MARIA CAROLINA SALMORA FERREIRA SAE

CONSUMO DE SÓDIO E SUAS ASSOCIAÇÕES COM ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E HEMODINÂMICAS EM ARTÉRIAS CARÓTIDAS DE SUJEITOS HIPERTENSOS

Campinas - SP
2010

MARIA CAROLINA SALMORA FERREIRA SAE

CONSUMO DE SÓDIO E SUAS ASSOCIAÇÕES COM ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E HEMODINÂMICAS EM ARTÉRIAS CARÓTIDAS DE SUJEITOS HIPERTENSOS

Tese de doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para a obtenção do Título de Doutor em Clínica Médica. Modalidade: Ciências Básicas.

Orientador: Prof. Dr. Wilson Nadruz Júnior

Co- Orientadora: Profa. Dra. Maria Cecília J. B. Gallani

Campinas - SP
2010

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP
Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

Sae, Maria Carolina Salmora Ferreira
Sa16c Consumo de sódio e suas associações com alterações estruturais e hemodinâmicas em artérias carótidas de sujeitos hipertensos / Maria Carolina Salmora Ferreira Sae. Campinas, SP : [s.n.], 2010.

Orientadores : Wilson Nadruz Júnior, Maria Cecília Bueno Jayme Gallani
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hipertensão arterial. 2. Hábitos alimentares. 3. Espessura intima-média. 4. Elasticidade. I. Nadruz Júnior, Wilson. II. Gallani, Maria Cecília Bueno Jayme. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Título em inglês : Sodium intake and its association with structural and hemodynamic alterations in carotid arteries of hypertensive subjects

Keywords:
- Hypertension
- Food habits
- Intima-media thickness
- Elasticity

Titulação: Doutor em Clínica Médica
Área de concentração: Ciências Básicas

Banca examinadora:

Prof. Dr. Wilson Nadruz Júnior
Prof. Dr. Luiz Antonio Kannebley Bittencourt
Profa. Dra. Maria Helena Melo Lima
Profa. Dra. Miako Kimura
Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Júnior

Data da defesa: 12-04-2010

Banca examinadora da tese de Doutorado

Maria Carolina Salmora Ferreira Sae

Orientador: Prof. Dr. Wilson Nadruz Júnior

Membros:

1. Profª. Drª. Maria Helena Melo Lima
2. Profª. Drª. Miako Kimura
3. Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Júnior
4. Prof. Dr. Luiz Antonio Kannebley Bittencourt
5. Prof. Dr. Wilson Nadruz Júnior

Curso de pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 12/04/2010

AGRADECIMENTOS

- Deus, pela essência da minha vida, pela possibilidade de aprendizado e pelo mistério da vida da qual fui, sou e serei parte.
- Aos pacientes que sedem seu tempo e compartilham conosco a esperança de melhora, sempre com um sorriso no rosto, e que na confidencialidade dos dados dão possibilidade à nossas idéias e por fim à nossa vida.
- Minha vida, família, meu grande facilitador e companheiro que acredita em mim até quando eu estou começando a duvidar, Diogo, tudo ao seu lado é mais doce, fácil e mais feliz.
- Minha família amada que desde sempre me deu os alicerces para que eu aqui estivesse Tadeu, Rosângela, Tadeuzinho e Gabriel.
- Minha família amada e incentivadora Marcos, Maria Silvia, Paula e Milena.
- Meus orientadores, Wilson e Cecília, pelo apoio constante, confiança, estímulo e pelo exemplo pessoal e profissional que compartilharam comigo desde sempre, amigos queridos, meu profundo agradecimento.
- José Alexandre (Guará), pelo profissionalismo, paciência e cuidado com que me ajudou a concretizar esta pesquisa, meu profundo agradecimento.
- Enfermeira Ana Maria, exemplo de profissional, amiga querida e meu maior exemplo de como se deve cuidar de um paciente.
- Amigos de caminhada, *TÃO QUERIDOS E ESSENCIAIS*, Maria Lilian, Maruska, José Alexandre, Ana Carolina e Luciane (minha irmãzinha) obrigada por fazerem de qualquer momento um momento especial.
- Amigos do laboratório de Biologia Cardiovascular, Roberto, Higor e Cristiane.
- Aos Professores Kleber Franchini e Roberta Rodrigues.
- Aos funcionários do Ecocardiograma e do Ambulatório Geral de Adultos do Hospital de Clínicas – Unicamp.
- À Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, que com sua excelência e história um dia fez parte dos meus sonhos, hoje faz parte de felizes 10 anos de minha vida e agora novamente...dos meus sonhos.

Dedicatória

Ao grande amor da minha vida, razão da minha resistência e esperança, motivo da minha alegria de viver, companheiro de todas as horas...
Diogo.

"Necessitamos sempre de ambicionar alguma coisa que, alcançada não nos torna sem ambição."

Carlos Drummond de Andrade

O consumo elevado de sódio vem sendo amplamente estudado ao longo dos anos com o intuito de avaliar sua contribuição para o desenvolvimento de hipertensão arterial e aumento do risco cardiovascular. No entanto, pouco se sabe sobre o impacto do consumo de sódio sobre a estrutura e hemodinâmica das artérias carótidas. Desta forma, este estudo buscou investigar os efeitos do consumo de sódio sobre parâmetros estruturais e hemodinâmicos nas artérias carótidas de indivíduos hipertensos. A amostra foi composta por cento e trinta e quatro pacientes (n=134), selecionados aleatoriamente, atendidos no ambulatório de Hipertensão Arterial do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. O consumo diário de sódio (CDS) foi estimado pelos métodos de auto-relato: recordatório de 24 horas; consumo de sódio per capita e um questionário de freqüência alimentar - QFASó. Foram ainda obtidos dados clínicos e laboratoriais e realizado o exame ultra-sonográfico de carótidas. Os sujeitos tiveram um CDS de 5520 ± 286mg/dia. A análise univariada mostrou que o consumo diário de sódio se correlacionou com o diâmetro sistólico e diastólico da artéria carótida comum ($r=0.36$ e $r=0.34$, ambos $p<0.001$), tensão circunferencial de pico e média ($r=0.44$ e $r=0.39$, ambos $p<0.001$) ,Modelo de elasticidade de Young ($r=0.40$, $p<0.001$), espessura de íntima-média ($r=0.19$, $p<0.05$) e com o índice de resistência da artéria carótida interna ($r=0.20$, $p<0.05$). A análise multivariada mostrou que o consumo diário de sódio foi associado com o diâmetro da artéria carótida comum, a tensão circunferencial da parede e o modelo de elasticidade de Young. Estes dados sugerem que o consumo de sódio é um preditor independente de menor elasticidade, aumento do diâmetro da artéria e maior carga hemodinâmica local nas artérias carótidas de hipertensos.

Palavras-chave: Hipertensão; Sódio na Dieta; Comportamento alimentar; Artéria Carótida Primitiva, Túnica Íntima, Módulo de Elasticidade

ABSTRACT

High sodium consumption and its effect on hypertension has been widely studied over the years in an attempt to more clearly assesses its contribution for high blood pressure levels and progression of cardiovascular disease. However, little is known about the impact of dietary sodium on the structure and hemodynamics of carotid arteries. We investigated the effects of sodium intake on carotid structural and hemodynamic parameters of hypertensive subjects. The study sample was compound by one hundred third four subjects (n=134) who attended a hypertensive outpatient clinic in State University of Campinas teaching hospital, were randomly selected. Daily sodium intake was estimated by 24 hour recall, discretionary sodium and a food frequency questionnaire. Clinical history, carotid ultrasound and hemodynamic, inflammatory and metabolic parameters were also obtained. The studied sample had a daily sodium intake of 5520±286mg/day. Univariate analysis showed that daily sodium intake correlated with common carotid artery systolic and diastolic diameter ($r=0.36$ and $r=0.34$; both $p<0.001$), peak and mean circumferential tension ($r=0.44$ and $r=39$; both $p<0.001$), Young's Elastic Modulus ($r=0.40$, $p<0.001$), intima-media thickness ($r=0.19$, $p<0.05$) and with internal carotid artery resistive index ($r=0.20$; $p<0.05$). Multivariate analyses showed that daily sodium intake was associated with common carotid artery diameter, circumferential wall tension and Young's Elastic Modulus. These data suggest that sodium intake is an independent predictor of reduced elasticity, increased luminal diameter and higher local hemodynamic load in carotid arteries of hypertensive subjects.

Keywords: Hypertension; Sodium, Dietary; Feeding Behavior; Carotid Artery, Common; Tunica Intima; Elastic Modulus

LISTA DE ABREVIATURAS

DATASUS	Departamento de informática e informação do Sistema Único de Saúde
DCV	Doença cardiovascular
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HOMA - IR	*Homeostasis Model Assessment -Insulin resistance*
HVE	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
IECA	Inibidores da enzima conversora de Angiotensina
LOA	Lesões de órgãos alvo
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
JNC 7	Seventh Joint National Committee on Hypertension
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
EIM	Espessura de íntima-média
HOMA	Homeostasis Model Assessment
CDS	Consumo diário de sódio
ACC	Artéria Carótida Comum
ACI	Artéria Carótida Interna
IR-CI	Índice de resistividade da carótida interna
YEM	Índice de elasticidade de Young
TCS	Tensão circunferencial sistólica
DS	Diâmetro sistólico
CES	Canais epiteliais de sódio
QFASó	Questionário de freqüência alimentar de alimentos com alto teor de sódio

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Clinical features and measurements of sodium intake 48
Tabela 2. Systemic hemodynamic parameters and carotid features 49
Tabela 3. Univariate analysis of common carotid structural parameters 50
Tabela 4. Univariate analysis of carotid hemodynamic parameters 51
Tabela 5. Stepwise regression analyses for common carotid parameters 52
Tabela 6. Correlação das variáveis carotídeas com as medidas de consumo e excreção de sódio. Campinas, 2010 53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema da artéria carótida 29
Figura 2. Medida da espessura de íntima-média carótida comum direita 30

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas.....

Lista de Tabelas.....

Lista de Figuras.....

Resumo.....

Abstract.....

1. INTRODUÇÃO..... 13

1.1 Hipertensão Arterial e Risco Cardiovascular..... 14

1.2 Impacto do consumo de sal sobre o risco cardiovascular em normotensos e hipertensos..... 15

1.3 Impacto do consumo de sal sobre grandes artérias..... 18

1.4 Métodos na avaliação do consumo de sódio..... 20

1.5 Justificativa do objeto de estudo..... 22

2. OBJETIVO..... 24

2. Objetivo Geral..... 25

2.1 Objetivos Específicos..... 25

3. MATERIAIS E MÉTODOS..... 26

3.1 Local do Estudo 27

3.2 Sujeitos..... 27

3.3 Coleta de dados..... 27

3.4 Análise Estatística..... 31

3.5 Aspectos Éticos..... 31

4. RESULTADOS..... 32

4.1 Resultados não apresentados no artigo..... 53

5. Discussão..... 54

6. Conclusão..... 62

7. Colaborações em atividades de pesquisa durante o doutorado..... 64

8. Bibliografia..... 65

9. Anexos..... 74

10. Apêndice..... 80

INTRODUÇÃO

1.1 Hipertensão Arterial e Risco Cardiovascular

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é mundialmente reconhecida como um problema de saúde pública [1]. Além de apresentar alta prevalência e incidência na população, a HAS é também fator de risco primário para o desenvolvimento de outras doenças cardiovasculares como a insuficiência cardíaca, o infarto agudo do miocárdio, a doença isquêmica do coração, a doença cerebrovascular e a insuficiência renal [1,2,3].

No Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram que, no ano de 2008, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 22% (78.000) dos óbitos. Ainda no ano de 2008, a HAS foi causa isolada de mais de 140 mil internações e mais de dois mil óbitos isoladamente. Contudo, ao se considerarem as doenças para as quais a HAS é fator de risco, estes números são ainda maiores. Por exemplo, ao serem somados os dados de mortalidade por insuficiência cardíaca (IC), infarto agudo do miocárdio (IAM) e doença isquêmica do coração, a participação da HAS na taxa de óbito por doenças cardiovasculares passa a ser superior a 55% [4].

Ao longo dos anos, as investigações em torno do desenvolvimento da HAS e de suas complicações vêm sendo amplamente discutidas e avaliadas. O consagrado estudo de Framingham [5] foi o primeiro a demonstrar a importância de alguns fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardíaca e cérebro-vascular. Este estudo evidenciou que o risco cardiovascular associado à hipertensão arterial varia em relação aos níveis pressóricos, às lesões dos órgãos alvo e à carga de fatores de risco coexistentes.

No início da década de 80, outro estudo denominado *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) [6] avaliou múltiplos fatores de risco associados ao maior risco cardiovascular e mostrou a influência independente da pressão arterial na mortalidade por doença arterial coronariana (DAC), mesmo em sujeitos com níveis de Pressão Arterial Sistólica (PAS) abaixo de 140 mmHg. Estudos de meta-análise subseqüentes constataram que a pressão arterial está relacionada com a mortalidade cardiovascular a partir de 115/75 mmHg e que o risco de mortalidade por acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio duplica a cada 20 mmHg de

incremento da PAS (ou 10 mmHg da pressão arterial diastólica) [7,8]. Já em pacientes com HAS diagnosticada, há um aumento de duas a três vezes na prevalência de doença vascular aterosclerótica e de eventos cardiovasculares [5,9,10].

Com base nestas evidências, diversas diretrizes preconizam o controle rigoroso dos níveis pressóricos, recomendando que mesmo elevações discretas (120/80 para 140/90 mmHg) já sejam abordadas de forma a reduzir o risco cardiovascular [9,10]. Neste contexto, são orientadas alterações no estilo de vida, tanto para indivíduos com pressão arterial >120X80mmHg e <140X90mmHg, quanto para aqueles portadores de HAS [8,9,10]. Dentre estas intervenções não-medicamentosas, destaca-se a restrição no consumo de sódio na dieta [9 -12].

1.2 Impacto do consumo de sódio sobre o risco cardiovascular em normotensos e hipertensos

O consumo excessivo de sódio é um dos mecanismos envolvidos na gênese e perpetuação da hipertensão arterial e está diretamente associado a aumentos no risco cardiovascular [13,14]. Apesar disso, os esforços dos órgãos de saúde pública para reduzir o consumo de sal se limitam a poucos países e, ao contrário do cigarro e do álcool, muitos indivíduos não conhecem os efeitos deletérios do consumo excessivo do sal [12,15].

Na década de 50, dois estudos demonstraram uma correlação entre a excreção de sódio na urina e os níveis pressóricos elevados em hipertensos [16,17]. No entanto, seus objetivos principais eram entender os mecanismos de excreção e reabsorção renal de sódio e suas relações com o sistema renina-angiotensina-aldosterona em hipertensos e normotensos. Somente na década de 70, surgiram os primeiros estudos que passaram a se interessar na relação entre a excreção urinária e o consumo de sódio em hipertensos e normotensos [18].

Os ensaios experimentais, por sua, vez surgiram logo após os primeiros estudos clínicos que mostraram correlações entre o consumo ou excreção de sódio e a elevação dos níveis pressóricos [19]. Apesar de animais não serem espontaneamente hipertensos, nos primeiros estudos experimentais uma variedade de animais eram expostos a uma dieta rica em sódio. Assim, os primeiros estudos experimentais em ratos apontaram para achados interessantes: pela seleção de ratos sensíveis e resistentes ao sódio, observou-se que a hipertensão induzida pelo sódio poderia ser geneticamente determinada; em ratos susceptíveis à hipertensão sódio-induzida, os níveis pressóricos são diretamente associados à dose de sódio administrada; as lesões de órgão alvo observadas na hipertensão induzida pelo sódio foram as mesmas encontradas em estudos clínicos com humanos – hipertrofia cardíaca, doença renal e arteriosclerose [7,8, 19].

O mecanismo pelo qual o sódio pode elevar a pressão está primariamente associado ao aumento de volume plasmático e do liquido extracelular que, por alteração do débito cardíaco, estariam associados aos maiores níveis pressóricos. Esse mecanismo, por sua vez, vem sendo estudado de maneira mais aprofundada ao longo dos anos e a relação entre o sódio, sistema renina-angiotensina-aldosterona, outros fatores hormonais e seu impacto sobre mecanismos, como o aumento da reatividade vascular, vêm sendo amplamente estudados [12-15].

Na década de 1980, surgiram os primeiros estudos prospectivos que investigaram o impacto do consumo de sódio sobre o desenvolvimento de eventos cardiovasculares [8]. Em 1985, a análise de uma coorte de descendentes japoneses residentes no Havaí não encontrou uma associação entre consumo de sódio, estimado por um recordatório alimentar de 24 horas, e risco de eventos cerebrovasculares [20]. Em contrapartida, diversos estudos subseqüentes revelaram que o consumo de sódio apresentava uma relação direta não só com os níveis pressóricos, como também com eventos cardiovasculares [9]. Neste contexto, uma meta-análise recente, a qual avaliou 13 estudos prospectivos, demonstrou uma forte associação entre consumo de sódio e risco cardiovascular [8]. De maneira geral, estima-se que para um incremento de 5 gramas de sal na

dieta, equivalente à 2 gramas de sódio, há um aumento de 23% na incidência de acidente vascular encefálico e 17% no risco cardiovascular global. Por outro lado, resultados de estudos de intervenção indicam que uma redução da ingestão de sal na dieta habitual de 6 gramas/dia está associada à redução da pressão arterial sistólica/diastólica de 7/4 mmHg em pessoas com hipertensão e 4/2 mmHg em normotensos [8,9]. Essa diminuição em níveis populacionais poderia prever uma redução na taxa de acidente cerebrovascular em 24% e 18% para doença arterial coronária.

Por sua vez, os mecanismos envolvidos na relação entre o consumo de sódio, elevação da pressão arterial e risco cardiovascular, tem sido cada vez mais estudados [11,20]. Estima-se que o aumento do consumo de sal possa modular o risco cardiovascular por elevar a pressão arterial [20]. Estudos mais recentes demonstram ainda que os efeitos hemodinâmicos do elevado consumo de sódio como aumento do débito cardíaco e do fluxo sanguíneo poderiam levar à remodelação e enrijecimento arterial e hipertensão arterial sistólica e assim conseqüentemente ao aumento do risco cardiovascular global [21-22].

Outro mecanismo, bastante estudado, é associado ao sistema renina-angiotensina-aldosterona [22]. Os primeiros estudos voltados à sensibilidade e resistência ao sódio utilizavam, em modelos experimentais, situações em que se simulavam o aumento de angiotensina II e renina e condições como hipoaldostenonismo a fim de explicar a sobrecarga hemodinâmica, o aumento do débito cardíaco e os efeitos vasculares associados ao excesso de sódio e os eventos cardiovasculares [22-27]. Além disso, efeitos como aumento da massa ventricular esquerda (HVE) e maior incidência de infarto agudo do miocárdio também têm sido associados à relação entre o elevado consumo de sódio e hipertensão arterial [8,10, 21, 28].

Schmieder et al, descreveram uma significativa correlação entre a excreção urinária de sódio em 24 horas e a massa ventricular esquerda, independente da pressão arterial [30]. Mesmo quando consideradas medidas ambulatoriais de pressão arterial em 24 horas, observou-se uma associação significativa entre o

consumo de sal e a HVE. No entanto, foi observado que a correlação entre o consumo de sódio e a HVE é ainda mais significativa quando considerada a quantidade de sódio na dieta habitual do que com o uso da excreção urinária de 24 horas. Além disso, mudanças dietéticas que resultaram em um decréscimo na ingestão de sódio também provocaram uma redução na massa ventricular [30]. Esses dados sugerem o papel importante do consumo de sódio no desenvolvimento da HVE independente dos níveis de pressão arterial.

Dados dos estudos TOHP (Trials of hypertension prevention) mostraram uma diminuição no risco cardiovascular de longo prazo com a redução do consumo de sódio. Nos estudos TOHP I e II, intervenções que resultaram na redução do consumo de 2.5 e 2.0 gramas de sal/dia, respectivamente, levaram a uma redução de 30% nos eventos cardiovasculares no grupo da intervenção [31].

Dados experimentais demonstram ainda que o aumento do consumo de sódio está associado com maior carga aterosclerótica, alteração da complacência arterial e dilatação arterial anormal. Há ainda, outras evidências experimentais de que o elevado consumo de sódio esteja associado ao aumento da concentração de sódio intersticial, podendo este, por sua vez, alterar a reatividade vascular em resposta a angiotensina II [29,30].

Em geral, a maioria desses efeitos deletérios do consumo excessivo de sódio são considerados secundários ao aumento do débito cardíaco e dos níveis pressóricos associados, embora os dados em animais sugiram que possa haver efeitos independentes do nível de pressão arterial [7,31].

1.3 Impacto do consumo de sódio sobre grandes artérias

A depleção de água e sódio induz mecanismos conta-regulatórios que envolvem tanto o sistema renina-angiotensina-aldosterona quanto as bradicininas. Esses mecanismos têm sido descritos como responsáveis por alterações arteriolares. No entanto, essas alterações envolvem tanto o tônus arteriolar quanto, em longo prazo, a estrutura vascular, particularmente em vasos de condutância [32]. Em modelos experimentais foi observado um aumento na

espessura da aórtica e carotídea de animais em uma dieta com alto teor de sódio, independentemente dos níveis pressóricos [32]. Em humanos, dois estudos realizados com populações distintas (Chineses e Australianos) avaliaram a velocidade de pulso, um marcador clássico de rigidez arterial, em sujeitos com dietas de alto e baixo teor de sódio, respectivamente, em comparação com controles. Os achados dos dois estudos foram semelhantes, mostrando uma velocidade de pulso aumentada em aorta, membros superiores e inferiores nos indivíduos com maior consumo de sal, independente dos valores pressóricos e após ajuste para idade [33,34].

Trabalhos recentes têm promovido o conceito de que o endotélio vascular, em particular, reage às mudanças no consumo de sódio por uma rede complexa de eventos que são independentes da pressão arterial e do sistema-renina-angiotensina-aldosterona [27, 35-37]. Estudos experimentais demonstram que dois mecanismos fisiológicos parecem ser responsáveis pelos efeitos do consumo excessivo de sódio na dieta no desenvolvimento de efeitos cardiovasculares adversos sem aumentar a pressão arterial: o aumento do fluxo sanguíneo e o aumento da concentração de sódio extracelular [35,37]. Evidências mostram que uma dieta rica em sódio resulta em dilatação e redução da distensibilidade das artérias [38]. Há também evidências de um aumento da concentração de sódio no plasma durante uma dieta com alto teor de sódio que pode ser suficiente para estimular reatividade e o crescimento vascular. Um aumento no gradiente transmembrana de sódio no endotélio vascular e o aumento na afinidade de agonistas para os receptores podem ser a base para esses mecanismos [36-38].

No entanto, embora o impacto da ingestão de sódio na hemodinâmica sistêmica seja consistentemente estabelecido, pouco se sabe sobre o papel da ingestão de sódio nas forças hemodinâmicas locais [7]. Neste aspecto, o estresse mecânico sobre a parede arterial tem sido apontado como importante na patogênese da aterosclerose [32]. Estudos atuais indicam que as forças hemodinâmicas locais podem estimular a aterosclerose e a remodelação em artérias humanas e que o aumento da tensão circunferencial na parede tem se mostrado um forte preditor do aumento da espessura íntima-média arterial e gravidade da aterosclerose [38,39]. Sobre esses mecanismo, Carallo et al

relataram que em indivíduos saudáveis, a tensão circunferencial da parede arterial foi positivamente correlacionada com a espessura íntima-média de carótida. Safar et al. em estudo recente sugere que tanto em modelos experimentais de hipertensão arterial quanto em estudos longitudinais com hipertensos o consumo de sódio está associado a alterações na estrutura e na função das artérias de condutância, envolvendo a matriz extracelular, no entanto, independente dos níveis pressóricos e da aterosclerose [32].

1.4 Métodos na avaliação do consumo de sódio

A Ingestão de sódio em todo o mundo é bem superior à necessidade fisiológica (180-360 mg/dia) [41,42]. A maioria das populações adultas tem consumos médios de sódio maiores do que 1.800 mg/dia (4,5 g de sal), e para diversos grupos populacionais, os consumos médios são maiores que 3.600 mg/dia (9 g de sal) [44,45]. Na Europa e nos Estados Unidos, o consumo de sódio é dado principalmente pelo sódio presente em alimentos industrializados (75% do consumo). Cereais e produtos panificados são a maior contribuição individual para a ingestão dietética de sódio no Reino Unido. No Japão e na China, a adição de sal em casa (na cozinha e na mesa) e o molho de soja são as maiores fontes [7].

No Brasil, dados de estudo recente mostram uma média elevada de consumo na população (5.200 mg/dia) e que a maior porcentagem de sódio nos alimentos é dada por produtos industrializados e pelo sal adicionado aos alimentos no momento do preparo [43,46].

No entanto, o maior desafio é acessar o consumo de sódio de maneira acurada. A avaliação do consumo habitual dos sujeitos envolve buscar e identificar as diversas fontes deste nutriente presentes na alimentação e difere de análises mais comuns de outros nutrientes, que têm seu maior consumo dado pelo componente intrínseco do alimento in natura [47,48]. Isso se dá porque o sódio é um componente presente na maioria dos alimentos naturais e principalmente naqueles industrializados, porém grande parte do consumo de sódio é proveniente da sua adição durante ou após o preparo dos alimentos. Desta forma, é importante, na avaliação do consumo de sódio, que todas as fontes sejam

computadas e para isso é necessário o desenvolvimento de estratégias de mensuração que sejam abrangentes o suficiente ou ainda complementares para avaliar o consumo de sódio de um grupo populacional determinado [42-46].

No entanto, pela dificuldade na aplicação desses instrumentos de avaliação da dieta, grande parte dos estudos que têm avaliado os efeitos do sódio sobre a pressão arterial em sujeitos normotensos e hipertensos utiliza um desenho metodológico experimental, no qual a ingestão alimentar dos indivíduos é controlada [43,43,45]. São desenhos interessantes, uma vez que, controlando rigorosamente a carga de sódio presente e adicionada no alimento consumido, evitam o viés da variação do consumo de sódio no cotidiano e o erro na coleta das informações [45]. No entanto, esses estudos, apesar de bons para entender a relação do sódio com os efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular, não fornecem indicações clínicas importantes para o manejo desses sujeitos. Neste sentido, as metodologias que permitem avaliar o consumo de sódio habitual, apesar de sujeitas ao viés do auto-relato, quando aplicadas de maneira rigorosa, podem fornecer dados bastante fidedignos sobre o consumo habitual de sódio, e também, direcionar a avaliação clínica e intervenções educacionais subsequentes [6,43].

Contudo, apesar dos benefícios da avaliação da dieta habitual, grande parte dos estudos utiliza na avaliação do consumo de sódio a medida de sódio urinário de 24 horas como padrão-ouro, sendo que considerando o indivíduo em balanço neutro, a quantidade de sódio ingerida em um dia será igual à quantidade eliminada na urina [48,49]. No entanto, um estudo realizado por Holbrook considerou as principais fontes de erro e variabilidade sazonal da excreção de sódio e considerou que 86% do sódio excretado na urina é dado pelo sódio ingerido ao longo do dia. Ainda assim, autores ressaltam que as fontes de perda podem ser mais elevadas, principalmente em indivíduos hipertensos, aumentando o erro na estimativa, devido à alteração no balanço de água e sódio por interferências fisiológicas, farmacológicas e ambientais [44,49].

No entanto, para os estudos de validação de instrumentos de avaliação da dieta os marcadores fisiológicos são fundamentais, pois são o parâmetro de validação desses métodos [49]. Assim, uma vez que a metodologia foi validada em determinado grupo populacional, a preferência pela investigação do consumo dado pelos métodos de auto-relato é largamente utilizada dada à sua aplicabilidade clínica, principalmente no que diz respeito a conhecer os hábitos alimentares da população em questão que podem ser considerados como fatores de risco e desta forma, intervir [46-49].

Entretanto, estudos que avaliam a ingestão habitual de determinados nutrientes reconhecem que há limitações para a estimativa real do seu consumo. Primeiro porque que o consumo, de maneira geral, tende a ser subestimado pela população e segundo, porque existem diversas fontes de ingestão de um único nutriente, e que podem não ser totalmente contempladas em um único instrumento. Assim, autores como Mckeown et al afirmam que quanto maior o número de dados e informações sobre a dieta, melhor a estimativa da quantidade realmente consumida de determinados nutrientes, especialmente para o sódio [49].

1.5 Justificativa do objeto de estudo

O consumo elavado de sódio e seus efeitos sobre a hipertensão arterial vem sendo amplamente estudados ao longo dos anos na tentativa de avaliar de maneira mais clara quais são suas contribuições para piora de níveis pressóricos e progressão da doença cardiovascular. No entanto, um dos principais desafios a essa análise mais aprofundada se dá pela dificuldade no cálculo acurado do real consumo de sódio ao longo do dia, dado a fatores metodológicos de medida não estabelecidos e possíveis perdas na coleta de dados junto aos sujeitos.

Apesar de possuir o sódio urinário de 24 horas como um marcador biológico metodologicamente aceito e largamente utilizado, perdas fisiológicas, interferência pelo uso de medicamentos anti-hipertensivos e coleta inadequada de amostra podem ser fatores confundidores na análise dos dados. Por este motivo, o uso de questionários podem ser de grande valia ou mais acurados na determinação do

conusmo. Desta forma, vários estudos nessa linha utilizam modelos experimentais na tentativa de explicar a correlação da ingestão elevada de sódio com a progressão e maior risco de doença cardiovascular.

Recentemente nosso grupo validou uma metodologia que mensura o consumo de sódio, a qual se correlacionou com a excreção de sódio urinário [43]. A medida validada mostrou-se fidedigna na estimativa do consumo, pela correlação com sódio urinário. O método possibilitou ainda, a constatação de que o consumo elevado de sódio na nossa população (em média 5.200 mg ao dia) se correlacionou com maior massa ventricular esquerda, independente dos níveis pressóricos.

Assim, a partir da averiguação de que o consumo de sódio encontrava-se acima dos limites recomendados como saudáveis e quanto maior o consumo maior a incidência de HVE, surge à hipótese deste estudo que pretende investigar se o elevado consumo de sódio desta população pode ter correlação com a aterosclerose e característica estruturais e hemodinâmicas carotídeas.

OBJETIVO

Caracterizar e verificar a relação entre o consumo de sódio na dieta habitual e variáveis carotídeas estruturais e hemodinâmicas de sujeitos hipertensos, atendidos no Ambulatório de Hipertensão Arterial do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

2.1 Objetivos Específicos

- ***Para caracterização das variáveis:***

1. Mensurar o consumo de sódio na dieta habitual do sujeito por meio de medidas de auto-relato e marcador biológico;
2. Caracterizar as variáveis clínicas, sócio-demográficas e hemodinâmicas: gênero, idade, tabagismo, diabetes mellitus, índice de massa corpórea, pressão arterial, débito cardíaco e resistência vascular periférica;
3. Caracterizar as variáveis laboratoriais: Glicemia de Jejum, HOMA- IR (Homeostase model assessement); Colesterol total e frações; Relação albumina-creatinina urinárias; Clearance de Creatinina; Proteína C Reativa;
4. Caracterizar os medicamentos utilizados;
5. Mensurar as variáveis carotídeas estruturais e hemodinâmicas: espessura íntima média; diâmetro sistólico; diâmetro diastólico; modelo de elasticidade de Young; complacência arterial; índice de elasticidade; índice de resistividade e tensão circunferencial.

- ***Para o teste das hipóteses:***

1. Correlacionar o consumo de sódio com os parâmetros carotídeos;
2. Correlacionar as variáveis carotídeas com as variáveis clínicas e as laboratoriais.

MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Local do Estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório de Hipertensão Arterial do Hospital de Clínicas, ligado à Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP.

3.2 Sujeitos

Foram sujeitos deste estudo indivíduos hipertensos (PA≥140/90mmHg), de ambos os sexos, em seguimento ambulatorial para tratamento da hipertensão arterial, com idade superior a 18 anos. Foram excluídos os sujeitos que apresentavam pelo menos uma das seguintes condições: hipertensão arterial secundária ou incapacidade de comunicação verbal e escrita efetiva que inviabilizasse a participação na pesquisa.

3.3 Coleta de dados

Caracterização sócio-demográfica e clínica - As informações obtidas por meio de entrevista foram: sexo, idade (anos), medicações anti-hipertensivas (diuréticos, inibidores de enzima conversora de angiotensina/inibidor de receptor de angiotensina II, beta-bloqueadores e bloqueadores de canal de cálcio), outras medicações (estatinas).

- *Peso e altura* - Os sujeitos foram medidos e pesados no momento da entrevista, com o uso da balança antropométrica do ambulatório. Durante as medidas todos os sujeitos retiraram os calçados e foram orientados a deixar os braços estendidos na lateral do corpo mantendo a cabeça ereta com o olhar para frente.

- Dados laboratoriais - Para a realização de dosagem bioquímica, foram mensuradas as seguintes variáveis: perfil lipídico (colesterol total – COLT, LDL-colesterol – LDLCol, HDL-colesterol – HDLCol e Triglicérides- Trig); glicemia de jejum, insulinemia e proteína C-reativa. Foram utilizados os seguintes métodos: método enzimático da glicose oxidase para glicemia (*Kit Wiener*®); e ensaio calorimétrico enzimático para perfil lipídico e proteína C-reativa e insulinemia. A

resistência à ação da insulina foi estimada através do cálculo do *Homeostasis Model Assessment* – (HOMA-IR= [insulina em jejum (pmol/l) x glicose plasmática em jejum (mmol/l)] / 22,5). Os exames foram coletados no laboratório geral do Hospital de Clínicas – UNICAMP como parte da rotina de exames laboratoriais dos sujeitos do estudo. Os exames foram efetuados no período da coleta de dados.

- Consumo de Sódio - Os sujeitos foram entrevistados no dia da consulta e foram utilizados três instrumentos validados de auto-relato para medir a ingestão de sódio dietético: **1) QFASó – Questionário de freqüência alimentar de alimentos com alto teor de sódio –** composto por 15 itens alimentares com alto teor de sódio (ANEXO 1); **2) Recordatório de 24 horas –** instrumento que envolveu uma avaliação detalhada baseada nas refeições (descrição dos alimentos e bebidas) consumidas ao longo do dia anterior (ANEXO 2) **3) Sódio *per capita* –** avaliado o consumo mensal de sal (número de pacotes de 1 kg de sódio consumidos por mês) no domicílio corrigido pela idade e pelo número de moradores da residência. O consumo diário de sódio (CDS) foi calculado com a soma dos valores obtidos a partir dos três instrumentos mencionados. O ajuste da quantidade de sal consumida (em gramas), para miligramas de sódio, foi realizado considerando-se que a quantidade de sódio do sal de cozinha corresponde a 40% do seu peso, ou seja, cada grama de sal tem 400mg de sódio [44,50].

- Quantificação de sódio urinário - O sódio urinário foi dosado pelo método de potenciometria indireta em eletrodo de íon seletivo no sistema automatizado *Analytics Modular (HITACHI - ROCHE)*. O sódio urinário foi quantificado em mEq/24h [44].

- Dados hemodinâmicos - A pressão arterial e a freqüência cardíaca foram medidas utilizando um dispositivo oscilométrico, digital e validado (Omron HEM-705CP, Omron Corp). O volume sistólico foi gerado a partir do fluxo de Doppler transaórtico ao nível do anel aórtico e área transversal aórtica usando um aparelho Vivid 3 Pro equipado com um transdutor de 2,5 MHz. O débito cardíaco foi calculado como o volume sistólico x freqüência cardíaca, enquanto a

resistência vascular periférica foi obtida pela fórmula: pressão arterial média/débito cardíaco [50].

- Ultrassom de carótidas - A ultra-sonografia carotídea (FIGURA 1) foi realizada por um único observador usando um aparelho Vivid 3 Pro equipado com um transdutor linear de 10-MHz, como descrito anteriormente [52,53].

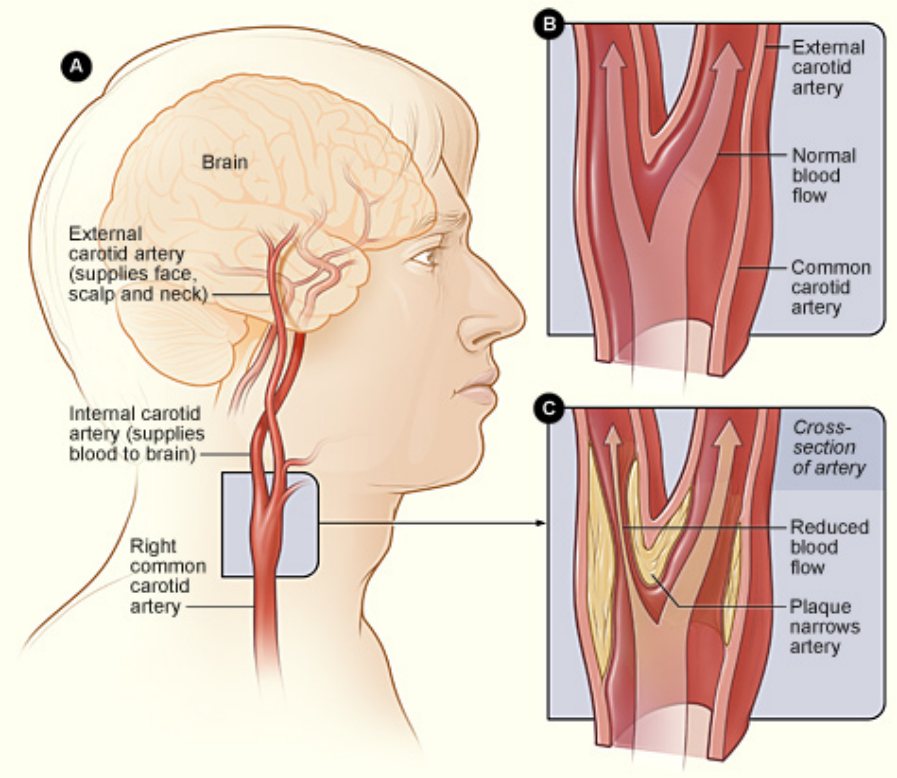

Figura 1. Esquema da artéria carótida[1]

A região proximal à 2 cm da bifurcação carotídea foi identificada, e a espessura íntima-média da parede foi avaliada como a distância entre a interface lúmen-íntima e a interface média-adventícia. A espessura íntima-média foi obtida como a média da artéria carótida comum (ACC) direita e esquerda. Todas as medições foram feitas usando um reconhecedor automático de borda (Vivid 3 Pro software IMT analyzer) em imagens obtidas durante o ultra-sonografia de varredura (FIGURA 2). Os diâmetros diastólico final e sistólico da ACC foram obtidos pela média do traçado contínuo de três ciclos

[1] Fonte: http://www.nhlbi.nih.gov/health/dci/Diseases/catd/catd_all.html - acesso livre

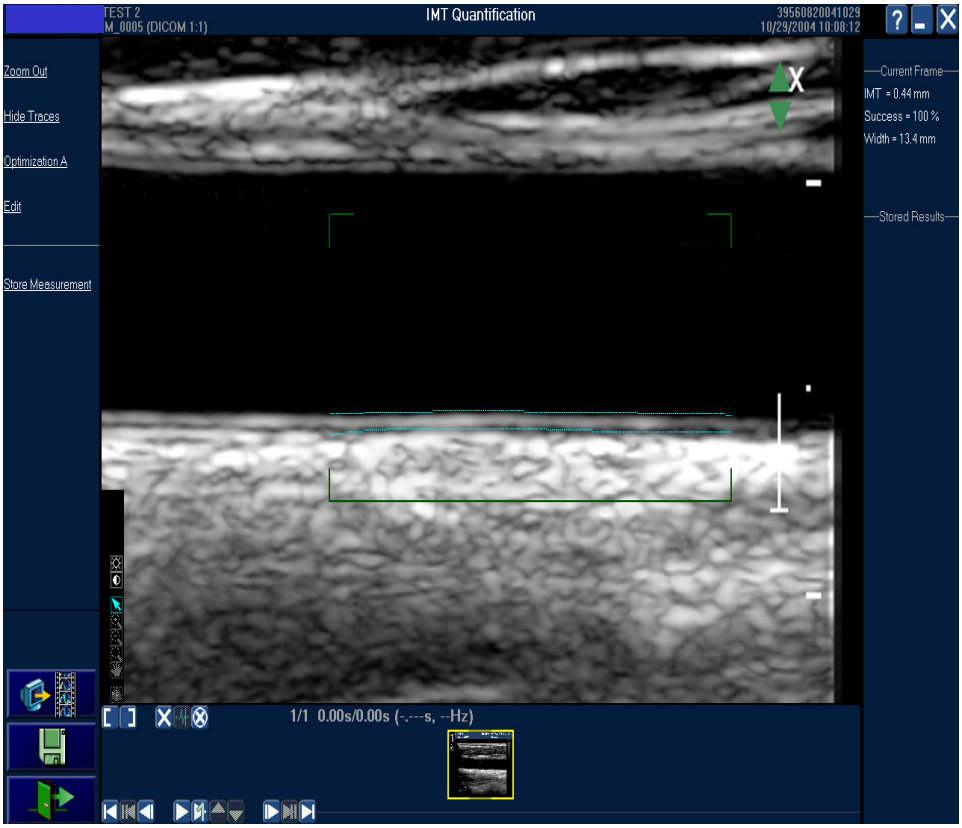

Figura 2. Espessura de íntima-média carótida comum direita

O índice de resistência das artérias carótidas internas (ACI) foi calculado de acordo com Pourcelot como segue: 1 - [velocidade diastólica mínima/velocidade sistólica máxima] [54]. O ultra-som de carótida e a medida de pressão arterial braquial feita em concomitância foram utilizados para calcular o modelo de elasticidade de Young, o índice de rigidez, a tensão circunferencial média e de pico da ACC, utilizando-se os seguintes cálculos: [55,56]

- **Complacência arterial carotídea** ([diâmetro sistólico – diâmetro diastólico]/ diâmetro diastólico)/(pressão sistólica – pressão diastólica)
- **Modelo de elasticidade de Young** ([pressão sistólica – pressão diastólica] X diâmetro diastólico)/([diâmetro sistólico – diâmetro diastólico]/espessura íntima-média);
- **Índice de Rigidez** (pressão sistólica / pressão diastólica)/([diâmetro sistólico – diâmetro diastólico]/ diâmetro diastólico)

- **Tensão circunferencial de pico** (dyne/cm) = pressão arterial sistólica X diâmetro sistólico interno/2;
- **Tensão circunferencial média** (dyne/cm) = pressão arterial média X ((diâmetro sistólico interno + 2X diâmetro diastólico interno) /3) /2.

Os exames foram realizados concomitantemente pelo mesmo observador. A variabilidade intra e inter-observador para os exames ultrasonográficos e ecocardiográficos foi < 5%.

3.4 Análise Estatística

Os resultados foram analisados com o uso do SPSS 15.0®. Para a descrição das variáveis com distribuição normal são apresentadas a média e o erro-padrão e para as não-paramétricas a mediana (quartis 1 e 3). A correlação de Pearson foi utilizada para a análise da correlação entre as variáveis do estudo com distribuição normal. Para as demais foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman. A regressão linear do tipo Stepwise foi utilizada para avaliar os preditores independentes das variáveis selecionadas. Foi considerado um nível de significância de $p< 0,05$.

3.5 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP sob Parecer nº.760/2007 (ANEXO 3) e todos os sujeitos arrolados assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (APÊNDICE 1).

RESULTADOS

Os resultados obtidos no estudo serão apresentados na forma do artigo enviado à publicação no periódico *Clinical Nutrition*.

SODIUM INTAKE IS ASSOCIATED WITH ALTERATIONS IN CAROTID STRUCTURE AND HEMODYNAMICS IN HYPERTENSIVE SUBJECTS

Running head: Sodium intake and carotid artery in hypertension

Maria C. Ferreira-Sae (mcarol24@fcm.unicamp.br)*[1,2], José A. Cipolli (jale34@gmail.com)*[1], Marília E. Cornélio (mariliamec@yahoo.com.br)[2], José R. Matos-Souza (betojrms@gmail.com)[1], Roberto Schreiber (robertos@fcm.unicamp.br)[1], Kleber G. Franchini (franchin@fcm.unicamp.br)[1], Roberta C. Rodrigues (robertar@fcm.unicamp.br)[2], Maria C. Gallani (ceciliag@fcm.unicamp.br)[2], Wilson Nadruz Jr[1].

[1] Department of Internal Medicine, School of Medicine, State University of Campinas.

[2] Department of Nursing, School of Medicine, State University of Campinas.

* Both authors contributed equally to the study

Abbreviations: intima-media thickness (IMT); Daily sodium intake (DSI); common carotid artery (CCA); internal carotid artery (ICA); ACE – angiotensin converting enzyme; CWT – circumferential wall tension; FFQ – food-frequency questionnaire.

Abstract

Background & aims Little is known about the impact of dietary sodium on the structure and hemodynamics of carotid arteries. We investigated the effects of sodium intake on carotid structural and hemodynamic parameters of hypertensive subjects.

Methods One hundred third four subjects who attended an outpatient clinic of a large urban teaching hospital, in South East Brazil were randomly selected. Daily sodium intake was estimated by 24 hour recall, discretionary sodium and a food frequency questionnaire. Clinical history, anthropometry, carotid ultrasound and hemodynamic, inflammatory and metabolic parameters were also obtained.

Results The studied sample had a daily sodium intake of 5520±286mg/day. Univariate analysis showed that daily sodium intake correlated with common carotid artery systolic and diastolic diameter ($r=0.36$ and $r=0.34$; both $p<0.001$), peak and mean circumferential tension ($r=0.44$ and $r=39$; both $p<0.001$), Young's Elastic Modulus ($r=0.40$, $p<0.001$), intima-media thickness ($r=0.19$, $p<0.05$) and with internal carotid artery resistive index ($r=0.20$; $p<0.05$). Multivariate analyses showed that daily sodium intake was associated with common carotid artery diameter, circumferential wall tension and Young's Elastic Modulus.

Conclusion These data suggest that sodium intake is an independent predictor of reduced elasticity, increased luminal diameter and higher local hemodynamic load in carotid arteries of hypertensive subjects.

Keywords: Sodium intake; hypertension; carotid artery; intima-media thickness; elasticity

1. Introduction

The relationship between dietary sodium and cardiovascular events in hypertensive subjects has been largely established [1, 2]. However, the mechanisms by which sodium modulates cardiovascular risk and impacts on the structure and hemodynamics of large arteries are not fully understood.

Experimental data demonstrated that increased sodium consumption is associated with higher atherosclerotic burden, abnormal arterial compliance and conduit artery dilatation [3, 4]. In general, most of these effects are assumed to be secondary to sodium-induced increases in cardiac output and blood pressure, although there might be pressure-independent effects [1,5]. In humans, contradictory data have been reported. For instance, Gates *et al* demonstrated a positive association between urinary sodium excretion and aortic stiffness, and Avolio *et al* reported improved arterial distensibility in subjects on a low salt diet [6,7]. In contrast, Resnick *et al* found that higher 24-h urinary sodium excretion was associated with reduced large artery stiffness [8]. In addition, daily sodium intake was found not to correlate with early atherosclerosis in hypertensive children [9].

Current studies indicate that local hemodynamic forces can stimulate atherosclerosis and remodeling in human arteries. Increases in circumferential wall tension have been shown to be a strong predictor of carotid intima-media thickness (IMT) and severity of atherosclerosis [10-12]. Although the impact of sodium intake on systemic hemodynamics is consistently established, little is known about the role of sodium intake in local hemodynamic forces [1]. Therefore, the aim of this study was to evaluate the impact of sodium intake on the structure and hemodynamics of carotid arteries in hypertensive subjects.

2. Materials and methods

2.1 Study subjects

Hypertensive (blood pressure ≥ 140/90mmHg) adult patients (n=134) were recruited from a specialist clinic at a university hospital. Exclusion criteria were identifiable causes of secondary hypertension. Diabetes mellitus was diagnosed if fasting blood glucose was ≥126 mg/dl or when participants were taking hypoglycaemic medications [13]. The study was approved by the Ethics Committee of the institution and informed consent was obtained from all participants.

2.2 Sodium intake measurement

The subjects were recruited in the regular appointment day and three validated self-report instruments to measure dietary sodium intake were interviewer-administrated[14]: 1) Sodium Food-Frequency Questionnaire - 15 items of mostly industrialized foods with high sodium content; 2) 24-hour recall - meal-sequence based and involved a detailed assessment and description of the foods and beverages consumed over the past 24-hour period and 3) Discretionary sodium intake - the rate of usual monthly sodium consumption in the household (number of 1-kg packages of sodium consumed per month correct per person). Daily sodium intake (DSI) was calculated as the sum of the values obtained from the three aforementioned instruments.

2.3 Clinical Data

Body mass index was calculated as body weight divided by height squared (kg/m^2). Fasting blood low-density-lipoprotein cholesterol, high-density-lipoprotein cholesterol, triglycerides, glucose, insulin and C-reactive protein levels were measured using standard laboratory techniques. The homeostasis model assessment index was calculated as: glucose (mg/dL) x insulin (μU/mL)/405.

2.4 Hemodynamic Data

Blood pressure and heart rate were measured using a validated digital oscillometric device (Omron HEM-705CP, Omron Corp). Systolic volume was generated from Doppler interrogation of transaortic flow at the aortic annular level and aortic cross-sectional area using a Vivid 3 Pro apparatus equipped with a 2.5-MHz transducer [15]. Cardiac output was calculated as systolic volume X cardiac frequency, while peripheral vascular resistance was obtained by the formula: mean blood pressure/cardiac output.

2.5 Carotid analysis

Carotid ultrasonography was performed by a single sonographer using a Vivid 3 Pro apparatus equipped with a 10-MHz linear-array transducer as previously described [11,16]. A region 2 cm proximal to the carotid bifurcation was identified, and the intima-media thickness (IMT) of the far wall was evaluated as the distance between the lumen–intima interface and the media–adventitia interface. The IMT was obtained as the average from both right and left common carotid artery (CCA) measurements. All measurements were made using an automatic border recognizer (Vivid 3 Pro IMT software analyzer) on still images obtained during the sonographic scanning. End-diastolic and peak-systolic internal CCA diameters were obtained by continuous tracing of 3 cycles and averaged. The resistive index of internal carotid arteries (ICA) was calculated according to Pourcelot as follows: 1–[minimum diastolic velocity/maximum systolic velocity] [17]. Carotid ultrasound and concomitant brachial blood pressure measurements were used to calculate CCA Young's Elastic Modulus, Artery Compliance, Stiffness Index [18] and peak and mean circumferential wall tension [10,11] (see online supplementary data for further details).

Intraobserver and interobserver CCA IMT and diameters variabilities were <5%, while intraobserver and interobserver variabilities of ICA resistive index measurements were <4%.

2.6 Statistical Analysis

Results were analyzed using SPSS 15.0™. The mean ± standard error is reported for normal data and for non-parametric data the median (quartiles 1 e 3) is reported. Assessment of univariate correlations between variables were examined using Pearson's correlation coefficient for normally distributed data and Spearman's rank correlation coefficient for non-parametric data. Stepwise regression analysis was used to evaluate the independent predictors of selected variables. Significance was accepted if $p < 0.05$.

3. Results

Table 1 summarizes the clinical characteristics and sodium intake measurements of the enrolled subjects, while systemic hemodynamic parameters and carotid features are shown in Table 2.

Univariate analyses were performed to evaluate the correlation between studied variables and CCA structural parameters (Table 3). DSI directly correlated with Young's Elastic Modulus, systolic diameter, diastolic diameter and IMT but displayed no significant relationship with Artery Compliance or Stiffness Index. DSI components (food frequency questionnaire, 24-hour recall and discretionary sodium) also correlated with CCA structural parameters, although they exhibited weaker correlation coefficients in comparison to DSI. Furthermore, age, male gender, blood pressure, calcium channel blockers use, cardiac output, body mass index and smoking still exhibited significant relationships with CCA structural parameters.

Table 4 shows the results of univariate correlation analyses between studied variables and carotid hemodynamic parameters. DSI exhibited stronger correlation coefficients with CCA circumferential wall tension and ICA resistive index than isolated DSI components. Age, blood pressure, cardiac output and calcium channel blockers were also correlated with carotid data. Additionally, no significant relationships were found between carotid parameters and diabetes mellitus, low-density-lipoprotein cholesterol, high-density-lipoprotein cholesterol, C-reactive protein, homeostasis model assessment index and use of diuretics, beta-blockers, angiotensin-converting-enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers and statins.

In order to determine whether DSI was an independent predictor of carotid parameters, stepwise regression analyses were performed including age, male gender, body mass index, low-density-lipoprotein cholesterol, smoking, blood pressure, calcium channel blockers use and cardiac output as potential confounders. DSI emerged as an independent determinant of CCA systolic diameter, peak circumferential wall tension and Young's Elastic Modulus (Table 4) as well as of diastolic diameter (R^2 change=0.09; $p<0.001$) and mean circumferential wall tension (R^2 change=0.02; $p<0.01$). Conversely, age, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and low-density-lipoprotein cholesterol were the only variables exhibiting significant correlations with ICA resistive index.

Age (R^2 change=0.24; $p<0.001$), diastolic blood pressure (R^2 change=0.06; $p=0.002$), low-density-lipoprotein cholesterol (R^2 change=0.03; $p=0.01$), male gender and body mass index (both R^2 change=0.03; $p=0.02$) were independently associated with CCA IMT without contribution of smoking, systolic blood pressure, calcium channel blockers use and cardiac output. Substitution of systolic and diastolic blood pressure by peak and mean

circumferential wall tension in the model showed that mean circumferential wall tension was also a major determinant of CCA IMT (R^2 change=0.09; $p<0.001$).

4. Discussion

In the present report, the analysis of a sample of hypertensive individuals showed that: 1) sodium intake was a predictor of increased arterial lumen and higher local circumferential wall tension independently of hemodynamic, metabolic and inflammatory parameters; and 2) dietary sodium was associated with reduced carotid elasticity, but was not independently related to carotid IMT. Taken together, these data support the notion that sodium intake might lead to direct alterations in carotid structure and hemodynamics, which could contribute to explain the increased cardiovascular risk reported for hypertensive subjects with higher sodium intake [1, 2].

Experimental studies have demonstrated that a higher sodium diet results in dilatation of conduit arteries in rodents [3], which has been assumed to be consequent to sodium-induced increases in cardiac output [19]. In humans, Benetos *et al* evaluated the effects of 2-month sodium-restriction in hypertensive patients and found no changes in carotid lumen following the intervention period, although they described an increase in brachial artery diameter [20]. The present results revealed that DSI was, in fact, a major predictor of CCA diameter and was only inferior to male sex in explaining CCA lumen variability. Notably, this association was not influenced by cardiac output and blood pressure levels, supporting the notion that dietary sodium might exert direct effects on CCA lumen independently of hemodynamic factors.

In the present report, several measurements of carotid elasticity were performed [18,21]. For instance, Young's Elastic Modulus gives an estimate of arterial stiffness that is independent

of wall (intima-media) thickness, whereas Artery Compliance measures the ability of the arteries to expand as a response to pulse pressure caused by cardiac contraction and relaxation. Moreover, Stiffness Index is considered to be relatively independent of blood pressure [21]. Results of multivariate analysis revealed herein a direct association between DSI and Young's Elastic Modulus, which agrees with previous assumption that the effects of sodium intake on arterial structure might be independent of atherosclerotic burden [5]. Moreover, the fact that DSI had been not associated with carotid Artery Compliance and Stiffness Index supports the idea that specific aspects of carotid elasticity might be modulated by dietary sodium.

The impact of sodium intake on arterial IMT has been poorly investigated in hypertensive subjects. In this regard, Litwin *et al.* showed no association between urinary sodium excretion and CCA IMT in a sample of hypertensive children [9]. In the present report a direct albeit marginal correlation between DSI and CCA IMT was detected in univariate analysis, which was not confirmed by further results of multivariate analysis. Although these findings indicate that sodium intake did not exert direct effects in atherosclerotic burden, it is possible that dietary sodium intake might indirectly influence carotid atherosclerosis development by modifying local hemodynamic forces. This assumption is supported by our novel findings showing an independent association between carotid circumferential wall tension and DSI, even after adjustment for systemic hemodynamic confounders such as blood pressure and cardiac output. Local circumferential wall tension has been extensively documented to correlate with carotid atherosclerosis in hypertensive patients [10,12]. Accordingly, an independent relationship between mean circumferential wall tension and IMT was observed in our sample, strengthening the concept that local hemodynamic burden is a significant predictor of atherosclerosis.

One strength of the present report was that sodium intake was evaluated by a methodology comprising three distinct self-report instruments (Food-Frequency Questionnaire, 24-hour recall and discretionary sodium) [14]. Although urinary sodium excretion is considered a gold standard method for evaluation of sodium intake, it might be influenced by chronic use of diuretics and alternative pathways of sodium excretion [22-24]. Self-report methods have been also assigned to be a reliable tool in order to estimate sodium intake in uncontrolled diet samples [25]. Moreover, previous studies demonstrated that the more records from usual diet habits, such as foods with high sodium content and discretionary sodium, the more representative would be the estimation of the daily sodium intake [23,26,27].

One potential limitation of this study was that sodium intake measurements were assessed at a single point for each subject. In this sense, however, the self-reported methods used to estimate sodium intake in this study present advantages. FFQ and discretionary sodium are concerned to longer periods of consumption (weekly or monthly), tending to be more accurate in predicting overall nutritional behavior than measures as urinary sodium excretion that, despite being considered a golden standard for sodium intake, reflect shorter intervals of consumption[28, 29].

5. Conclusion

The present results support the notion that sodium intake is an independent predictor of carotid elasticity and local hemodynamic forces. These data might contribute to explain the increased cardiovascular risk reported for hypertensive subjects with elevated sodium intake regardless of blood-pressure levels.

Conflict of interest

All authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

This work was supported by grants from FAPESP (05/56986-5 and 05/53257-2) and CNPq (304329/06-1 and 474206/07-6), Brazil. MCSFS, MCJBG and WN designed the study, and contributed to statistical analyses and manuscript preparation. MEC contributed to DSI measurement. JAAC and JRMS contributed to carotid structure and hemodynamic assessment and analysis. RS, RCMR and KGF contributed to the interpretation of results and writing of the manuscript. All authors read and approved the manuscript.

References

1. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev* 2005;**85**:679-715.

2. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol* 2009;**38**:791-813.

3. Simon G, Jaeckel M, Illyes G. Altered structure and distensibility of arteries in salt-fed rats. *J Hypertens* 2003;**21**:137-43

4. Ketonen J, Merasto S, Paakkari I, Mervaala EM. High sodium intake increases vascular superoxide formation and promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Blood Press* 2005;**14**:373-82.

5. Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovasc Res* 2000;**46**:269-76.

6. Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension* 2004;**44**:35-41.

7. Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, HM Cooke, KK Ho and MF O'Rourke. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis* 1986;**6**:166–9.

8. Resnick LM, Militianu D, Cunnings AJ, Pipe JG, Evelhoch JL, Soulen RL, Lester MA. Pulse waveform analysis of arterial compliance: relation to other techniques, age, and metabolic variables. *Am J Hypertens* 2000; **13**:1243–9.

9. Litwin M, Niemirska A, Sladowska J, Antoniewicz J, Daszkowska J, Wierzbicka A, Wawer ZT, Grenda R. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. *Pediatr Nephrol.* 2006;**21**:811-9.

10. Jiang Y, Kohara K, Hiwada K. Association between risk factors for atherosclerosis and mechanical forces in carotid artery. *Stroke* 2000; **31**:2319-24.

11. 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**:2059-64.

12. Lee MY, Wu CM, Yu KH, Chu CS, Lee KT, Sheu SH, Lai WT. Association between hemodynamics in the common carotid artery and severity of carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2008;**21**:765-70

13. Executive Summary: 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. Ferreira-Sae MC, Gallani MC, Nadruz W, Rodrigues RC, Franchini KG, Cabral PC, Sales ML. Reliability and validity of a semi-quantitative FFQ for sodium intake in low-income and low-literacy Brazilian hypertensive subjects. *Public Health Nutr* 2009;**12**:2168-73.

15. Cipolli JA, Souza FA, Ferreira-Sae MC, Pio-Magalhães JA, Figueiredo ES, Vidotti VG, Matos-Souza JR, Franchini KG, Nadruz W Jr. Sex-specific hemodynamic and non-hemodynamic determinants of aortic root size in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res* 2009:**32**:956-61.

16. Matos-Souza JR, Pithon KR, Ozahata TM, Gemignani T, Cliquet A Jr, Nadruz W Jr. Carotid intima-media thickness is increased in patients with spinal cord injury independent of traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2009;**202**:29-31.

17. Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutan. In: Peronneau P, ed. *Velocimetrie Ultrasonore Doppler*. Paris, France: INSERM 1975:213–40.

18. Hernesniemi JA, Raitakari OT, Kähönen M, Juonala M, Hutri-Kähönen N, Marniemi J, Viikari J, Lehtimäki T. Toll-like receptor 4 gene (Asp299Gly) polymorphism associates with carotid artery elasticity. The cardiovascular risk in young Finns study. *Atherosclerosis* 2008; **198**:152-9.

19. Simon G. Experimental evidence for blood pressure-independent vascular effects of high sodium diet. *Am J Hypertens* 2003;**16**:1074-8.

20. Benetos A, Yang-Yan X, Cuche JL, Hannaert P, Safar M. Arterial effects of salt restriction in hypertensive patients. A 2-month randomized, double-blind, cross-over study. *J Hypertens* 1992;**10**:355–60.

21. Juonala M, Järvisalo MJ, Mäki-Torkko N, Kähönen M, Viikari JS, Raitakari OT. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2005;**112**:1486–93

22. Holbrook JT, Patterson KY, Bodner JE, Douglas LW, Veillon C, Kelsay JL, Mertz W, Smith JC Jr.. Sodium and Potassium intake and balance in adults consuming self-selected diets. *Am J Clin Nutr* 1984;40:786-93

23. Ocke MC, Kaaks RJ. Biochemical markers as additional measurements in dietary validity studies: application of the method of triads with examples from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1997;65(4 Suppl):1240S-5S.

24. McDonough AA, Leong PK, Yang LE. Mechanisms of pressure natriuresis: how blood pressure regulates renal sodium transport. *Ann N Y Acad Sci* 2003;986:669-77.

25. Dyer A, Elliott P, Chee D, Stamler J. Urinary biochemical markers of dietary intake in the INTERSALT study. *Am J Clin Nutr* 1997; **65**:1246S-53S.

26. Kawano Y, Tsuchihashi T, Matsuura H, Ando K, Fujita T, Ueshima H; Working Group for Dietary Salt Reduction of the Japanese Society of Hypertension. Report of the Working Group for Dietary Salt Reduction of the Japanese Society of Hypertension: (2) Assessment of salt intake in the management of hypertension. *Hypertens Res* 2007;**30**:887-93.

27. Schroder H, Covas MI, Marrugat J, Vila J, Pena A, Alcantara M, Masia R. Use of a three-day estimated food record, a 72-hour recall and a food-frequency questionnaire for dietary assessment in a Mediterranean Spanish population. *Clin Nutr*. 2001;**20(5)**:429-37.

28. Cutler JA, Roccella EJ. Salt reduction for preventing hypertension and cardiovascular disease: a population approach should include children. Hypertension 2006;48:818-9.

29. Cutler JA. Dietary sodium reduction: is there cause for concern? *J Am Coll Nutr* 1997;**16**:192-203.

Table 1. Clinical features and measurements of sodium intake

Variable	N=134
Clinical characteristics	
Male gender, n (%)	59 (44)
Age, years	58.0±1.0
Body mass index, kg/m^2	30.3±0.5
Low-density-lipoprotein cholesterol, mg/dL	108.5±3.6
High-density-lipoprotein cholesterol, mg/dL	50.4±1.3
Triglycerides, mg/dL	145.3±7.4
Glucose, mg/dL	106.2±3.1
Insulin, μU/mL	13.3±0.8
Homeostasis model assessment index	3.48±0.35
C-reactive protein, mg/dL	0.64±0.10
Diabetes mellitus, n (%)	24 (20)
Current smoking, n (%)	14 (11)
Diuretics, n (%)	97 (78)
ACE inhibitors/Angiotensin receptor blockers, n (%)	98 (77)
Beta-Blockers, n (%)	70 (54)
Calcium channel blockers, n (%)	62 (48)
Statins, n (%)	58 (45)
Sodium Intake measurements	
Daily sodium intake (DSI), mg/24h	5520±286
Food frequency questionnaire, mg/24h	1446±180
24-hour recall, mg/24h	944±71
Discretionary sodium, mg/24h	3128±185

Legend. ACE – angiotensin converting enzyme.

Table 2. Systemic hemodynamic parameters and carotid features

Variable	n=134
Systemic hemodynamic parameters	
Systolic blood pressure, mmHg	142.9±2.3
Diastolic blood pressure, mmHg	80.3±1.6
Cardiac output, L/min	5.25±0.12
Peripheral vascular resistance, dynes·sec·cm^{-5}	1613±46
Carotid structure and hemodynamics	
Intima-media thickness, mm	0.79±0.01
Systolic diameter, mm	6.24±0.08
Diastolic diameter, mm	5.56±0.08
Young's Elastic Modulus, mmHg·mm	256±12
Artery Compliance, %/10mmHg	2.20±0.13
Stiffness Index	5.3±0.2
Peak circumferential wall tension, 10^4 dynes/cm	6.07±0.14
Mean circumferential wall tension, 10^4 dynes/cm	3.97±0.09
Resistive index (Internal carotid artery)	0.66±0.01

Table 3. Univariate analysis of common carotid structural parameters

Variable	IMT	AC	YEM	SI	SD	DD
Age	0.46‡	-0.18*	0.54‡	0.44‡	0.34‡	0.35‡
Male gender	0.23†	0.01	0.15	0.06	0.40‡	0.38‡
Body mass index	0.23†	0.01	0.15	0.06	0.40‡	0.38‡
Smoking	0.23†	0.01	0.15	0.06	0.40‡	0.38‡
Systolic blood pressure	0.32‡	-0.42‡	0.64‡	0.23†	0.21*	0.19*
Diastolic blood pressure	0.13	-0.08	0.02	-0.25†	-0.07	-0.04
Cardiac output	0.19*	-0.08	0.21*	0.04	0.31‡	0.30‡
Calcium channel blockers	0.16	-0.11	0.25†	0.04	0.27†	0.26†
Daily sodium intake (DSI)	0.19*	-0.13	0.40‡	0.11	0.36‡	0.34‡
FFQ	0.05	-0.08	0.24†	0.05	0.26†	0.24†
24-hour recall	0.02	0.02	0.10	0.02	0.20*	0.20*
Discretionary sodium	0.10	-0.16	0.35‡	0.10	0.21*	0.20*

Legend. IMT – intima-media thickness; AC – artery compliance, YEM – Young's elastic modulus; SI – stiffness index; SD – systolic diameter; DD – diastolic diameter; DSI - Daily sodium intake; FFQ – food-frequency questionnaire; * $p<0.05$; † $p<0.01$; ‡ $p<0.001$.

Table 4. Univariate analysis of carotid hemodynamic parameters

Variable	Peak CCA CWT	Mean CCA CWT	Resistive index (ICA)
Age	0.31‡	0.12	0.43‡
Male gender	0.14	0.11	0.01
Body mass index	0.16	0.17	0.11
Smoking	0.14	0.11	0.01
Systolic blood pressure	0.80‡	0.78‡	0.28†
Diastolic blood pressure	0.42‡	0.67‡	-0.13
Cardiac output	0.22*	0.24†	0.11
Calcium channel blockers	0.33‡	0.31‡	0.17
Total sodium	0.44‡	0.39‡	0.20*
FFQ	0.23*	0.19*	0.20*
24-hour recall	0.19*	0.22*	0.00
Discretionary sodium	0.40‡	0.34‡	0.11

Legend. CWT – circumferential wall tension; CCA – common carotid artery; ICA – internal carotid artery; FFQ – food-frequency questionnaire; * $p<0.05$; † $p<0.01$; ‡ $p<0.001$.

Table 5. Stepwise regression analyses for common carotid parameters

Step	Variable	R^2 Change	F Ratio	*P*
	Independent: Systolic diameter			
1	Male gender	0.15	20.5	0.00001
2	Daily sodium intake (DSI)	0.09	14.0	<0.001
3	Age	0.06	10.4	<0.01
4	Calcium channel blockers	0.04	7.7	<0.01
5	Cardiac output	0.02	6.0	<0.05
	Independent: Peak CWT			
1	Systolic blood pressure	0.66	226.9	<0.00001
2	Male gender	0.05	22.9	<0.00001
3	Daily sodium intake (DSI)	0.03	10.6	0.001
4	Age	0.02	8.7	<0.01
5	Cardiac output	0.01	5.6	<0.05
	Independent: Young`s elastic modulus			
1	Systolic blood pressure	0.41	81.5	<0.00001
2	Diastolic blood pressure	0.29	110.4	<0.00001
3	Age	0.06	26.4	<0.00001
4	Male gender	0.03	14.9	<0.001
5	Daily sodium intake (DSI)	0.02	7.3	<0.01
6	Cardiac output	0.01	5.0	<0.05

Legend. All models included age, male gender, body mass index, systolic and diastolic blood pressure, cardiac output, smoking, low-density-lipoprotein cholesterol, calcium channel blockers use and daily sodium intake (DSI) as dependent variables. Only variables with significant association are presented. CWT - circumferential wall tension.

4.1 Resultados não apresentados no artigo

Os dados associados à correlação com o sódio urinário não estão descritos no artigo. Entretanto, eles estão apresentados na Tabela 6. Por outro lado, a inclusão do sódio urinário nas análises multivariadas revelou que esta variável não se correlacionou de maneira independente com nenhum dos parâmetros carotídeos estudados.

Tabela 6. Correlação das variáveis carotídeas com as medidas de consumo e excreção de sódio.

	IMT	**IR -CI**	**YEM**	**TCS**	**DS**
Sódio Urinário	0.04	-0.01	0.05	0.13	0.19*
Sódio Total	0.19*	0.20*	0.40‡	0.39‡	0.36‡
QFASó (FFQ)	0.05	0.20*	0.24†	0.19*	0.26†
Recordatório 24-h	0.02	0.00	0.10	0.22*	0.20*
Sódio per capita	0.10	0.11	0.35‡	0.34‡	0.21*

Legenda: EIM: Espessura de íntima média; IR-CI: Índice de resistividade da carótida interna; YEM: Índice de elasticidade de Young; TCS: Tensão circunferencial sistólica; DS: diâmetro sistólico * $p<0.05$; † $p<0.01$; ‡ $p<0.001$.

Discussão

O consumo elevado de sódio

Em nossa amostra foi encontrado um elevado consumo de sódio (5520 mg/dia - 13,8 gramas de sal). Esse resultado é congruente com dados de consumo de outras regiões do Brasil, como por exemplo, da cidade de Vitória, Espírito Santo [46]. Esse estudo, que avaliou uma amostra de 1663 sujeitos da população geral, com idade entre 25 a 64 anos, identificou uma média de consumo diário de sal de aproximadamente 12,6g. Além disso, observou que a população de nível socioeconômico mais baixo tinha seu consumo de sódio dado mais pelo sal *per capita*, enquanto na população de nível socioeconômico mais elevado o consumo final era resultante principalmente de alimentos industrializados, os quais eram portadores de alto teor de sódio. Nossos dados, no entanto, abrangeram uma faixa da população que é considerada de baixa renda e que teve seu consumo dado predominantemente pelo sal adicionado no momento do preparo (avaliado pelo sal *per capita*) e pelos temperos e caldos prontos (estimados pelo questionário de freqüência alimentar – QFASó) [43].

A literatura mostra que o consumo de sódio é elevado também em outros países. Nos Estados Unidos, os dados do 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Survey, realizado junto a 4011 adultos com idade igual ou superior a 20 anos, mostraram entre os hipertensos um consumo de sódio médio de 3.300 mg/dia e de 3.600 mg/dia, dentre nos não hipertensos [42]. Outro estudo, realizado na Finlândia, constatou uma redução do consumo de sódio nas últimas duas décadas, atribuindo este dado à forte campanha educativa empreendida no país. Mesmo assim, o consumo de sódio ainda permaneceu relativamente elevado – em média 9,2g de sal entre os homens e 6,7 g entre as mulheres [48].

Em países desenvolvidos, o maior responsável pelo sódio na dieta são os alimentos industrializados e aqueles comprados prontos, os quais não incluem o sal adicionado no domicílio [41,42]. Nos Estados Unidos, estima-se que o sal oculto nos alimentos industrializados é responsável por 70-80% do sódio consumido [41]. No Japão, o acréscimo de shoyu (tempero utilizado no cotidiano

das populações orientais, caracterizado pelo elevado teor de sódio) é um dos principais responsáveis pelo consumo final de sódio [41,42].

Com base nestas evidências, é possível especular que indivíduos pertencentes a outro extrato socioeconômico brasileiro ou mesmo a outra área geográfica poderiam reproduzir resultados diferentes quanto às fontes de sódio. Sendo assim, ressalta-se a importância dos métodos de auto-relato, pois esta ferramenta fornece informações quantitativas e qualitativas que podem embasar intervenções mais específicas objetivando reduzir o consumo de sódio.

Mensuração do consumo de sódio

A mensuração do consumo de sódio com o auxílio de diversas metodologias complementares foi um dos pontos fortes deste trabalho. A abordagem de avaliação de auto-relato compreendeu três instrumentos distintos capazes de identificar diferentes fontes de sódio na dieta. Essa metodologia foi previamente validada com a utilização de um marcador biológico (o sódio urinário) e se mostrou fidedigna na estimativa real do consumo diário de sódio [43].

Curiosamente, os dados de auto-relato relacionados ao consumo de sódio diário mostraram mais forte correlação com os dados hemodinâmicos e estruturais carotídeos do que o sódio urinário. Algumas explicações podem ser propostas para justificar estes resultados. Embora a excreção urinária de sódio seja considerada um método padrão ouro para avaliação da ingestão de sódio, ela pode ser influenciada pelo uso crônico de diuréticos, herança genética, vias alternativas de excreção de sódio ou retenção hídrica [44,46,48] . Outro ponto importante se dá pela dificuldade de controle da amostra de urina coletada durante as 24 horas, onde qualquer perda mínima pode subestimar a real ingestão do sujeito [49]. Em contrapartida, estudos anteriores demonstraram que quanto mais registros da dieta habitual fossem realizados (por ex: questionários de freqüência alimentar, sal *per capita* ou recordatórios), mais eficiente seria a estimativa real do consumo diário de sódio [43-49].

Uma limitação do presente estudo poderia ser o fato de a mensuração do consumo de sódio ter sido realizada em um único momento. No entanto, estudos anteriores mostraram que a variabilidade sazonal do consumo de sódio não é tão importante como a de outros nutrientes presentes em nossa dieta. Isto se deve a observações de que a maior carga do sódio alimentar é resultante do uso de sal no domicílio e do consumo de alimentos industrializados, que por sua vez, apresentam variabilidade mínima de consumo ao longo do ano [57-59].

Desta forma, um método de auto-relato, como o utilizado neste trabalho, é útil na avaliação das repercussões clínicas e de sua associação direta com o risco cardiovascular. Isso por que, diferentemente da estimativa de consumo pelo sódio urinário, esse método pode também fornecer subsídios para a intervenção clínico-educativa junto a esses sujeitos, por meio do conhecimento das principais fontes de sódio na dieta.

Consumo de sódio e diâmetro e elasticidade carotídea em hipertensos

Os resultados do presente estudo demonstraram que o consumo diário de sódio foi um determinante importante do diâmetro da artéria carótida comum, sendo inferior somente ao sexo masculino na determinação da variabilidade deste parâmetro. Essa associação não foi influenciada pelo débito cardíaco e níveis de pressão arterial, indicando que o consumo de sódio pode exercer efeitos diretos na luz da artéria, independentemente de fatores hemodinâmicos.

De maneira interessante, estes resultados parecem ir contra algumas evidências disponíveis na literatura. Por exemplo, estudos experimentais demonstraram que uma dieta rica em sódio pode provocar a dilatação arterial em roedores, a qual esteve associada a um aumento do débito cardíaco induzido pelo consumo de sódio. Em contrapartida, em humanos, um estudo com um acompanhamento de dois meses de restrição de sódio na dieta não encontrou mudanças na luz carotídea durante o período de intervenção. As razões para estas discrepâncias não estão claras, mas é possível que diferenças nos modelos experimentais e nas populações [31, 60].

No presente estudo, várias medições de elasticidade da carótida foram realizadas. Por exemplo, o modelo de elasticidade de Young fornece uma estimativa da rigidez arterial, que é independente da espessura média-intimal, enquanto a complacência arterial mede a capacidade da artéria em se expandir como resposta à pressão de pulso causada pela contração e relaxamento cardíaco. Além disso, o índice de rigidez arterial é considerado independente da pressão arterial [61,62].

Os resultados da análise multivariada confirmaram uma associação direta entre o consumo diário de sódio e o modelo de elasticidade de Young, sugerindo que os efeitos deletérios da ingestão de sódio na estrutura arterial pode ser independente da carga aterosclerótica. Além disso, o fato do consumo de sódio não ter se associado à complacência arterial carotídea e com o índice de rigidez arterial sustenta o pressuposto que apenas aspectos específicos da elasticidade carotídea podem ser modulados pelo consumo de sódio [11,37].

Um desafio atual é compreender quais são os mecanismos envolvidos nestes processos. Evidências demonstram que os mesmos mecanismos celulares fundamentais estão envolvidos no remodelamento e enrijecimento vascular, via a reorganização e/ou alteração da matriz extracelular por mecanismos biomecânicos [63]. Hipóteses associadas ao balanço renal de água e sódio têm sido cada vez mais testadas. O rim tem uma capacidade limitada para excretar a ingestão diária de sódio e tende a reter o sal, osmoticamente inativo, na pele e em outros compartimentos extracelulares. Este tampão de escape interno de sódio, que é provavelmente muito pequeno em seres humanos com pressão arterial elevada, indica que o balanço de sódio extra-renal desempenha um papel importante no controle da pressão arterial. Por sua vez, o balanço entre a água e o sal é regulado por uma multiplicidade de fatores e mediadores, sendo que a aldosterona é um deles. Este hormônio mineralocorticóide é conhecido por controlar a atividade dos canais epiteliais de sódio (CES) no duto coletor renal. Ele também atua nos CES do endotélio, onde ele pode levar a célula a inchar, endurecer, e alterar sua produção de óxido nítrico [64-71].

Recentemente, foi sugerido que o sódio plasmático desempenha um papel fundamental no controle da pressão arterial devido a pequeno aumento de sódio no plasma (1-3 mmol) ter sido encontrado em indivíduos com hipertensão [63,64]. Esta observação desencadeou a idéia de que o endotélio vascular poderia participar de uma função mediada pela relação sódio-vaso sangüíneo. As células endoteliais expressam canais epiteliais de sódio (CES) em resposta à aldosterona. Este canal de sódio-íon seletivo poderia atuar como uma ligação funcional entre o plasma e as células endoteliais. Um exemplo seria o uso de um bloqueador do canal de sódio que impede o efeito de edema e enrijecimento vascular induzido pela aldosterona, sugerindo que o influxo transmembrana de sódio controla o volume e rigidez de células endoteliais [65, 69-71].

O endotélio é um “órgão” metabolicamente ativo capaz de liberar uma série de agentes vasodilatadores, incluindo o óxido nítrico. Assim, o estresse mecânico provoca ativação da óxido-nítrico sintase, levando a liberação de óxido nítrico e vasodilatação [72]. Neste contexto, um estudo recente testou a hipótese de que pequenas alterações no sódio plasmático poderiam ser responsáveis por maior rigidez endotelial. Oberleithner et al, com o uso de técnicas de nanotecnologia observou que em culturas de células endoteliais em condições fisiológicas normais (na presença de aldosterona) as células responderam com aumento do edema e rigidez em conseqüência de maiores concentrações de sódio, levantando a hipótese de que o consumo elevado de sódio pode, pela elevação plasmática de sódio, alterar a elasticidade endotelial [63].

Consumo de sódio e espessura de íntima-média em hipertensos

Diversos estudos tem utilizado a medida da espessura íntima-média carotídea como foram de estimar a carga aterosclerótica [73-75]. Essa medida tem sido utilizada como fator prognóstico para o risco cardiovascular, e na avaliação dos efeitos de terapias anti-ateroscleróticas. No entanto, o impacto do consumo elevado de sódio sobre a estrutura da íntima-média carotídea tem sido pouco investigado em indivíduos hipertensos.

Os resultados do presente estudo mostram uma correlação direta entre a íntima-média e o consumo de sódio. No entanto, essa correlação não foi mantida quando analisada de forma multivariada. Em concordância com nossos dados, Litwin et al, em um estudo com crianças hipertensas, não mostrou nenhuma associação entre a excreção urinária de sódio e a íntima-média carotídea [76]. Embora estes resultados indiquem que a ingestão de sódio pode não exercer efeitos diretos na carga aterosclerótica, é possível que o consumo elevado de sódio possa influenciar indiretamente o desenvolvimento da aterosclerose carotídea, por modificação das forças hemodinâmicas locais.

Neste contexto, vale ressaltar que uma relação independente entre a tensão circunferencial e espessura íntima-média foi detectada em nossa amostra, sugerindo que a sobrecarga hemodinâmica local seja um preditor significativo de aterosclerose. Em contrapartida, observamos que o consumo de sódio foi um preditor independente de maior tensão circunferencial carotídea, o que poderia fornecer uma possível conexão, mesmo que indireta, entre ingestão de sódio e carga aterosclerótica.

Não obstante, é importante reconhecer que o aumento da espessura íntima-média em indivíduos hipertensos possa não refletir o dano aterosclerótico carotídeo e sim o aumento da camada média. Essa hipótese é baseada no fato de que a espessura íntima-média tem como principais preditores a idade e a pressão arterial e, assim, pode ser representativa apenas do espessamento hipertensivo das células musculares lisas da camada média [77].

Limitações

Em nossa amostra, a maioria dos pacientes estava em uso de medicações. Alguns resultados podem ser, portanto, questionáveis ao efeito diferencial de vários regimes terapêuticos. No entanto, a análise univariada não mostrou correlação significativa entre a maioria dos medicamentos anti-hipertensivos e os parâmetros de carótida. Embora o uso de bloqueadores de canal de cálcio tenha sido independentemente relacionado ao diâmetro da carótida, a associação entre

o consumo de sódio e os parâmetros de carótida não foi influenciada pelo uso deste fármaco.

Conclusão

A partir da análise dos resultados do presente estudo em relação às hipóteses estabelecidas é possível inferir que:

- O consumo de sódio foi elevado, com média de 5520 mg/dia (13,8 gramas de sal) e preditor de maior diâmetro luminal carotídeo e tensão circunferencial local, independentemente de parâmetros hemodinâmicos, metabólicos e inflamatórios;
- O consumo de sódio associou-se a reduzida elasticidade carotídea, mas não se relacionou independentemente à espessura de íntima-média de carótida.
- O sódio urinário não se correlacionou de maneira independente com os parâmetros carotídeos estudados.

Desta forma, os dados do estudo, em conjunto, dão suporte à idéia de que a ingestão de sódio pode levar a alterações diretas da estrutura e hemodinâmica carotídea, o que poderia contribuir para explicar o aumento do risco cardiovascular em indivíduos hipertensos com ingestão elevada de sódio.

7. Colaborações em atividades de pesquisa durante o doutorado

As colaborações em atividades de pesquisa, publicações e apresentações de trabalho em congresso durante o doutorado, são apresentadas abaixo:

- Ferreira-Sae MC, Gallani MC, Nadruz W, Rodrigues RC, Franchini KG, Cabral PC, Sales ML. Reliability and validity of a semi-quantitative FFQ for sodium intake in low-income and low-literacy Brazilian hypertensive subjects. **Public Health Nutr. 2009 Nov;12(11):2168-73. Epub 2009 May 28. PMID: 19476677 [PubMed - indexed for MEDLINE]**
- MCSF Sae, JAA Cipolli, ME Cornélio, MCBJ Gallani, JRM Souza, ML Sales, KG Franchini and W Nadruz Jr. Influence of Salt Intake on Structure and Hemodynamics of Carotid Arteries of Hypertensive Subjects. **XII Brazilian Congress of Atherosclerosis Brazilian Society of Cardiology Atherosclerosis Supplements Volume 10, Issue 3, August 2009, Page 17 doi:10.1016/S1567-5688(09)71711-8**
- Maria C Ferreira-Sae; José A Cipolli; Marília Cornélio; José R Matos-Souza; Kleber G Franchini; Roberta C Rodrigues; Maria C Gallani;Wilson Nadruz, Jr. Dietary Sodium Intake Influences Carotid Structure and Hemodynamics in Hypertensive Subjects. ***ESC Congress 2009 – Barcelona Circulation.*** **2009;120:S396. Clinical and Experimental Aspects of Nutrition**
- Sales ML, Schreiber R, Ferreira-Sae MC, Fernandes MN, Piveta C, Cipolli JA, Calixto A, Matos-Souza JR, Geloneze B, Franchini KG, Nadruz W Jr. The functional Toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphism is associated with lower left ventricular mass in hypertensive women.**Clin Chim Acta. 2010 Feb 8. [Epub ahead of print] PMID: 20146922 [PubMed - as supplied by publisher]**
- Vasconcellos V, Lacchini R, Jacob-Ferreira AL, Sales ML, Ferreira-Sae MC, Schreiber R, Nadruz W, Tanus-Santos JE. Endothelial Nitric Oxide Synthase Haplotypes Associated with Hypertension Do Not Predispose to Cardiac Hypertrophy. **DNA Cell Biol. 2010 Jan 13. [Epub ahead of print] PMID: 20070154 [PubMed - as supplied by publisher]**
- Cipolli JA, Souza FA, Ferreira-Sae MC, Pio-Magalhães JA, Figueiredo ES, Vidotti VG, Matos-Souza JR, Franchini KG, Nadruz W Jr. Sex-specific hemodynamic and non-hemodynamic determinants of aortic root size in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy. **Hypertens Res. 2009 Nov;32(11):956-61. Epub 2009 Aug 28. PMID: 19713970 [PubMed - indexed for MEDLINE]**

Bibliografia

1. Kannel WB. Hypertensive Risk Assessment: Cardiovascular Risk Factors and Hypertension.J Clin Hypertens. 2004 6(7): 393-399.
2. Volpe M, Trimarco B, Tocci G, Cosentinogiuseppe F, et al. Protocol for an Observational Blood Pressure Study Global Cardiovascular Risk in an Ambulatory Hypertensive Population: A Descriptive Analysis. High Blood Press. Cardiovasc Prev. 2004 11(1):11-14.
3. Izzard AS, et al. Small artery structure and hypertension: adaptative changes and target organ damage. J Hypert. 2005 23(2):247-50.
4. BRASIL - Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) atualizados em 15/10/2009. Óbitos e internações por Capítulo CID-10 segundo Região. Período 2008
5. Franklin SS, Kahn SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Study. Circulation.1999 100: 354-360.
6. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. JAMA. 1982 Sep (24) 248(12):1465-77
7. Stamler J, Cohen J, Cutler JA, Grandits G, Kjelsberg M, Kuller L, Neaton J, Ockene J: Sodium intake and mortality from myocardial infarction: multiple risk factor intervention trial (MRFIT). Can J Cardiol. 1997 13(Suppl B):272B.
8. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. BMJ. 2009 Nov (24) 339:b4567.
9. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA. 2003 (289) 2560-72.
10. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol. 2007 89;(3) e24-e79.
11. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. Physiol Rev. 2005 85:679-715.

12. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. J Hum Hypertens. 2002 16:761-70.
13. Tobian L, Lange J, Azar S, et al. Reduction of natriuretic capacity and renin release in isolated blood perfused kidney of Dahal hypertension prone rats. Cir Res. . 1978 43(suppl I):I-92-I-98.
14. Hooper L, Bartlett C, Davey- Smith G, Ebrahim, S. Reduced dietary salt for prevention of cardiovascular disease (Cochrane Review), In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software. Oxford: Update Software; 2003.
15. Graudal NA. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis. JAMA.1998 279(17):1383-91.
16. Cottier PT, Weller JM, Hoobler SW: Effect of an intravenous sodium chloride load on renal hemodynamics and electrolyte excretion in essential hypertension. Circulation. 1958 17:750.
17. Thompson JE, Silva T, Kinsey D, Smithwick RH: The effect of acute salt loads on the urinary sodium output of normotensive and hypertensive patients before and after surgery. Circulation 1954 10:912.
18. FC Luft, CE Grim, LR Willis, JT Higgins, Jr and MH Weinberger. Natriuretic response to saline infusion in normotensive and hypertensive man. The role of renin suppression in exaggerated natriuresis. Circulation 1977 55: 779-84.
19. Tobian L. Dietary salt (sodium) and hypertension. Am J Clin Nutr.1979 32: Dec; 2659-64
20. Kagan A, Popper JS, Rhoads GG, Yano K: Dietary and other risk factors for stroke in Hawaiian Japanese men. Stroke 1985 16:390–396.
21. Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? III-Analysis of data from trials of salt reduction. BMJ 1991 302:819-24.
22. Midgley JP, et al. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA.1996 275(20):1590-7.

23. Cutler JA. Dietary sodium reduction: is there cause for concern? J Am Coll Nutr 1997 16:192-203.
24. Alam S, et al. Evaluation of the potential interaction between NaCl and prostaglandin inhibition in elderly individuals with isolated systolic hypertension. J Hyper.1999 17(8): 1195-1202.
25. Jürgens G, Graudal NA. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride. Cochrane Database Syst Rev. 2003 (1):CD004022
26. Alderman MH. Summary of the International Workshop of Dietary Sodium and Human Health in China and the United States. Am J Hypertens. 2009 22(9):925-8.
27. Brand E. et al. Structural Analysis and Evaluation of the Aldosterone Synthase Gene in Hypertension. Hypertension. 1998 (32):198-204.
28. Kuznetsova T. et al. Relationship betwenn left ventricular mass and ACE D/I plymorphism varies according to sodium intake. J. Hypertens 2004 (22): 287-295.
29. Daniels SD, Meyer RA, Loggie JM. Determinants of cardiac involvement in children and adolescents with essential hypertension. Circulation. 1990 Oct 82(4):1243-8.
30. Merselli, Schmieder, Weir.,1997 Schmieder RE. Angiotensin II Related to Sodium Excretion Modulates Left Ventricular Structure in Human Essential Hypertension. Circulation. 1996 94:1304-1309.
31. Cook NR, Obarzanek E, Cutler JA, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, Appel LJ, Whelton PK; Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Joint effects of sodium and potassium intake on subsequent cardiovascular disease: the Trials of Hypertension Prevention follow-up study. Arch Intern Med. 2009 169(1):32-40.
32. Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. Cardiovasc Res. 2000 46:269-76.
33. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison

between urban and rural communities in China. Circulation. 1985 71:202–210.

34. Avolio AP, Clyde CM, Beard TC et al. Improved arterial dis-angiotensintensibility in normotensive subjects on a low salt diet. Arteriosclerosis. 1986 6:166–169.
35. Simon G, Jaeckel M, Illyes G. Altered structure and distensibility of arteries in salt-fed rats. J Hypertens. 2003 21:137-43
36. Ketonen J, Merasto S, Paakkari I, Mervaala EM. High sodium intake increases vascular superoxide formation and promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. Blood Press. 2005 14:373-82.
37. Touboul PJ. Clinical impact of intima media measurement. Eur J Ultrasound. 2002 Nov 16(1-2):105-13.
38. Mancini GB, Dahlöf B, Díez J. Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers. Circulation. 2004 109(25 Suppl 1):IV22-30.
39. Liu P, Sun M, Sader S. Matrix metalloproteinases in cardiovascular disease. Can J Cardiol. 2006 22(Suppl B):25B-30B.
40. Carallo C, Irace C, Pujia A, De Franceschi MS, Crescenzo A, Motti C, et al. Evaluation of common carotid hemodynamic forces. Relations with wall thickening Hypertension. 1999 (2):217-21.
41. Ajani UA, et al. Sodium intake among people with normal and high blood pressure. Am J Prev Med. 2005 (5 Suppl 1):63-7.
42. Reinivuo H, et al. Sodium in the Finnish diet: II trends in dietary sodium intake and comparison between intake and 24-h excretion of sodium. Eur J Clin Nutr. 2006 (10):1160-7.
43. Ferreira-Sae MC, Gallani MC, Nadruz W, Rodrigues RC, Franchini KG, Cabral PC, Sales ML. Reliability and validity of a semi-quantitative FFQ for sodium intake in low-income and low-literacy Brazilian hypertensive subjects. Public Health Nutr. 2009 12:2168-73.
44. Holbrook JT, Patterson KY, Bodner JE, Douglas LW, Veillon C, Kelsay JL, Mertz W, Smith JC Jr. Sodium and Potassium intake and balance in adults consuming self-selected diets. Am J Clin Nutr. 1984;40:786-93.

45. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D. et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. N Engl J Med. 2001 344:3-10.
46. Molina MCB; et al. Hipertensão arterial e consumo de sal em população urbana. Rev Sad Pub. 2003 37(6) 743-750.
47. Xu L, Dibley J, Deste C. Reliability and validity of a food frequency questionnaire for Chinese post menopausal women. Pub Health Nutr. 2004 7(1):91-8.
48. Ocke MC, Kaaks RJ. Biochemical markers as additional measurements in dietary validity studies: application of the method of triads with examples from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Am J Clin Nutr. 1997 65(4 Suppl):1240S-5S.
49. Mckeown NM, Day NE, Welch AA, et al. Use of biological markers to validate self-reported dietary intake in a random sample of the European Prospective Investigation int Cancer United Kingdom Norfolk cohort. Am J Clin Nutr. 2001 74(2):188-96.
50. USDA. Agricultural Research Service, Dietary Guidelines Advisory Committee (2003) The Report of the Dietary Guidelines Advisory Committee on Dietary Guidelines for Americans, 2003. Disponível em: http://www.ars.usda.gov/dgac/. Acesso: 22, fevereiro,2005.
51. Cipolli JA, Souza FA, Ferreira-Sae MC, Pio-Magalhães JA, Figueiredo ES, Vidotti VG, Matos-Souza JR, Franchini KG, Nadruz W Jr. Sex-specific hemodynamic and non-hemodynamic determinants of aortic root size in hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy. Hypertens Res. 2009 32:956-61.
52. 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 31:2059-64.
53. Matos-Souza JR, Pithon KR, Ozahata TM, Gemignani T, Cliquet A Jr, Nadruz W Jr. Carotid intima-media thickness is increased in patients with

spinal cord injury independent of traditional cardiovascular risk factors. Atherosclerosis. 2009 202:29-31.

54. Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen Doppler transcutan. In: Peronneau P, ed. Velocimetrie Ultrasonore Doppler. Paris, France: INSERM 1975 213–40.
55. Jiang Y, Kohara K, Hiwada K. Association between risk factors for atherosclerosis and mechanical forces in carotid artery. Stroke. 2000 31:2319-24.
56. Lee MY, Wu CM, Yu KH, Chu CS, Lee KT, Sheu SH, Lai WT. Association between hemodynamics in the common carotid artery and severity of carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. Am J Hypertens. 2008 21:765-70.
57. Cutler JA. Dietary sodium reduction: is there cause for concern? J Am Coll Nutr. 1997 16:192-203.
58. Cutler JA, Roccella EJ. Salt reduction for preventing hypertension and cardiovascular disease: a population approach should include children. Hypertension. 2006 48:818-9.
59. Simon G, Jaeckel M, Illyes G. Altered structure and distensibility of arteries in salt-fed rats. J Hypertens. 2003 21:137-43.
60. Juonala M, Järvisalo MJ, Mäki-Torkko N, Kähönen M, Viikari JS, Raitakari OT. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. Circulation. 2005 112:1486–93.
61. Hernesniemi JA, Raitakari OT, Kähönen M, Juonala M, Hutri-Kähönen N, Marniemi J, Viikari J, Lehtimäki T. Toll-like receptor 4 gene (Asp299Gly) polymorphism associates with carotid artery elasticity. The cardiovascular risk in young Finns study. Atherosclerosis. 2008 198:152-9.
62. Oberleithner H, Riethmüller C, Schillers H, MacGregor GA, de Wardener HE, Hausberg M. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. Proc Natl Acad Sci USA. 2007 104(41):16281-6.

63. Titze J, Lang R, Ilies C, Schwind KH, Kirsch KA, Dietsch P, Luft FC, Hilgers KF. Osmotically inactive skin Na+ storage in rats. Am J Physiol. 2003 285:F1108–F1117.
64. Schiffrin EL. Effects of aldosterone on the vasculature. Hypertension. 2006 47:312–318.
65. Golestaneh N, Klein C, Valamanesh F, Suarez G, Agarwal MK, Mirshahi M. Mineralocorticoid receptor-mediated signaling regulates the ion gated sodium channel in vascular endothelial cells and requires an intact cytoskeleton. Biochem Biophys Res Commun. 2001 280:1300–1306.
66. Oberleithner H, Ludwig T, Riethmuller C, Hillebrand U, Albermann L, Schafer CShahin V, Schillers H. Human endothelium: target for aldosterone. Hypertension. 2004 43:952–956.
67. Chen W, Valamanesh F, Mirshahi T, Soria J, Tang R, Agarwal MK, Mirshahi M. Aldosterone signaling modifies capillary formation by human bone marrow endothelial cells. Vascul Pharmacol. 2004 40:269–277.
68. Oberleithner H, Riethmuller C, Ludwig T, Shahin V, Stock C, Schwab A, Hausberg Kusche K, Schillers H. Differential action of steroid hormones on human endothelium. J Cell Sci. 2006 119:1926–1932.
69. Nagata D, Takahashi M, Sawai K, Tagami T, Usui T, Shimatsu A, Hirata Y, Naruse M. Molecular mechanism of the inhibitory effect of aldosterone on endothelial NO synthase activity. Hypertension. 2006 48:165–171.
70. Hashikabe Y, Suzuki K, Jojima T, Uchida K, Hattori Y. Aldosterone impairs vascular endothelial cell function. J Cardiovasc Pharmacol. 2006 47:609–613.
71. Villar IC, Francis S, Webb A, Hobbs AJ, Ahluwalia A. Novel aspects of endothelium-dependent regulation of vascular tone. Kidney Int. 2006 70:840–853.
72. Riley WA et al. Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis. Stroke. 2004 23: 1062–1068.
73. Crouse JR et al. Risk factors and segment specific carotid arterial enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort.Stroke. 1996 27: 69–75.

74. Adams MR et al. Carotid intimal-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. Circulation. 1995 92:2127–2134.
75. Litwin M, Niemirska A, Sladowska J, Antoniewicz J, Daszkowska J, Wierzbicka A, Wawer ZT, Grenda R. Left ventricular hypertrophy and arterial wall thickening in children with essential hypertension. Pediatr Nephrol. 2006 21:811-9.
76. Spence JD. Technology Insight: ultrasound measurement of carotid plaqueFpatient management, genetic research, and therapy evaluation. Nat Clin Pract Neurol. 2006 2: 611–619.
77. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke. 2006 (7):1933-40.
78. Haynes RB. Nature and role of observational studies in public health policy concerning the effects of dietary salt intake on blood pressure. Am J Clin Nutr. 1997 (2 Suppl):622S-625S.

ANEXO 1

QFASÓ-Questionário de Freqüência Alimentar de Alimentos com alto Teor de Sódio

Paciente nº:_____

Este instrumento avalia a freqüência com que você consome alimentos que são ricos em sal (sódio) e também a quantidade de sal que você usa por mês em sua casa, no preparo de suas refeições.

A quantidade dos alimentos se refere ao que você costuma consumir habitualmente. Hoje vamos registrar a freqüência e a quantidade usual que você consumiu desses alimentos **NOS ULTIMOS SEIS MESES.**

Vamos lá:

1ª Parte: Consumo de sódio (sal) in natura

1. Quantos pacotes de sal são gastos na sua casa por mês?_____
2. Quantas pessoas moram com você em sua casa?_____
3. Quantas pessoas fazem as principais refeições (almoço e jantar) em sua casa pelo menos cinco vezes por semana? _____

2ª Parte: Consumo de alimentos com alto teor de sódio (sal)

Agora, vou apresentar para você uma lista de alimentos. Para cada um deles você deve responder a freqüência e a quantidade que costuma consumir.

Para a freqüência vamos usar essa classificação:

1	Nunca como
2	Como menos de uma vez por mês
3	Como uma a três vezes por mês
4	Como uma vez por semana
5	Como duas a quatro vezes por semana
6	Como uma vez ao dia
7	Como duas vezes ou mais ao dia

Para descrever a quantidade, você pode escolher entre uma porção pequena, média ou grande, conforme descrito nas colunas abaixo. Escolha a coluna que mais se adequar ao seu consumo habitual.

Alimento	Porção			Sua porção	1	2	3	4	5	6	7
	P	M	G								
Presunto magro	1 fatia	2 fatias	3 fatias								
Mortadela	1 fatia	2 fatias	3 fatias								
Lingüiça de porco	½ unidade	1 unidade média	2 unid								
Lingüiça de frango	½ unidade	1 unidade média	2 unid								
Salsicha	½ unidade	1 unidade média	2 unid								
Hambúrguer bovino	½ unidade	1 unidade média	2 unid								
Bacon	½ colher de sopa	1 colher de sopa	2 colheres de sopa								
Feijoada	1 concha média	2 conchas médias	3 conchas médias								
Sardinha enlatada	1 unidade	2 unidades	3 unidades								
Tempero pronto tipo alho e sal (Tipo Arisco)	½ colher de chá	1 colher de chá	2 colheres de chá								
Caldo em tablete	½ tablete	1 tablete	2 tabletes								
Salgadinhos de pacote industrializado	½ unidade	1 unidade	2 unidades								
Macarrão instantâneo (tipo Miojo)	½ unidade	1 unidade	2 unidades								
Lanche/Hambúrguer (tipo Fast Food)	½ unidade	1 unidade	2 unidades								
Pizza	1 fatia	2 fatias	3 fatias								

Anexo 2

Questionário de ingesta alimentar de 24 horas do dia anterior

Nome: _____
Idade: _____ **Nº Registro:** _____

Café da Manhã

Local:	Alimento	Quantidade
em Casa ( )		
Fora de casa ( ) se sim onde?		
Preparado por mim ( )		
Preparado por familiar ( )		
Preparado por empregada ( )		
Após a comida preparada, colocou um pouco de sal a mais? ( ) não ( ) Sim. Quanto? _____		

Lanche

Local:	Alimento	Quantidade
em Casa ( )		
Fora de casa ( ) se sim onde?		
Preparado por mim ( )		
Preparado por familiar ( )		
Preparado por empregada ( )		
Após a comida preparada, colocou um pouco de sal a mais? ( ) não ( ) Sim. Quanto? _____		

Almoço

Local:	Alimento	Quantidade
em Casa ( )		
Fora de casa ( ) se sim onde?		
Preparado por mim ( )		
Preparado por familiar ( )		
Preparado por empregada ( )		
Após a comida preparada, colocou um pouco de sal a mais? ( ) não ( ) Sim. Quanto? _____		

Lanche da Tarde

Local:	Alimento	Quantidade
em Casa ( )		
Fora de casa ( ) se sim onde?		
Preparado por mim ( )		
Preparado por familiar ( )		
Preparado por empregada ( )		
Após a comida preparada, colocou um pouco de sal a mais? ( ) não ( ) Sim. Quanto?_____		

Jantar

Local:	Alimento	Quantidade
em Casa ( )		
Fora de casa ( ) se sim onde?		
Preparado por mim ( )		
Preparado por familiar ( )		
Preparado por empregada ( )		
Após a comida preparada, colocou um pouco de sal a mais? ( ) não ( ) Sim. Quanto?_____		

Lanche antes de dormir

Local:	Alimento	Quantidade
em Casa ( )		
Fora de casa ( ) se sim onde?		
Preparado por mim ( )		
Preparado por familiar ( )		
Preparado por empregada ( )		
Após a comida preparada, colocou um pouco de sal a mais? ( ) não ( ) Sim. Quanto?_____		

Lanche durante a madrugada

Local:	Alimento	Quantidade
em Casa ( )		
Fora de casa ( ) se sim onde?		
Preparado por mim ( )		
Preparado por familiar ( )		
Preparado por empregada ( )		
Após a comida preparada, colocou um pouco de sal a mais? ( ) não ( ) Sim. Quanto?_____		

Comentários

CEP, 25/10/07.
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 760/2007 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)
CAAE: 0550.0.146.000-07

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: **"CONSUMO DE SÓDIO EM SUJEITOS HIPERTENSOS: ASSOCIAÇÃO COM ATEROSCLEROSE E VARIANTES GENÉTICAS RELACIONADAS AO SISTEMA NADPH-OXIDADE".**
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Maria Carolina Salmora Ferreira
INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas / UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/10/2007
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 23/10/08 (O formulário encontra-se no *site* acima)

II - OBJETIVOS

Caracterizar e verificar a relação entre genótipo, hipertensão arterial, arteriosclerose, variáveis clínicas e comportamento de consumo de sódio na dieta habitual de pacientes hipertensos, atendidos nos Ambulatórios: de Genética e Cardiologia Molecular e de Hipertensão Arterial do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

III - SUMÁRIO

O estudo propõe a ampliação da amostra de sujeitos e da caracterização clínica e genética. Além disso, será investigado o papel do consumo de sódio como fator independente para o aumento do risco cardiovascular, por meio da medida da espessura de intima média (EIM) de carótidas e da análise do haplótipo envolvendo os polimorfismos C242T e -930 A/G da subunidade p22phox do sistema NADPH oxidase, em sujeitos hipertensos e controles normotensos. O estudo anterior oferece subsídios para a continuidade do projeto pela correlação significativa dos métodos utilizados para quantificar o consumo de sódio com o sódio urinário (r=0,25 p=0,03 -QFASó -Questionário de freqüência Alimentar de alimentos com alto teor de sódio), validando os instrumentos de análise de consumo e devido à correlação significativa entre consumo de sódio e massa ventricular esquerda (r=0,20 p=0,03). A média de consumo diário da população foi de 15,3 gramas para homens e 12,24 gramas para mulheres, mais que o dobro do recomendado para pacientes hipertensos. Além disso, foram analisadas as crenças sobre seguir uma dieta hipossódica e foi observado que quanto maior a percepção de benefícios da adesão à dieta hipossódica, menor a massa ventricular esquerda (r=-0,22 p=0,01) e que quanto maior a percepção de barreiras, maior o consumo de sódio (recordatório de 24 h) (r=0,17 p=0,05), demonstrando a influência das crenças sobre a clínica dos sujeitos. O presente estudo, com a ampliação da avaliação clínica e genética relacionada ao consumo de sódio em hipertensos e controles normotensos, possibilitarão melhor entendimento do papel do consumo elevado de sódio como preditor independente de risco cardiovascular em hipertensos brasileiros.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

Apêndice I

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do projeto: CONSUMO DE SÓDIO EM SUJEITOS HIPERTENSOS: ASSOCIAÇÃO COM ATEROSCLEROSE E VARIANTES GENÉTICAS RELACIONADAS AO SISTEMA NADPH-OXIDASE.

OBJETIVO DA PESQUISA

Eu entendo que fui convidado a participar de uma pesquisa envolvendo pessoas com hipertensão arterial (pressão alta), que tem como objetivo estudar se o consumo elevado de sal pode influenciar no risco cardiovascular pela sua associação com Aterosclerose e se essa associação pode ser determinada geneticamente.

PROCEDIMENTO

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, terei uma amostra de sangue colhida em jejum (20 ml, mais ou menos 2 seringas). Este sangue será utilizado para pesquisa de genes e para dosagens do nível de açúcar e colesterol.

Sei que o pesquisador fará perguntas sobre meus problemas de saúde, e consultará meu prontuário médico. Ele irá medir meu peso e altura. Não haverá nenhuma alteração nos meus medicamentos.

Entendo, que serei também solicitado a realizar um exame de Ecodopplercardiograma, por Médico especializado e treinado, que fará parte de minha rotina de exames do ambulatório onde sou atendido, ficando o resultado do exame disponibilizado em meu prontuário.

RISCO E DESCONFORTO

Estou ciente de que o risco associado à coleta de sangue será mínimo, pois se trata de um exame de sangue tradicional, que será realizado na veia do braço por um profissional treinado e habilitado.

Entendo também que o Ecodopplercardiograma é um exame não invasivo, não oferecendo risco algum e que qualquer diagnóstico associado ao exame será prontamente encaminhado para tratamento no serviço sob a responsabilidade do Prof. Dr. Wilson Nadruz Júnior.

SIGILO E CONFIDENCIALIDADE

Sei que haverá sigilo sobre todos os dados coletados, mantido através da utilização de códigos numéricos para identificação dos participantes.

VANTAGENS

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação neste estudo, e que apenas receberei o resultado dos exames realizados rotineiramente no serviço, como dosagens de açúcar e colesterol no sangue, eletrocardiograma e ecocardiograma.

Qualquer dúvida ou informação poderei contactar o Dr. Wilson Nadruz Junior ou a Enfª Maria Carolina Salmora Ferreira pelo telefone: 19-3788-8951

INFORMAÇÃO SOBRE RESULTADO DA PESQUISA

A qualquer momento poderei questionar sobre os resultados da pesquisa e do estudo genético realizado com meu sangue caso seja do meu interesse.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL

Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações poderei contatar o Comitê de Ética da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP, tel (19) 3788-8936.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO

Eu entendo que a minha participação é voluntária; que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento; e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento, sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro.

ARMAZENAMENTO DE MATERIAL BIOLÓGICO

Do sangue coletado extrai-se o DNA para a realização de estudo genético, este DNA pode ser armazenado para uso no estudo atual e em estudos futuros.

( ) Autorizo o armazenamento do meu DNA para estudos

( ) Não autorizo o armazenamento do meu DNA para estudos

Eu confirmo que o (a) Dr. (a) _____ explicou-me o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos e desconforto advindos dessa pesquisa. Eu li e/ou recebi explicação, assim como compreendi esse formulário de consentimento e estou de acordo em participar desse estudo.

_____

Nome e RG do participante

_____ _____

Assinatura do participante ou responsável Data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável. Ademais, comprometo-me a submeter à aprovação pelo Comitê de ética da FCM-UNICAMP qualquer novo estudo que se utilize de informações referentes ao presente estudo.

_____

Nome e RG da pesquisador

_____ _____

Assinatura da pesquisador Data