive patients. Second, all subjects were on medications. Thus, it cannot be excluded that the results were influenced by the differential effects of various therapy regimens.

In conclusion, the present report showed that low sFV/sAD ratio was an independent predictor of MACE in hypertensive subjects even after adjustment for high cardiovascular risk and IMT.

References

1) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003;289:2560-72.

- 2) D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286:180-7.
- 3) Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA*. 2007;297:611-9.
- 4) Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105:310-5.
- 5) Liew SM, Doust J, Glasziou P. Cardiovascular risk scores do not account for the effect of treatment: a review. *Heart*. 2011;97:689-97.
- 6) Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:182-5.
- 7) van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AF, Schinkel AF. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013;228:1-11.

- 8) Mannami T, Baba S, Ogata J. Potential of carotid enlargement as a useful indicator affected by high blood pressure in a large general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke*. 2000;31:2958-65.
- 9) Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, de Faire U, Humphries SE, Smit AJ, Giral P, Kurl S, Rauramaa R, Mannarino E, Grossi E, Paoletti R, Tremoli E; IMPROVE Study Group. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1489-99.
- 10) Karras A, Haymann JP, Bozec E, Metzger M, Jacquot C, Maruani G, Houillier P, Froissart M, Stengel B, Guardiola P, Laurent S, Boutouyrie P, Briet M; Nephro Test Study Group. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2012;60:1451-7.
- 11) Bai CH, Chen JR, Chiu HC, Pan WH. Lower blood flow velocity, higher resistance index, and larger diameter of extracranial carotid arteries are associated with ischemic stroke independently of carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *J Clin Ultrasound*. 2007;35:322-30.

12) Chuang SY, Bai CH, Chen JR, Yeh WT, Chen HJ, Chiu HC, Shiu RS, Pan WH. Common carotid end-diastolic velocity and intima-media thickness jointly predict ischemic stroke in Taiwan. *Stroke*. 2011;42:1338-44.

13) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001;285:2486–97.

14) Sales ML, Ferreira MC, Leme CA Jr, Velloso LA, Gallani MC, Colombo RC, Franchini KG, Nadruz W Jr. Non-effect of p22-phox -930A/G polymorphism on end-organ damage in Brazilian hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2007;21:504-6.

15) de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1056-62.

16) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W; American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of

Echocardiography, European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr. 2006;7:79-108.

17) Ferreira-Sae MC, Cipolli JA, Cornélio ME, Matos-Souza JR, Fernandes MN, Schreiber R, Costa FO, Franchini KG, Rodrigues RC, Gallani MC, Nadruz W Jr. Sodium intake is associated with carotid artery structure alterations and plasma matrix metalloproteinase-9 upregulation in hypertensive adults. J Nutr. 2011;141:877-82.

18) Staub D, Meyerhans A, Bundi B, Schmid HP, Frauchiger B. Prediction of cardiovascular morbidity and mortality: comparison of the internal carotid artery resistive index with the common carotid artery intima-media thickness. Stroke 2006; 37:800–805.

19) O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. Eur Heart J. 2010;31:1682-9.

20) Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation. 1986;74:1399-406.

21) Zanchetti A. Intermediate endpoints for atherosclerosis in hypertension. Blood Press Suppl. 1997;2:97-102.

22) Riley WA, Barnes RW, Bond MG, Evans G, Chambless LE, Heiss G. High-resolution B-Mode ultrasound reading methods in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *J Neuroimag* 1991;1:168–172.

23) Hirata K, Yaginuma T, O'Rourke MF, Kawakami M. Age-related changes in carotid artery flow and pressure pulses: possible implications for cerebral microvascular disease. *Stroke*. 2006;37:2552-6.

Table 1. Features of studied subjects in the whole sample and stratified by the median value of carotid sFV/sAD ratio.

	All (n=403)	<Median (n=202)	>Median (n=201)	p*
sFV/sAD, s ⁻¹	120.5±38.2	91.7±16.8	149.2±31.3	
<i>Clinical features</i>				
Age, years	59.2±12.4	62.7±10.9	55.9±12.9	<0.001
Male gender, %	42	46	38	0.094
Body mass index, kg/m ²	30.4±5.6	30.7±5.7	30.1±5.6	0.356
Duration of hypertension, years	12 (15)	15 (19)	10 (16)	<0.001
Systolic blood pressure, mmHg	142±25	146±27	138±22	<0.001
Diastolic blood pressure, mmHg	77±16	79±18	76±15	0.055
Heart rate, b.p.m.	68±12	67±12	69±12	0.093

LV hypertrophy, %	78	86	70	0.0001
LV ejection fraction, %	66.2±7.2	64.8±8.2	67.6±5.8	<0.0001
Smoking, %	11	9	13	0.195
Diabetes mellitus, %	28	28	28	0.936
Family history of CHD, %	27	28	26	0.639
High cardiovascular risk, %	53	60	46	0.005
Previous cardiovascular events %	18	22	13	0.019
Glycemia, mg/dL	98 (28)	99 (27)	97 (27)	0.314
Triglycerides, mg/dL	130 (98)	121 (70)	139 (105)	0.031
HDL-cholesterol, mg/dL	50.1±14.7	50.8±15.3	49.4±14.1	0.330
LDL-cholesterol, mg/dL	110.6±39.4	107.4±34.3	113.9±43.6	0.098
C-Reactive Protein, mg/dL	0.33 (0.53)	0.38 (0.67)	0.29 (0.47)	0.015
Creatinine, mg/dL	0.95±0.34	1.01±0.39	0.89±0.26	<0.0001
Diuretics, %	80	82	78	0.306
Beta-blockers, %	48	54	42	0.015
Calcium-channel-blockers, %	46	54	39	0.002
ACEI or ARB, %	82	81	82	0.815
Aspirin, %	48	54	42	0.015
Statins, %	36	42	29	0.006
<i>Common carotid artery features</i>				
Intima-media thickness, mm	0.76±0.14	0.79±0.14	0.73±0.16	<0.0001
Systolic AD, mm	6.27±0.87	6.76±0.78	5.77±0.64	<0.0001

Diastolic AD, mm	5.55±0.81	6.02±0.74	5.07±0.57	<0.0001
Peak systolic FV, cm/s	73.2±17.4	61.2±9.1	85.3±15.3	<0.0001
End-diastolic FV, cm/s	19.0±5.4	15.7±4.0	22.3±4.7	<0.0001
Artery compliance, %/10 mmHg	1.98 (1.23)	1.76 (1.07)	2.21 (1.32)	<0.0001
Stiffness index	4.75 (2.72)	5.24 (2.90)	4.30 (2.61)	0.0001
Resistive index	0.74±0.06	0.74±0.05	0.73±0.06	0.123

Legend. LV – left ventricular; CHD – coronary heart disease; HDL – high-density-lipoprotein; LDL – low-density-lipoprotein; AD – artery diameter; FV – flow velocity; sFV/sAD – peak-systolic FV/systolic AD ratio; ACEI or ARB – angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. * >median vs. <median.

Table 2. Cox regression analysis of the time to the incidence of major cardiovascular events.

		Wald	p.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
					Lower	Upper
Model 1	Unadjusted	9.391	0.002	4.569	1.729	12.075
Model 2	Low sFV/sAD ratio	7.91	0.005	4.163	1.541	11.247
	Age	0.81	0.368	1.016	0.981	1.052
	Sex	0.014	0.907	1.046	0.487	2.247
Model 3	Low sFV/sAD ratio	6.825	0.009	3.761	1.392	10.161
	Age	1.119	0.29	1.02	0.983	1.059
	Sex	0.016	0.9	1.052	0.478	2.316
	High IMT	0.049	0.826	1.111	0.435	2.835
	Systolic BP					
	(mmHg)	4.517	0.034	1.015	1.001	1.03
	Diabetes mellitus	3.683	0.055	2.147	0.984	4.686
Model 4	Low sFV/sAD ratio	6.629	0.01	3.688	1.366	9.960
	Age	1.119	0.723	1.007	0.971	1.043
	Sex	0.631	0.427	1.381	0.623	3.064
	High IMT	1.178	0.278	1.631	0.674	3.945
	High CV Risk	3.723	0.054	2.400	0.986	5.842

Legend. sFVs/AD – peak systolic FV/systolic AD ratio; IMT – intima-media thickness; BP – blood pressure; CV - cardiovascular.

Figure 1. Kaplan-Meier curves for MACE stratified by median values of carotid systolic flow and diameter

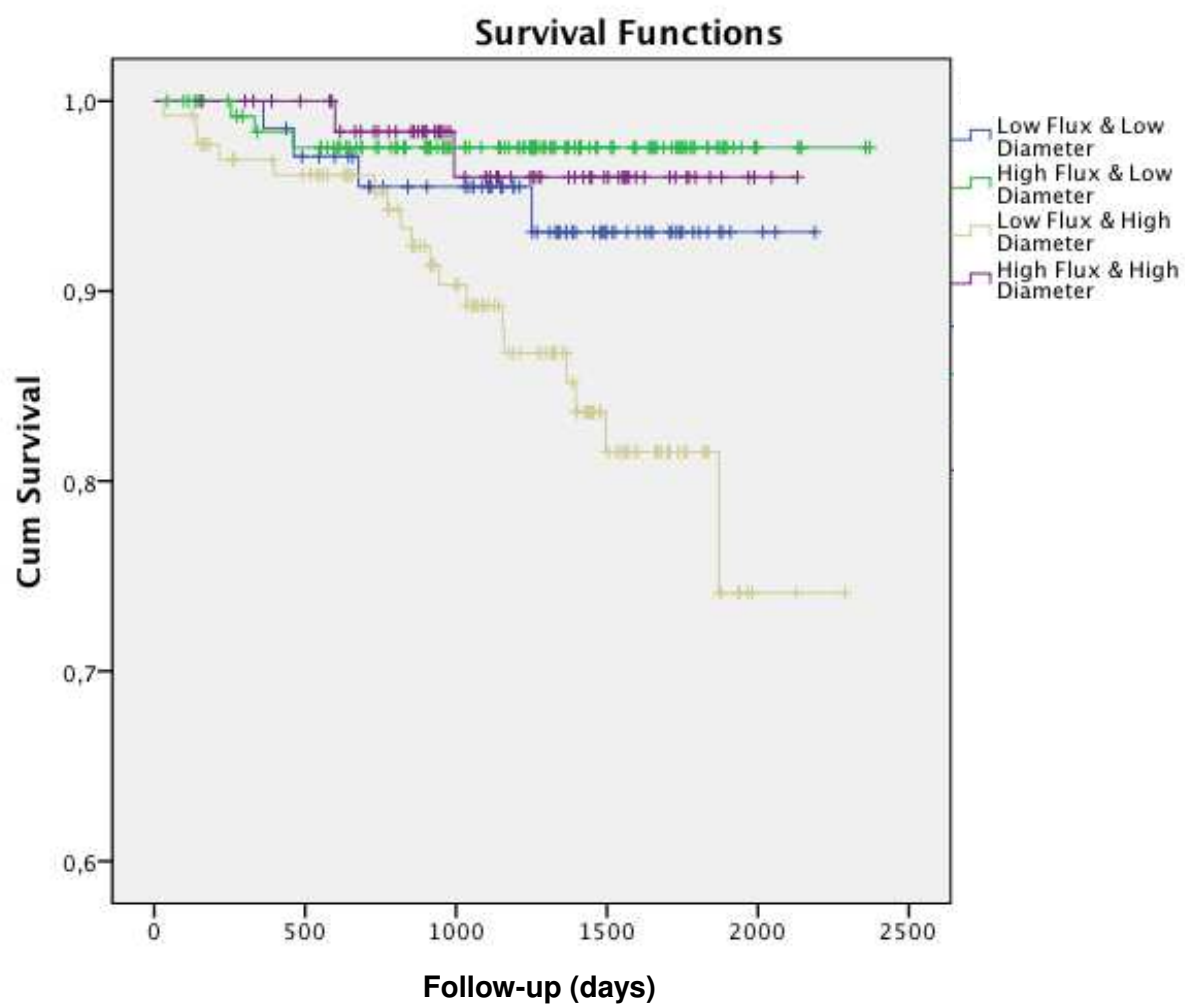
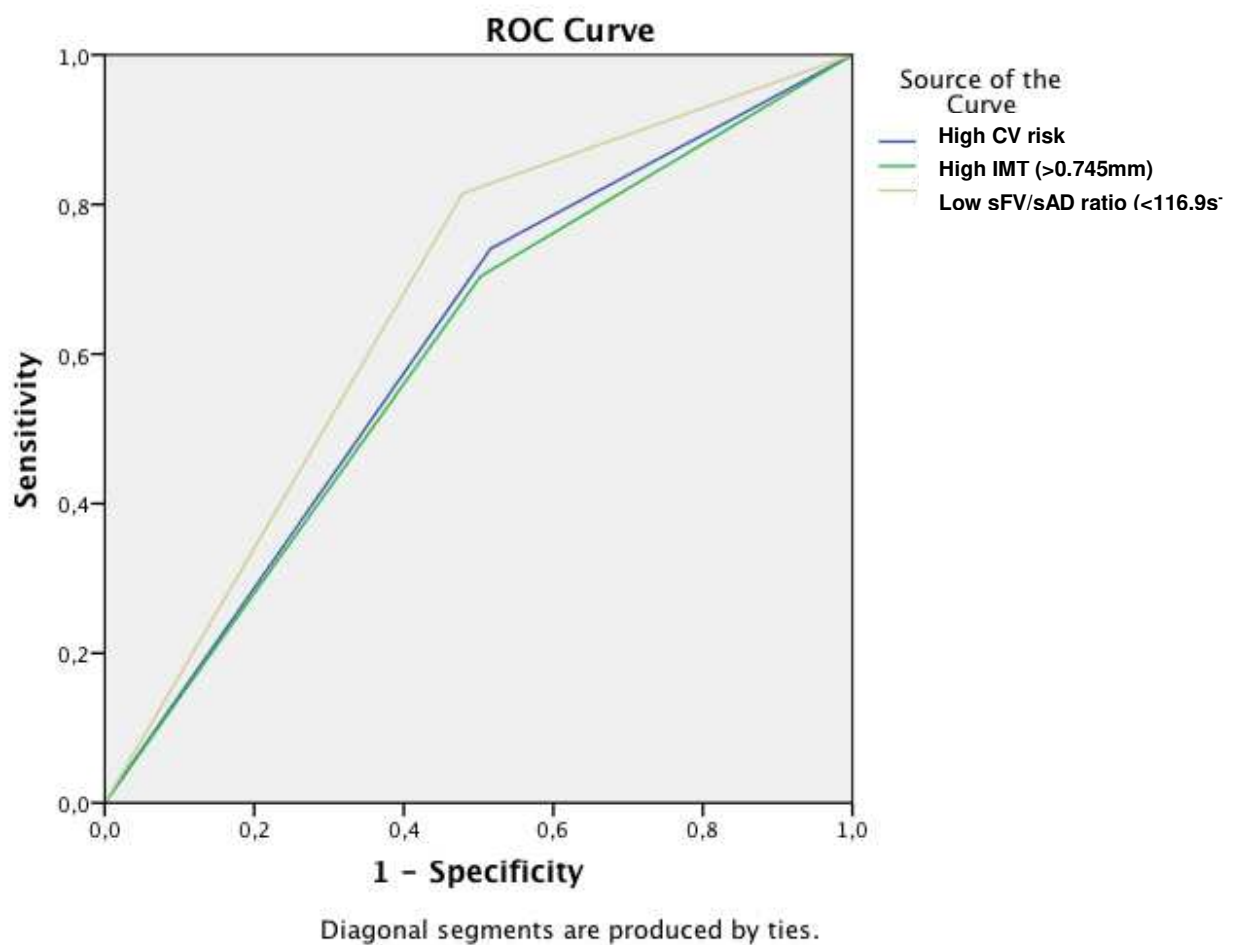


Figure 2. Receiver-operating curves using major cardiovascular events as a binary endpoint



Supplementary Table 1. Features of studied subjects according to the median of carotid peak-systolic flow velocity.

	<Median (n=201)	>Median (n=202)	P
<i>Clinical features</i>			
Age, years	61.9±11.3	56.7±13.0	<0.001
Male gender, %	40	34	0.241
Body mass index, kg/m ²	30.6±5.7	30.3±5.6	0.604
Duration of hypertension, years	15 (17)	10 (16)	0.016
Systolic blood pressure, mmHg	145.1±26.6	139.0±22.7	0.014
Diastolic blood pressure, mmHg	79.8±17.7	74.4±14.1	<0.001
Heart rate, b.p.m.	67.5±12.0	68.9±12.0	0.246
LV hypertrophy, %	83	73	0.021
LV ejection fraction, %	65.1±8.1	67.2±6.1	0.003
Smoking, %	9	13	0.208
Diabetes mellitus, %	27	29	0.601
Family history of CHD, %	24	30	0.153
High cardiovascular risk*, %	58	48	0.040
Previous cardiovascular events %	21	14	0.062
Glycemia, mg/dL	99 (23)	97 (28)	0.652
Triglycerides, mg/dL	125 (68)	137 (118)	0.147
HDL-cholesterol, mg/dL	50.9±15.3	49.4±14.2	0.313
LDL-cholesterol, mg/dL	108.2±34.3	113.0±43.7	0.238
C-Reactive Protein, mg/dL	0.39 (0.61)	0.29 (0.49)	0.015

Creatinine, mg/dL	0.98±0.40	0.92±0.27	0.114
Diuretics, %	79	80	0.785
Beta-blockers, %	52	44	0.081
Calcium-channel-blockers, %	51	42	0.065
ACEI or ARB, %	79	85	0.113
Aspirin, %	52	45	0.149
Statins, %	39	32	0.164
<i>Common carotid artery features</i>			
Intima-media thickness, mm	0.78±0.15	0.74±0.14	0.002
Systolic AD, mm	6.57±0.85	5.96±0.81	<0.0001
Diastolic AD, mm	5.85±0.80	5.24±0.71	<0.0001
Peak systolic FV, cm/s	60.4±7.9	86.0±14.7	<0.0001
End-diastolic FV, cm/s	16.1±4.2	21.9±4.9	<0.0001
Resistive index	0.74±0.05	0.74±0.06	0.240
Artery compliance, %/10 mmHg	1.86 (1.08)	2.10 (1.40)	0.011
Stiffness index	4.96 (2.80)	4.48 (2.62)	0.079
sFV/sAD, s ⁻¹	94.0±19.8	146.9±33.6	<0.0001

Legend. LV – left ventricular; CHD – coronary heart disease; HDL – high-density-lipoprotein; LDL – low-density-lipoprotein; AD – artery diameter; FV – flow velocity; sFV/sAD – peak systolic FV/systolic AD ratio; ACEI or ARB – angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers.

Supplementary Table 2. Features of studied subjects according to the median of carotid systolic artery diameter.

	<Median (n=201)	>Median (n=202)	P
<i>Clinical features</i>			
Age, years	56.1±11.6	62.4±12.5	<0.0001
Male gender, %	32	52	<0.0001
Body mass index, kg/m ²	29.7±5.7	31.1±5.5	0.604
Duration of hypertension, years	10 (16)	14 (17)	0.010
Systolic blood pressure mmHg	137.4±21.5	146.6±27.2	<0.001
Diastolic blood pressure, mmHg	77.6±14.7	76.7±17.6	0.602
Heart rate, b.p.m.	68.3±11.0	68.1±12.9	0.867
LV hypertrophy, %	68	88	<0.0001
LV ejection fraction, %	67.0±6.7	65.4±7.6	0.029
Smoking, %	13	9	0.195
Diabetes mellitus, %	24	32	0.064
Family history of CHD, %	29	25	0.415
High cardiovascular risk*, %	45	61	0.001
Previous cardiovascular events, %	17	18	0.810
Glycemia, mg/dL	98 (27)	100 (30)	0.037
Triglycerides, mg/dL	135 (99)	128 (98)	0.568
HDL-cholesterol, mg/dL	51.4±14.7	48.8±14.7	0.086
LDL-cholesterol, mg/dL	115.9±42.9	105.4±34.8	0.007
C-Reactive Protein, mg/dL	0.34 (0.53)	0.33 (0.56)	0.205

Creatinine, mg/dL	0.87±0.25	1.03±0.40	<0.0001
Diuretics, %	78	81	0.443
Beta-blockers, %	47	49	0.652
Calcium-channel-blockers, %	38	55	<0.001
ACEI or ARB, %	82	82	0.981
Aspirin, %	47	50	0.516
Statins, %	31	40	0.062
<i>Common carotid artery features</i>			
Intima-media thickness, mm	0.72±0.14	0.80±0.14	<0.0001
Systolic AD, mm	5.61±0.45	6.92±0.67	<0.0001
Diastolic AD, mm	4.96±0.46	6.13±0.66	<0.0001
Peak systolic FV, cm/s	77.9±15.6	68.4±17.9	<0.0001
End-diastolic FV, cm/s	21.6±4.9	16.4±4.6	<0.0001
Resistive index	0.72±0.05	0.76±0.05	<0.0001
Artery compliance, %/10 mmHg	2.18 (1.33)	1.79 (1.08)	<0.001
Stiffness index	4.38 (2.71)	5.17 (2.69)	<0.001
sFVs/AD, s ⁻¹	140.8±35.4	100.3±29.2	<0.0001

Legend. LV – left ventricular; CHD – coronary heart disease; HDL – high-density-lipoprotein; LDL – low-density-lipoprotein; AD – artery diameter; FV – flow velocity; sFV/sAD – peak systolic FV/systolic AD ratio; ACEI or ARB – angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers.

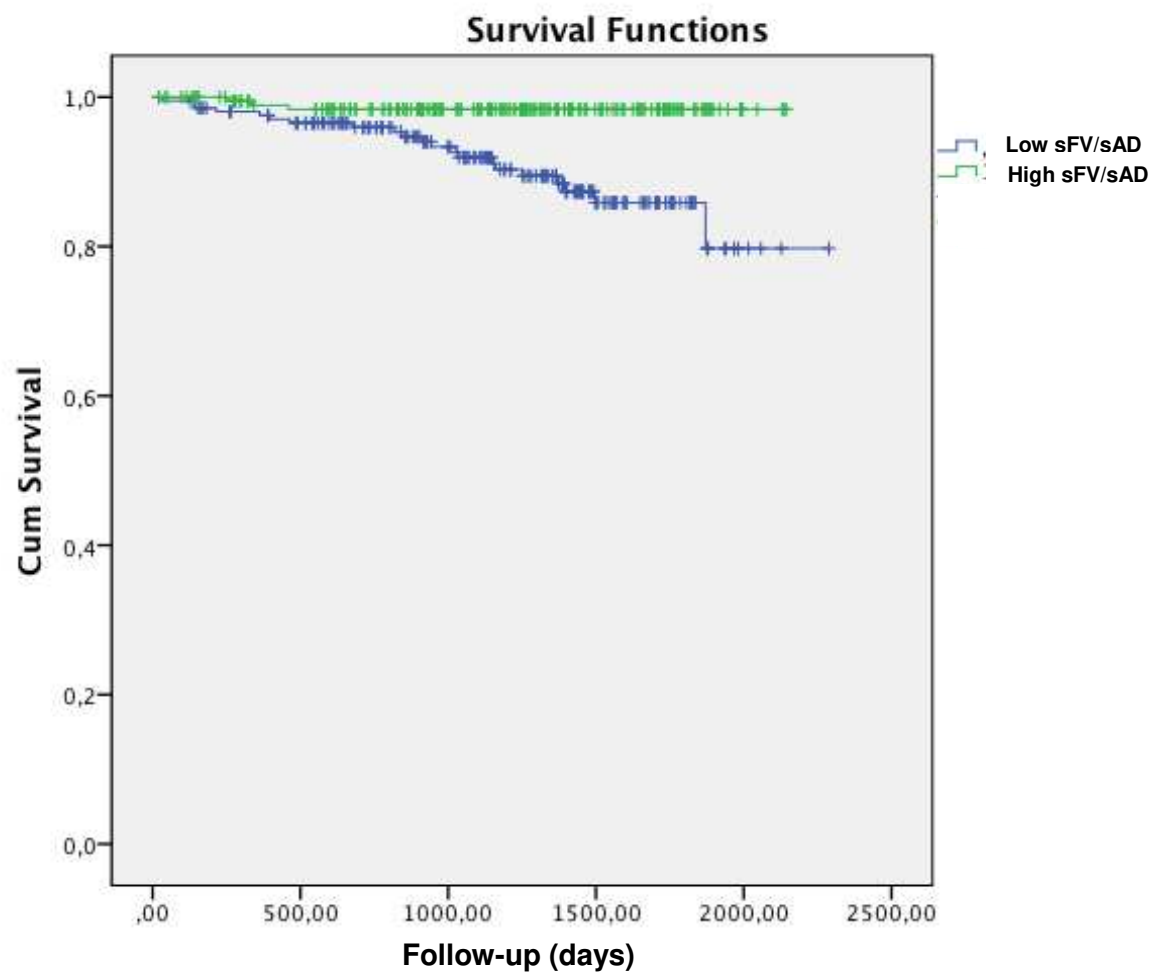
Supplementary Table 3. Baseline features of studied subjects that had or not major adverse cardiovascular events.

	No Events (n=376)	Events (n=27)	P
<i>Clinical features</i>			
Age, years	59.1±12.3	63.0±13.6	0.151
Male gender, %	41	44	0.722
Body mass index, kg/m ²	30.6±5.7	28.3±5.0	0.033
Duration of hypertension, years	12 (15)	10 (15)	0.964
Systolic blood pressure, mmHg	141.1±24.4	155.3±28.1	0.004
Diastolic blood pressure, mmHg	76.5±15.5	85.8±23.2	0.004
Heart rate, b.p.m.	68.2±11.8	66.9±14.1	0.583
LV hypertrophy, %	77	81	0.601
LV ejection fraction, %	66.2±7.1	66.0±9.4	0.868
Smoking, %	11	7	0.476
Diabetes mellitus, %	27	44	0.054
Family history of CHD, %	28	11	0.057
High cardiovascular risk, %	52	74	0.024
Previous cardiovascular events, %	19	18	0.899
Glycemia, mg/dL	98 (27)	104 (45)	0.515
Triglycerides, mg/dL	129 (98)	104 (83)	0.239
HDL-cholesterol, mg/dL	49.8±14.7	53.8±15.1	0.197
LDL-cholesterol, mg/dL	110.9±39.7	107.3±34.4	0.605
C-Reactive Protein, mg/dL	0.33 (0.54)	0.46 (80)	0.570

Creatinine, mg/dL	0.95±0.34	1.01±0.27	0.328
Diuretics, %	79	81	0.758
Beta-blockers, %	47	67	0.049
Calcium-channel-blockers, %	45	63	0.070
ACEI or ARB, %	82	81	0.986
Aspirin, %	48	59	0.253
Statins, %	34	59	0.008
<i>Common carotid artery features</i>			
Intima-media thickness, mm	0.76±0.14	0.83±0.16	0.025
Systolic AD, mm	6.23±0.86	6.82±0.79	<0.001
Diastolic AD, mm	5.50±0.80	6.11±0.75	<0.001
Peak systolic FV, cm/s	74.1±17.3	60.4±13.4	<0.0001
End-diastolic FV, cm/s	19.3±5.4	15.4±4.6	0.0001
Resistive index	0.74±0.06	0.75±0.05	0.353
Artery compliance, %/10 mmHg	2.05 (1.27)	1.71 (0.83)	0.040
Stiffness index	4.73 (2.76)	4.96 (2.39)	0.301
sFV/sAD, s ⁻¹	122.6±37.9	91.2±29.8	<0.0001

Legend. LV – left ventricular; CHD – coronary heart disease; HDL – high-density-lipoprotein; LDL – low-density-lipoprotein; AD – artery diameter; FV – flow velocity; sFV/sAD – peak systolic FV/systolic AD ratio; ACEI or ARB – angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers.

Supplementary Figure 1. Kaplan-Meier curves for MACE stratified by median value of sFV/sAD ratio



4- DISCUSSÃO GERAL

O principal resultado desta pesquisa foi que a presença de baixo índice VFS/DS foi um preditor independente de eventos CVs maiores em indivíduos hipertensos. Este índice combina em uma só variável duas alterações carotídeas, que são o aumento do diâmetro e a redução da velocidade de fluxo. O aumento do diâmetro e a redução da velocidade de fluxo carotídeos têm sido associados com fatores de risco tradicionais para aterosclerose (44, 54, 62, 63), assim como com manifestações de doenças CVs (51, 54, 55). Em concordância com estes dados, nossos resultados mostraram que as alterações no DS e na VFS se relacionaram à presença de fatores de risco CV. Por exemplo, tanto indivíduos com alto DS ou baixa VFS apresentaram maior idade e pressão arterial sistólica, além de exibirem elevado risco CV baseado em diretrizes e escores de risco (20). Além disso, ambos associaram-se a elevada prevalência de hipertrofia e baixa fração de ejeção do ventrículo esquerdo, o que confirma observações de estudos anteriores (51, 52, 56) e indica que estas alterações carotídeas podem ser marcadores de lesões de órgão-alvo em hipertensos. Estes resultados, associados ao fato de VFS e DS carotídeos exibirem uma correlação significativa, elevaria a chance de alto DS e baixa VFS serem consequência de um processo fisiopatológico em comum. Entretanto as curvas de Kaplan-Meier para eventos CVs maiores, estratificada pelas medianas de DS e VFS carotídeos, mostraram que pacientes com alto DS e baixa VFS apresentam pior desfecho clínico quando comparados àqueles com alto DS ou baixa VFS isoladamente, o que sugere um efeito aditivo destas duas variáveis. As razões para este efeito aditivo não são claras, mas algumas explicações podem ser sugeridas. Em primeiro lugar, o DS e a VFS são variáveis hemodinâmicas e estruturais, respectivamente, e por isso avaliam e representam diferentes aspectos da artéria carótida. Em segundo lugar, o resultado da análise bivariada revelou

apenas uma fraca correlação entre DS e FS ($r=-0.373$), sugerindo que estas características vasculares podem ter determinantes distintos. Em concordância com esta hipótese, indivíduos com alto DS e baixa VFS exibiram algumas características distintas ao serem incluídos no estudo. Por exemplo, a presença de baixa VFS se relacionou a maior pressão arterial diastólica e níveis mais elevados de proteína C reativa, enquanto que alto DS se relacionou a sexo masculino, altos níveis de creatinina, glicose, marcadores de rigidez arterial (complacência arterial e índice de rigidez) e resistividade carotídea. Estes dados sugerem que alto DS e baixa VFS podem representar respostas arteriais distintas a diferentes mecanismos fisiopatológicos em pacientes hipertensos.

No presente estudo, o diâmetro carotídeo aferido correspondeu ao diâmetro luminal, o qual não foi medido na presença de placa aterosclerótica. Neste contexto, podemos afirmar que, em nossa amostra, o aumento do diâmetro arterial não se deve a uma resposta compensatória à presença de aterosclerose com o intuito de preservar o diâmetro do lúmen arterial. As explicações para a dilatação do diâmetro luminal carotídeo ainda não estão completamente estabelecidas, embora alguns estudos tenham apontado para a participação de disfunção do tônus vaso motor (48) e de alterações das camadas elásticas da parede arterial (49) neste processo. Além disto, vários estudos sugeriram um papel importante das metaloproteinases neste processo (64). As metaloproteinases pertencem a uma família de endopeptidases dependentes de zinco capazes de degradar componentes da matriz extracelular, que são liberadas por macrófagos infiltrados na parede vascular e pelas próprias células vasculares (65, 66). A artéria carótida está continuamente submetida a estresse mecânico, especialmente em hipertensos, o que poderia levar a sua

dilatação na presença de fragilidade da matriz extracelular (67). Postula-se que esta fragilidade poderia ser consequência de um aumento da atividade inflamatória na circulação e na parede da artéria, que poderiam ativar a liberação de metaloproteinases que por sua vez, mudariam as propriedades da matriz extracelular (68).

Por outro lado, quanto à redução da VFS existem poucos estudos. Há dados sugerindo que baixa velocidade de fluxo carotídeo seja marcador de pior desempenho hemodinâmico sistêmico (56), o que é corroborado por nossos resultados, ao demonstrarmos uma clara associação entre VFS baixa e pior desempenho sistólico do ventrículo esquerdo. É possível também hipotetizar que a redução da VFS seja resultado de uma alteração hemodinâmica não apenas sistêmica, mas também local, como manifestação de redução do *shear stress*, que por sua vez está associado ao desenvolvimento de aterosclerose local (68, 69). Sendo assim, baixa VFS poderia ser considerada também um marcador de remodelamento vascular local.

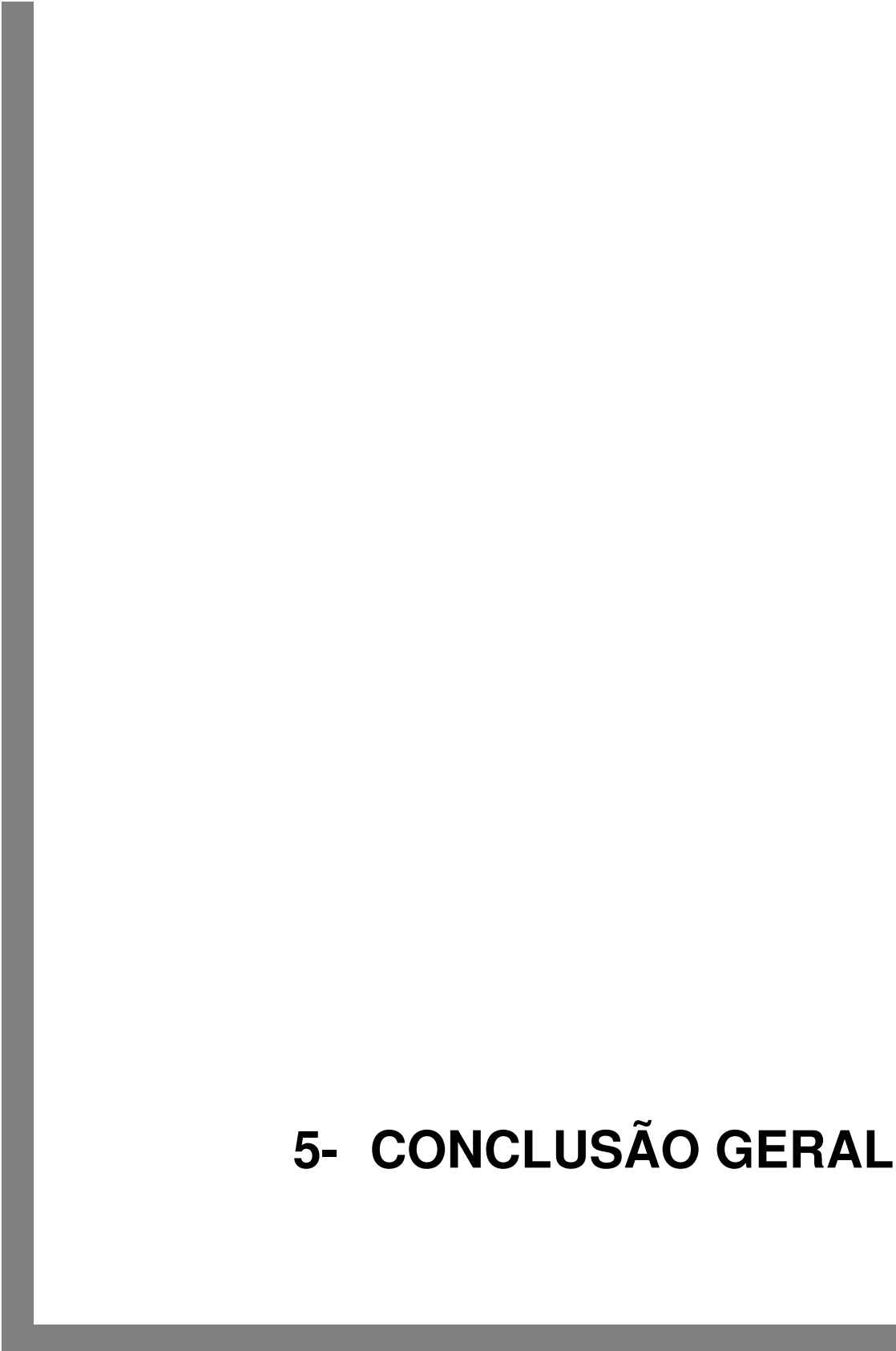
Com a finalidade de investigar potenciais mecanismos pelos quais o baixo índice VFS/DS está relacionado ao desenvolvimento de eventos CVs, nós avaliamos as características dos indivíduos estudados estratificando-as pelos valores das medianas de VFS/DS. Notadamente, os sujeitos com baixa VFS/DS apresentaram maior idade, assim como maior nível de pressão arterial e de proteína C reativa, além de maior prevalência de alto risco CV determinada clinicamente. No entanto, resultados da análise de regressão revelaram que a associação entre VFS/DS e eventos CVs maiores foi independente de fatores de risco tradicionais, sugerindo que há o envolvimento de mecanismos alternativos. Neste sentido, baixo índice

VFS/DS também se relacionou a outras alterações vasculares como elevação da rigidez e da EIM, assim como a lesões extra-vasculares, como hipertrofia e redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Estes últimos dados sugerem que a razão VFS/DS seja não somente representativa de anormalidades vasculares, mas também um marcador de alterações na estrutura cardíaca e hemodinâmica, o que poderia contribuir para explicar a sua capacidade de prever eventos CVs em indivíduos hipertensos. Além disso, indivíduos com baixo índice VFS/DS apresentaram maiores valores de pressão arterial e maior duração da hipertensão, o que fortalece a hipótese de que este índice pode ser não só preditor de evento, mas também um marcador de lesões de órgão-alvo ou até mesmo uma manifestação de lesão de órgão-alvo. Contudo, estudos adicionais são necessários para confirmar esta hipótese.

O ultrassom de carótida é considerado um método atraente para avaliação de risco CV, visto que é um método não invasivo, facilmente realizável e de relativo baixo custo (27, 28, 29). Entre os parâmetros carotídeos conhecidos, a EIM tem sido a variável mais estudada como preditor de eventos CVs (30, 37). Em nosso estudo, a EIM não se associou a eventos CVs maiores em modelos de regressão que incluíram estimativas de risco CV baseadas em fatores de risco tradicionais e a razão VFS/DS como variáveis confundidoras. Estes achados estão de acordo com dados de outros grupos que mostraram acréscimo modesto ou inexistente na predição de risco quando este parâmetro foi adicionado a modelos de predição de doença CV (40). Uma possível explicação para a falta de associação entre EIM e eventos CVs maiores em nossa amostra de hipertensos poderia ser que a medida da EIM não permite a diferenciação dos dois componentes da parede arterial, isto é

a íntima e a média (31). Como a HAS promove o espessamento da parede através da hipertrofia da camada média (42), pode ser argumentado que a EIM carotídea não seja um marcador específico do processo aterosclerótico, principalmente em hipertensos. Em contrapartida, nossos resultados mostraram que baixo índice VFS/DS se associou significativamente a eventos CVs maiores mesmo após ajuste para alto risco CV e EIM. Visto que a avaliação de VFS e DS carotídeos é simples e realizada através de um exame rotineiro com boa reprodutibilidade e baixa variabilidade (37, 62), o índice VFS/DS carotídeo poderia ser uma alternativa útil na estratificação de risco CV em hipertensos. No entanto há necessidade de confirmação dos nossos achados em outras coortes incluindo hipertensos e normotensos.

Algumas limitações de nosso estudo precisam ser apontadas. A amostra estudada foi composta por hipertensos acompanhados em um ambulatório de hospital terciário, que exibiram alta prevalência de lesão de órgão-alvo (78% tinham hipertrofia cardíaca) e de alto risco CV com base em critérios clínicos (53%). Esta característica é a primeira limitação do estudo a ser considerada, pois os dados não podem ser extrapolados para a população hipertensa em geral. Em segundo lugar, todos os pacientes estavam em uso de medicações com ações CVs, por isso não podemos afirmar que os resultados não foram influenciados por estes fármacos. Outra possível limitação corresponde ao relativo pequeno número de eventos CVs observados durante o seguimento do estudo, o que poderia provocar a saturação de alguns modelos de regressão utilizados na análise estatística.



5- CONCLUSÃO GERAL

Baixo índice VFS/DS é um preditor independente de eventos CVs maiores em indivíduos hipertensos, sendo superior à predição realizada pelo *Framingham Risk Score* e pela EIM carotídea.



6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Mansur AP, Favarato D. Mortality due to Cardiovascular Diseases in Brazil and in the Metropolitan Region of São Paulo: A 2011 Update. *Arq Bras Cardiol* 2012;99(2):755-61.
- 2) Lewington SC, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13.
- 3) VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 Suppl):1-51.
- 4) The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
- 5) Cipullo JP, Martin JF, Ciorlia LA, Godoy MR, Cação JC, Loureiro AA, et al. Hypertension prevalence and risk factors in a Brazilian urban population. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(4):519-26.
- 6) Rosário TM, Scala LC, França GVA, Pereira MRG, Jardim PC. Prevalência, controle e tratamento da hipertensão arterial sistêmica em Nobres, MT. *Arq Bras Card* 2009;93(6):672–78.
- 7) Kaplan NM, Victor RG. Editor: Kaplan NM. *Hipertensão clínica de Kaplan*. 10a. ed, São Paulo, Editora Artmed, 2012; p150-p160.
- 8) Kaplan NM, Victor RG. Editor: Kaplan NM. *Hipertensão clínica de Kaplan*. 10a. ed, São Paulo, Editora Artmed, 2012; p168.

- 9) Alexandre AS, Sposito AC. Análise crítica da estratificação de risco cardiovascular Revista SOCESP 2011;21(2).
- 10) Sposito AC, Ramires JA, Jukema JW, Molina JC, da Silva PM, Ghadanfar MM, et al. Physicians' attitudes and adherence to use of risk scores for primary prevention of cardiovascular disease: cross-sectional survey in three world regions. Curr Med Res Opin. 2009;25(5):1171-8.
- 11) D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. JAMA. 2001;286(2):180-7.
- 12) Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. JAMA. 2007;297(6):611-9.
- 13) Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, et al High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? J Am Coll Cardiol 2013;62(5):397-408.
- 14) Sillesen H, Fuster V. Predicting coronary heart disease: from Framingham Risk Score to ultrasound bioimaging. Mt Sinai J Med. 2012;79(6):654-63
- 15) Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. Circulation 2010;121(15):1768-77.
- 16) Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. J Am Coll Cardiol. 2010;55(12):1169-77.

- 17) Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
- 18) Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*. 1991;121(1 Pt 2):293-8.
- 19) Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. IV Diretriz Brasileira de dislipidemia e prevenção de aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007;88(Suppl 1):2-19.
- 20) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, 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* 2007;14 (Suppl 2):S1–S113.
- 21) Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28 (1): 88–136.

- 22) Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105(3):310-5.
- 23) Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H; SIGN group on risk estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*. 2007;93(2):172-6.
- 24) 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*; 2013 Nov 7.
- 25) Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(2):93–111.
- 26) Kullo IJ, Malik AR. Arterial ultrasonography and tonometry as adjuncts to cardiovascular risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(13):1413–26.
- 27) Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksäss A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13705.

- 28) Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010; 31(16):2041-8.
- 29) O'Leary DH, Bots ML. Imaging of atherosclerosis: carotid intima-media thickness. *Eur Heart J* 2010;31(14):1682-9.
- 30) Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB Sr. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2011;365(3):213-21.
- 31) Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. *Circulation* 1986;74(6):1399-406.
- 32) Grobbee DE, Bots ML. Carotid intima-media thickness as indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med*. 1994;236(5):567–73.
- 33) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Savage PJ, Borhani NO, Kittner SJ, et al. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Stroke*. 1996;27(2):224-31.
- 34) Niu L, Zhang Y, Qian M, Meng L, Xiao Y, Wang Y, et al. Impact of multiple cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness and elasticity. *PLoS One*. 2013;8(7):e67809.
- 35) Kawai T, Ohishi M, Takeya Y, Onishi M, Ito N, Oguro R, et al. Carotid plaque score and intima media thickness as predictors of stroke and mortality in hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2013;36(10):902-9.

- 36) Zielinski T, Dzielinska Z, Januszewicz A, Rynkun D, Makowiecka Ciesla M, Tyczynski P, et al. Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients with coronary artery disease. *Am J Hypertens*. 2007;20(10):1058-64.
- 37) Baldassarre D, Hamsten A, Veglia F, de Faire U, Humphries SE, Smit AJ, et al. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1489-99.
- 38) Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y, Tomiyama M, Yoshii M, Matayoshi T, et al. Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2004;18(1):17-23.
- 39) Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998;128(4):262-9.
- 40) van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AF, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013;228(1):1-11.

- 41) Gemignani T, Matos-Souza JR, Coelho OR, Franchini KG, Nadruz W Jr. Postural changes may influence popliteal atherosclerosis by modifying local circumferential wall tension. *Hypertens Res.* 2008;31(11):2059-64.
- 42) Zanchetti A. Intermediate endpoints for atherosclerosis in hypertension. *Blood Press Suppl.* 1997;2:97-102.
- 43) Kaplan NM, Victor RG. Editor: Kaplan NM. *Hipertensão clínica de Kaplan*. 10a. ed, São Paulo, Editora Artmed, 2012; p96-p97.
- 44) Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Ohtsuka N. Association between risk factors and carotid enlargement. *Intern Med* 2006;45(8):503–9.
- 45) Mannami T, Baba S, Ogata J. Potential of carotid enlargement as a useful indicator affected by high blood pressure in a large general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke* 2000;31(12):2958-65.
- 46) Crouse JR, Goldbourt U, Evans G, Pinsky J, Sharrett AR, Sorlie P, et al. Arterial enlargement in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. In vivo quantification of carotid arterial enlargement. The ARIC Investigators. *Stroke* 1994;25(7):1354-9.
- 47) Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316(22):1371–5.

- 48) Benetos A, Huguet F, Albaladejo P, Brisac AM, Pappo M, Safar ME, et al. Role of adrenergic tone in mechanical and functional properties of carotid artery during aging. *Am J Physiol*. 1993;265(4 Pt 2):1132-8.
- 49) Simon G, Danneman KJ. Dilation and Reduced Distensibility of Rat Carotid Artery with Aging. *Clin Exp Hypertens*. 2005;27(6):459-66.
- 50) Ferrara LA, Mancini M, Iannuzzi R, Marotta T, Gaeta I, Pasanisi F, et al. Carotid diameter and blood flow velocities in cerebral circulation in hypertensive patients. *Stroke* 1995;26(3):418-21.
- 51) Terry JG, Tang R, Espeland MA, Davis DH, Vieira JL, Mercuri MF, et al. Carotid arterial structure in patients with documented coronary artery disease and disease-free control subjects. *Circulation* 2003;107(8):1146-51.
- 52) Polak JF, Wong Q, Johnson WC, Bluemke DA, Harrington A, O'Leary DH, et al. Associations of cardiovascular risk factors, carotid intima-media thickness and left ventricular mass with inter-adventitial diameters of the common carotid artery: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2011;218(2):344-9.
- 53) Owolabi MO, Agunloye AM. Risk factors for stroke among patients with hypertension: a case-control study. *J Neurol Sci* 2013;325(1-2):51-6.
- 54) Bai CH, Chen JR, Chiu HC, Pan WH. Lower blood flow velocity, higher resistance index, and larger diameter of extracranial carotid arteries are associated with ischemic stroke independently of carotid atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *J Clin Ultrasound* 2007;35(6):322-30.

- 55) Fukuhara T, Hida K, Manabe Y, Munemasa M, Matsubara H, Akao I, et al. Reduced flow velocity in the internal carotid artery independently of cardiac hemodynamics in patients with cerebral ischemia. *J Clin Ultrasound*. 2007;35(6):314-21.
- 56) Saha M, Muppala MR, Castaldo JE, Gee W, Reed JF 3rd, Morris DL. The impact of cardiac index on cerebral hemodynamics. *Stroke* 1993;24(11):1686-90.
- 57) Pourcelot L. Editor: Peronneau P. *Velocimetrie Ultrasonore Doppler*. Paris, France; Editora INSERM; 1975:p213–p240.
- 58) Frauchiger B , Schmid HP, Roedel C, Moosmann P, Staub D. Comparison of carotid arterial resistive indices with intima-media thickness as sonographic markers of atherosclerosis. *Stroke*. 2001;32(4):836–841.
- 59) Staub D, Meyerhans A, Bendi B, Schmid HP, Frauchiger B. Prediction of cardiovascular morbidity and mortality: comparison of the internal carotid artery resistive index with the common carotid artery intima-media thickness. *Stroke* 2006;37(3):800-5.
- 60) Lee MY, Wu CM, Chu CS, Lee KT, Sheu SH, Lai WT. Association of carotid hemodynamics with risk of coronary heart disease in a Taiwanese population with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2008;21(6):696-700.
- 61) Morillas P, Quiles J, Mateo I, Bertomeu-González V, Castillo J, de Andrade H, et al. Carotid resistive index in treated hypertensive patients: relationship with target organ damage. *Blood Press* 2012;21(6):360-6.

- 62) Crouse JR, Goldbourt U, Evans G, Pinsky J, Sharrett AR, Sorlie P, et al. Risk factors and segment-specific carotid arterial enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke* 1996;27(1):69-75.
- 63) Empana JP, Zureik M, Gariepy J, Courbon D, Dartigues JF, Ritchie K, et al. The metabolic syndrome and the carotid artery structure in noninstitutionalized elderly subjects: the Three-City Study. *Stroke* 2007;38(3):893–9.
- 64) Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002;90(3):251–62.
- 65) Godin D, Ivan E, Johnson C, Magid R, Galis ZS. Remodeling of carotid artery is associated with increased expression of matrix metalloproteinases in mouse blood flow cessation model. *Circulation* 2000;102(23):2861–6.
- 66) Ivan E, Khatri JJ, Johnson C, Magid R, Godin D, Nandi S, et al. Expansive arterial remodeling is associated with increased neointimal macrophage foam cell content: the murine model of macrophage-rich carotid artery lesions. *Circulation* 2002;105(22):2686–91.
- 67) Karras A, Haymann JP, Bozec E, Metzger M, Jacquot C, Maruani G, et al. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension* 2012;60(6):1451-7.

68) Cecchi E, Giglioli C, Valente S, Lazzeri C, Gensini GF, Abbate R et al. Role of hemodynamic shear stress in cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2011;214(2):249–56.

69) Wentzel JJ, Chatzizisis YS, Gijssen FJ, Giannoglou GD, Feldman CL, Stone PH. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions. *Cardiovasc Res* 2012;96(2):234–43.