



TIAGO GEMIGNANI

**TENSÃO CIRCUNFERENCIAL POPLÍTEA EM POSIÇÃO
ORTOSTÁTICA SE ASSOCIA À PRESENÇA LOCAL DE
ATEROSCLEROSE EM PACIENTES COM FATORES DE
RISCO CARDIOVASCULAR**

**CAMPINAS
2013**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

TIAGO GEMIGNANI

**TENSÃO CIRCUNFERENCIAL POPLÍTEA EM POSIÇÃO
ORTOSTÁTICA SE ASSOCIA À PRESENÇA LOCAL DE
ATEROSCLEROSE EM PACIENTES COM FATORES DE
RISCO CARDIOVASCULAR**

Orientador : Prof. Dr. Wilson Nadruz Junior

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de
Doutor em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE
DEFENDIDA PELO ALUNO TIAGO GEMIGNANI E ORIENTADO PELO
PROF. DR. WILSON NADRUZ JUNIOR.**

Assinatura do Orientador

CAMPINAS
2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

G284t Gemignani, Tiago, 1976-
Tensão circunferencial poplítea em posição
ortostática se associa à presença local de aterosclerose
em pacientes com fatores de risco cardiovascular / Tiago
Gemignani. -- Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador : Wilson Nadruz Junior.
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Artéria poplítea. 2. Doença arterial periférica. 3.
Doenças das artérias carótidas. I. Nadruz Junior,
Wilson, 1973-. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Popliteal circumferencial wall tension induced by orthostatic body posture is associated with local atherosclerotic plaques in patients with cardiovascular risk factors.

Palavras-chave em inglês:

Popliteal artery

Peripheral arterial disease

Carotid artery diseases

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutor Clínica Médica

Banca examinadora:

Wilson Nadruz Junior [Orientador]

Andrei Carvalho Sposito

Luiz Antonio Kannebley Bittencourt

Leonardo Antonio Mamede Zornoff

Luciano Ferreira Drager

Data da defesa: 14-02-2013

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

TIAGO GEMIGNANI

Orientador PROF. DR. WILSON NADRUZ JUNIOR

MEMBROS:

1. PROF. DR. WILSON NADRUZ JUNIOR

Wilson Nadruz Jr

2. PROF. DR. ANDREI CARVALHO SPOSITO

[Signature]

3. PROF. DR. LUIZ ANTONIO KANNEBLEY BITTENCOURT

Luiz Antonio Kannebley Bittencourt

4. PROF. DR. LEONARDO ANTONIO MAMEDE ZORNOFF

[Signature]

5. PROF. DR. LUCIANO FERREIRA DRAGER

Luciano Ferreira Drager

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

Data: 14 de fevereiro de 2013

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Flávio e Tereza, meus irmãos Daniel e Karina, sempre presentes em minha vida. Minha fonte de carinho, força e inspiração.

A minha noiva Tatiana, minha fiel companheira nos momentos mais difíceis da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, irmãos e avós pelo carinho, compreensão e amor irrestrito.

Ao meu orientador e grande amigo, Prof. Dr. Wilson Nadruz Junior, pessoa de grande caráter e enorme coração, sempre presente nos momentos mais preciosos.

Ao Prof. Dr. Otavio Rizzi Coelho, grande mestre e amigo, fonte de inspiração e motivação.

Aos professores Dr. Márcio Jansen de Oliveira Figueiredo e Dr. Fábio Hüsemann Menezes pelas orientações importantes na qualificação.

Aos amigos sempre presentes com palavras incentivadoras.

À Profa. Dra. Renata C. Azevedo e à enfermeira Celina M. Higa pelo valioso encaminhamento e seleção de pacientes de seu ambulatório.

Aos funcionários, alunos e pacientes dos Ambulatórios de Cardiologia do HC-UNICAMP, de Tabagismo da Psiquiatria, do CECOM-UNICAMP e do Serviço de Ecocardiografia do HC-UNICAMP, que participaram e auxiliaram, de forma direta ou indireta, na realização deste trabalho.

A FAPESP, que financiou este projeto e possibilitou que fosse adquirido um aparelho de ultrassom para utilização em nosso protocolo.

“Que cada homem passe seus dias onde resida o seu talento melhor”

(Propércio - Poeta Romano 48 a.C - 15d.C)

“A persistência é o menor caminho do êxito”

(Charles Spencer Chaplin – 1889 – 1977)

RESUMO

As artérias dos membros inferiores são submetidas a uma maior sobrecarga hemodinâmica na posição ortostática. Este estudo avaliou os efeitos da variação postural sobre a tensão circunferencial na parede das artérias poplíteas, carótidas e braquiais, bem como investigou a correlação entre a tensão circunferencial e a presença de placas ateroscleróticas nestas artérias em uma população com fatores de risco cardiovascular. Duzentos e três indivíduos (118 mulheres e 85 homens) com fatores de risco cardiovascular (tabagismo, hipertensão arterial e diabetes mellitus) foram estudados clínica e laboratorialmente, sendo a pressão arterial mensurada nos braços e panturrilhas, tanto em posição supina como ortostática. As artérias foram avaliadas por ultrassonografia, enquanto a tensão circunferencial foi calculada de acordo com a Lei de Laplace. Nos indivíduos participantes, observou-se a presença de placas ateroscleróticas em 47%, 29% e 0% das artérias poplíteas, carótidas e braquiais, respectivamente. As medidas de tensão circunferencial em artérias carótidas não foram associadas à presença de placas ateroscleróticas após ajuste pelas variáveis confundidoras. Por outro lado, as análises de regressão logística e de modelo linear geral mostraram, após ajuste pelas variáveis confundidoras, que a tensão circunferencial sistólica ortostática foi o único parâmetro hemodinâmico local que demonstrou correlação significativa com placas ateroscleróticas poplíteas em toda amostra estudada. Na análise específica por sexos, apesar da correlação positiva com a presença de placas ateroscleróticas poplíteas em ambos os sexos, a tensão circunferencial sistólica ortostática exibiu associação independente com placas ateroscleróticas somente em mulheres, após ajuste pelas variáveis confundidoras. Em conclusão, a tensão circunferencial ortostática poplíteia e

não a em posição supina, é associada com placas ateroscleróticas em artérias poplíteas, particularmente em mulheres. Estes dados sugerem que a posição ortostática pode desempenhar uma função importante na aterogênese das artérias dos membros inferiores, modificando as forças hemodinâmicas locais, podendo, contudo, haver diferença entre os sexos.

SUMMARY

Lower limb arteries are exposed to higher hemodynamic burden in erectile posture. This study evaluated the effects of body posture on popliteal, carotid and brachial circumferential wall tension (CWT) and investigated the relationship between local CWT and atherosclerotic plaques in subjects with cardiovascular risk factors. Two hundred and three subjects (118 women and 85 men) with cardiovascular risk factors (smoking, hypertension or diabetes mellitus) underwent clinical and laboratory analysis and had their blood pressure measured in the arm and calf in supine and orthostatic positions. Arteries were evaluated by ultrasound analysis, while CWT was calculated according to Laplace's law. Among the enrolled participants, 47%, 29% and none presented popliteal, carotid and brachial plaques, respectively. Carotid CWT measurements were not associated with local plaques after adjustment for potential confounders. Conversely, general linear model and logistic regression analyses adjusted for potential confounders demonstrated that peak orthostatic CWT was the only local hemodynamic parameter showing significant relationship with popliteal plaques in the whole sample. In gender-specific analyses, although positively correlated with popliteal plaques in both genders, local peak orthostatic CWT exhibited an independent association with popliteal plaques after adjustment for potential confounders only in women. In conclusion, popliteal CWT measured in orthostatic posture, rather than in supine position, is associated with popliteal atherosclerotic plaques, particularly in women. These findings suggest that orthostatic posture might play a role in the atherogenesis of leg arteries by modifying local hemodynamic forces and that there may be gender differences in this regard.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

DAP	Doença Arterial Periférica
EIM	Espessura Íntima-Média
HDL	Lipoproteína de alta densidade do colesterol
ITB	Índice tornozelo-Braquial
LDL	Lipoproteína de baixa densidade do colesterol
PAG	Página

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Pag.

Figura 1. Foto ilustrativa da aferição da pressão arterial em membros superior e inferior em posição supina (em decúbito dorsal).....	38
Figura 2. Foto ilustrativa da aferição da pressão arterial em membros superior e inferior em posição ortostática (em pé).....	39
Figura 3. Foto ilustrativa do exame ultrassonográfico da artéria carótida.....	41
Figura 4. Foto ilustrativa de ultrassom bidimensional da artéria carótida.....	41
Figura 5. Foto ilustrativa do exame ultrassonográfico da artéria poplítea.....	42
Figura 6. Foto ilustrativa de ultrassom bidimensional da artéria poplítea	42

RESUMO.....	ix
SUMARY.....	xii
1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1. Doença arterial aterosclerótica.....	19
1.2. Doença arterial periférica.....	20
1.3. Fatores de risco cardiovascular.....	24
1.4. Forças hemodinâmicas vasculares.....	28
2. OBJETIVOS.....	33
3. SUJEITOS E MÉTODOS.....	35
3.1. Sujeitos.....	36
3.2. Medidas da pressão arterial.....	37
3.3. Exame ultrassonográfico vascular.....	40
3.4. Cálculos das forças hemodinâmicas.....	43
3.5. Reprodutibilidade das aferições vasculares e hemodinâmicas..	43
3.6. Parâmetros laboratoriais e clínicos.....	44
3.7. Análise estatística.....	44
4. RESULTADOS.....	46
5. DISCUSSÃO.....	60
6. CONCLUSÃO.....	68
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70

8. ANEXO 1.....	93
------------------------	-----------

1.INTRODUÇÃO

1.1. DOENÇA ARTERIAL ATEROSCLERÓTICA

A aterosclerose é uma doença sistêmica e inflamatória (ANOGEIANAKI et al, 2011 e ROSS 1999) favorecida por fatores de risco cardiovascular, como diabetes mellitus, hipertensão arterial e tabagismo (ALBERTI et al, 2006, EBRAHIM et al, 1999, JENSEN-URSTAD et al, 1999 e FOX et al, 1982) e que se localiza na árvore arterial devido à interação com fatores predisponentes locais (GASPARYAN et al, 2010; VANDEERLAN et al, 2004; LIBBY, 2002).

A doença cardiovascular aterosclerótica é a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo industrializado e sua incidência está aumentando progressivamente nos países em desenvolvimento (FAXON et al, 2004 e TUNSTALL-PEDOE et al, 1999). No início do século 20, as doenças cardiovasculares eram responsáveis por menos de 10% dos óbitos nos países desenvolvidos. Ao final do mesmo século e atualmente já são responsáveis por quase 50% das mortes nos países desenvolvidos e 25% das mortes nos países em desenvolvimento (WHO 2013, DETSKY et al, 1990 e FUCHS, 1974).

Além disto, segundo projeções da Organização Mundial de Saúde, a doença arterial coronária e os acidentes vasculares cerebrais ocuparão, respectivamente, a primeira e quarta posições mundiais com causa de incapacidade, demonstrando o profundo impacto sócio-econômico da aterosclerose sobre a população (MURRAY et al, 1997).

Dados epidemiológicos demonstraram que dos 1.115.695 óbitos relatados em 2009 no Brasil, cerca de 72,4% (após correção por subregistros) foram por doenças crônicas não transmissíveis, das quais as doenças

cardiovasculares são a principal causa, seguida por neoplasias e doenças respiratórias (BRUCE et al, 2010). Comparativamente, em 1991 e em 2000, a estatística era 61,6% e 67,6%, respectivamente (BRASIL-DATASUS, 2010).

Entre 1991 e 2009, a população brasileira cresceu em 28% enquanto as causas de morte para doenças crônicas não transmissíveis aumentaram em 37%, o que representou aumento de 6,8% da taxa de mortalidade (WHO 2011). Em 2009, foram 319.066 óbitos no Brasil por doenças cardiovasculares (MALTA et al, 2009). Estimativas sugerem que a perda de produtividade no trabalho e de renda familiar devido às três principais causas de doenças crônicas não transmissíveis levará a uma perda na economia brasileira da ordem de 4,18 bilhões de dólares entre 2006 e 2015 (ABEGUNDE et al, 2007).

1.2. DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

A Doença Arterial Periférica (DAP) é uma manifestação da aterosclerose e compartilha os mesmos fatores de risco da doença arterial coronária e do acidente vascular cerebral (ABOYANS et al, 2007). Ao lado destas doenças, provoca profundo impacto na morbi-mortalidade da população (ABOYANS et al, 2007). No Honolulu Heart Program (CURB et al, 1996), que avaliou 3.450 indivíduos idosos americanos de origem japonesa, a presença de DAP avaliada pelo índice tornozelo-braquial (ITB) serviu como marcador de doença aterosclerótica generalizada (ZHENG et al, 1997). A coexistência de DAP com doença arterial coronária e com doença cerebrovascular em octagenários foi encontrada em 68% e 42% respectivamente (NESS et al, 1999)

A prevalência de DAP varia muito na literatura médica, dependendo da população estudada, da inclusão dos sintomas clínicos e do método diagnóstico utilizado. A maioria dos estudos epidemiológicos tem utilizado o ITB, uma medida não invasiva para diagnóstico de DAP, de fácil realização, baixo custo e boa acurácia diagnóstica, com sensibilidade 90 a 97% e especificidade de 98 a 100% (LEVY et al, 2002).

O ITB é o índice medido pela razão entre a maior pressão arterial sistólica aferida na perna e a maior pressão arterial sistólica aferida no braço (HIRSCH et al, 2006). Neste contexto, a DAP é diagnosticada quando o ITB é $<0,9$ (FIEGLESÓN et al, 1994 E FOWKES et al, 1988). Em estudos realizados com grandes populações de centros nos Estados Unidos, Europa e Oriente Médio, a prevalência de DAP, baseada em valores anormais de ITB, situou-se entre 4,6 % a 19,1% (FOWKES et al 2008, FABSITZ et al, 1999, MEIJER et al, 1998; HOOI et al, 1998, NEWMAN et al, 1993, FOWKES et al, 1991, GOFIN et al, 1987 e CRIQUI et al, 1985).

Em uma população participante de um protocolo clínico de investigação de lípidos, a DAP foi detectada em cerca de 3% dos indivíduos com menos de 60 anos, porém em mais de 20% daqueles com mais de 75 anos e foi 27% mais prevalente em homens que em mulheres (CRIQUI et al, 1985). No estudo PARTNERS, a DAP foi encontrada em 29% dos participantes acima de 70 anos (HIRSCH et al, 2001). Assim, estima-se que aproximadamente 8 milhões de indivíduos nos EUA têm DAP, sendo que sua incidência aumenta com a idade, acometendo mais indivíduos da raça negra.

Os pacientes com DAP apresentam mortalidade de 2 a 3 vezes maior que os pacientes sem DAP, sendo que 75% dos óbitos foram por causas

cardiovasculares (KANNEL et al, 1985). Além disso, o risco cardiovascular foi o mesmo em pacientes com DAP com ou sem claudicação intermitente (LENG et al, 1996). Enquanto que pacientes com DAP e com múltiplas lesões coronárias apresentam mortalidade 5 vezes maior que pacientes sem DAP (BUREK et al, 1999).

Atualmente, somente 25% dos americanos com DAP estão sob tratamento adequado. Isto ocorre devido à sintomatologia frustra, pois somente 10% dos indivíduos têm sintoma de claudicação, contra 40% de indivíduos assintomáticos e 50% com sintomatologia atípica (HIRSCH et al, 2001 e CRIQUI et al, 1995).

Sabe-se que, em seres humanos, a DAP se desenvolve mais intensamente em artérias dos membros inferiores em comparação com as artérias dos membros superiores, independentemente de fatores de risco sistêmicos como hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia e tabagismo (SANADA et al, 2005). Até o presente momento, o motivo para tal predileção permanece desconhecido.

Todavia, evidências na literatura têm demonstrado que as artérias dos membros inferiores estão submetidas a maior carga hemodinâmica (Tensão circunferencial, Pressão arterial e Pressão de Pulso) que as dos membros superiores (GEMIGNANI et al, 2012 e GEMIGNANI et al, 2008), principalmente na posição em pé. O que poderia contribuir para justificar o maior desenvolvimento de aterosclerose em artérias destes membros em comparação com as dos superiores.

Vários estudos (DE GRAAFF et al, 2003 e BUCCIARELLI et al, 2002), avaliando indivíduos em posição supina, demonstraram que diferenças

significativas da pressão arterial entre os membros podem ser representativas de alterações estruturais em suas artérias. Contudo, estas alterações parecem ocorrer apenas em situações de acentuada aterosclerose ou de significativas anormalidades estruturais das artérias dos membros inferiores. Deste modo, são consideradas patológicas aquelas situações cuja pressão arterial em membros inferiores é menor que nos membros superiores, produzindo um ITB $< 0,9$ (CARUANA et al, 2005, SPACIL et al, 2002; FIEGLESON et al, 1994). Deste modo, pode-se deduzir que a diminuição da pressão arterial nos membros inferiores já demonstre uma significativa obstrução arterial nestes membros, capaz de promover uma obstrução ao fluxo e consequente menor pressão gerada.

Por outro lado, índices $> 1,2$ também têm sido considerados anormais, pois se referem às artérias muito pouco complacentes e calcificadas (TSIVGOULIS et al, 2012 e O'HARE et al, 2001), usualmente encontradas em pacientes diabéticos, renais crônicos e idosos. Na realidade, este aumento do ITB constitui um artefato, pois a baixa complacência arterial causa leituras anormalmente elevadas da pressão arterial aferida pelo método indireto nos membros inferiores (CARUANA et al, 2005).

Entretanto, a maioria dos indivíduos com aterosclerose subclínica em artérias dos membros inferiores não apresenta alterações significativas no ITB (ZHENG et al, 1997). Nestes indivíduos, o desenvolvimento de aterosclerose é melhor avaliado pela ultrassonografia bidimensional nas artérias dos membros inferiores, metodologia esta que tem bom poder preditivo para avaliação de risco de doença arterial periférica (CHENG et al, 2002).

1.3. FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR

As doenças cardiovasculares apresentam fatores de risco imutáveis e outros mutáveis, dentre estes daremos especial atenção ao tabagismo, hipertensão arterial e diabetes mellitus por terem contribuição inequívoca no desenvolvimento acelerado da DAP.

No Brasil, os dados referentes à prevalência de DAP e seus fatores de risco são escassos e restritos a populações específicas, particularmente da região sudeste do país. Dentre eles, 2 estudos de base populacional: O Projeto Bambuí (de Minas Gerais), que avaliou 1.485 indivíduos com idade igual ou maior 65 anos que demonstrou prevalência de 2,5% de claudicação intermitente (PASSOS et al, 2001) e o Estudo Epidoso (de São Paulo) com 176 indivíduos com mais de 75 anos, que demonstrou prevalência de DAP de 36,4% (MAKDISSE et al, 2007). Dados mais recentes (CARMO et al, 2007) demonstraram prevalência de 37,5% de DAP em portadores de doença renal crônica pré-dialítica.

1.3.1. Tabagismo

O tabagismo é o fator de risco de quase 50 diferentes tipos de doenças incapacitantes e fatais. Favorece 45% das mortes por infarto do miocárdio, 85% das mortes por doença pulmonar obstrutiva crônica (enfisema pulmonar), 25% das mortes por doença cerebrovascular e 30% daquelas por câncer, (INCA, 2008).

O tabagismo mata 5 milhões de pessoas anualmente no mundo (CHALOUPKA et al, 2000).. No Brasil são 200 mil mortes anuais (INCA, 2008). Se a atual tendência de consumo se mantiver, em 2020, serão 15 milhões de mortes por ano e 70% delas acontecerão em países em desenvolvimento (WHO, 2011 e 2006) A OMS estima que o número de tabagistas passará dos 1,2 bilhões (ano 2000) para mais de 1,6 bilhões (em 2030) e que as mortes anuais atribuíveis a ele passarão de 4,9 para 10 milhões de pessoas, sendo que 70% ocorrerão nos países menos desenvolvidos (CHALOUPKA et al, 2000).

No estudo de Framingham, o aumento da placa carotídea foi correlacionado com o maior número de cigarros fumados e ao maior tempo de tabagismo (WILSON et al, 1997). No estudo CHS, a gravidade da estenose carotídea foi maior em fumantes atuais que em ex-fumantes e houve correlação com o maior número e tempo de tabagismo (TELL et al, 1994). No estudo alemão BICD, que avaliou pacientes com doença isquêmica cerebral, a chance de haver estenose carotídea maior que 60% é 4 vezes maior no tabagista (MAST et al, 1998).

A prevalência de DAP é quase o dobro naqueles pacientes que fumam há mais de 20 anos (mais que 20 cigarros por dia) do que em não tabagistas (McDERMOTT et al, 2000). Estatística semelhante também foi vista (34,5% x 19,5%) no estudo GETABI (DIEHM et al, 2004).

1.3.2. Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial é considerada um dos principais fatores de risco cardiovascular modificáveis. Tem alta prevalência e baixo controle. É um dos mais importantes problemas de saúde pública. Dados do Conenso Latino-Americano de hipertensão arterial de 2009 demonstram a realidade da HAS no Brasil, com uma prevalência de 26,8% e que apenas 30% destes estão sob tratamento. Sendo que somente 10% destes tratados estão controlados de forma adequada. Pior ainda é a taxa de conhecimento da doença por parte dos pacientes em torno de 50%, ou seja, metade dos hipertensos tem o doença, mas não sabe (PINHEIRO et al, 2003).

A incidência aumenta com a idade, tendo uma prevalência maior que 60% após 65 anos (CESARINO et al, 2008). É sabido também que o risco de mortalidade cardiovascular dobra a cada incremento de 20 x 10 mmHg da pressão arterial , ou seja, pacientes com aumento de 115 x 75 para 195 x 105 mmHg têm um aumento de 8 vezes o risco de morte por doença cardiovascular (VII JNC, 2003). Mais ainda, metanálise de 61 estudos prospectivos demonstrou que a redução de 2 mmHg na PA reduz o risco cardiovascular em 10% (LEWINGTON et al, 2002). Cerca de 7,6 milhões de pessoas morreram no mundo em 2001 vítimas de elevação da pressão arterial, sendo que a maioria ocorreu em países de baixo e médio desenvolvimento econômico e mais de 50% dos indivíduos estavam entre 45 e 69 anos (WILLIAMS, 2010).

No estudo SHEP, a presença de DAP nos hipertensos foi de 27% (NEWMAN et al, 1993). E em estudos da população de Framingham foi demonstrado que hipertensos (comparados com não hipertensos)

apresentavam incidência 2 a 3 vezes maior de DAP e doença arterial coronária (WILSON et al, 1991).

1.3.3. Diabetes mellitus

A frequência de diabetes mellitus tem aumentado rapidamente no mundo, nos últimos anos (SARTORELLI et al, 2003). Recentemente, a Organização Mundial de Saúde reconheceu que a doença é epidêmica. As estatísticas apontam que o número de casos registrados em 1977, cerca de 143 milhões, deve se multiplicar até 2025, podendo chegar aos 300 milhões. (CHEN et al, 2011). No Brasil, existem hoje 5 milhões de diabéticos. Estimativas revelam que até 2025 serão 11,6 milhões. Alguns dos fatores que favorecem esse crescimento alarmante de casos são o estilo de vida e o envelhecimento da população (JAAKKO et al, 2001).

No Brasil, essa prevalência de pacientes com diabetes mellitus é de 7.6% da população (faixa etária de 30 a 69 anos). Estes dados constam no Censo Nacional de Diabetes de 1989, o único oficial do País, realizado pelo Ministério da Saúde em conjunto com a Sociedade Brasileira de Diabetes, em nove capitais brasileiras. Desta porcentagem, 53% tinham conhecimento prévio da doença e 41% faziam uso de hipoglicemiante oral como forma de tratamento.

O diabetes mellitus tipo 2 aumenta de 2 a 4 vezes o risco cardiovascular. O tratamento adequado reduz as complicações macro e microvasculares. Sendo atualmente preconizado manutenção da hemoglobina glicada menor

que 7,0 segundo Sociedade Brasileira de Diabetes e American Diabetes Association (ADA 2011). Os resultados do Estudo ACCORD demonstraram que o tratamento intensivo do diabetes mellitus com níveis glicêmicos muito baixos, na realidade, não se mostrou benéfico do ponto de vista cardiovascular devido aos riscos e consequências associadas à hipoglicemia acentuada.

O risco de acidente vascular cerebral chega a ser 5 vezes maior no diabético, enquanto o risco de DAP é de 2 a 3 vezes maior. Além disso, pacientes diabéticos com DAP têm 10 a 30 vezes maior risco de amputação dos pés. Dados de um grupo do Rio de Janeiro mostrou que a incidência de amputações na população do estado apresentou taxas de 31/100.000 habitantes, nos diabéticos de 209/100.000 e nos pacientes com DAP de 359/100.000 (SPICHLER et al, 2001 e 2004).

1.4. AS FORÇAS HEMODINÂMICAS VASCULARES

As placas ateroscleróticas não ocorrem de maneira aleatória no sistema vascular, como seria esperado devido à natureza sistêmica dos fatores de risco associados à sua gênese (FRANGOS et al, 1999). Ao contrário, ocorrem em locais cuja circulação sanguínea apresenta alterações hemodinâmicas, como 1) aumento da tensão circunferencial ou do estiramento mecânico (que provoca a distensão radial da parede do vaso) (LEE et al , 2008; JIANG et al, 2000; CARALLO et al, 1999) e 2) diminuição do “shear stress “ ou fluxo laminar (a força friccional que atua na superfície da célula endotelial resultante do fluxo sanguíneo) (FRANGOS et al, 1999; MALEK et al, 1999) .

Diversos estudos prévios demonstraram que o aumento do “shear stress” se correlaciona negativamente com a expressão de marcadores pró-aterogênicos em células endoteliais *in vitro*, enquanto que estudos em modelos animais revelaram uma correlação inversa entre “shear stress” e desenvolvimento de doença aterosclerótica (TRAUB et al, 1999; MALEK et al, 1999). Tais observações foram extensivamente reproduzidas em seres humanos, as quais revelaram uma associação inversa entre o “shear stress” e a espessura íntima-média da artéria (EIM) carótida e o número de placas ateroscleróticas nesta artéria (GNASSO et al, 1997). De maneira geral, estes dados indicam que áreas de fluxo sanguíneo turbulento estão predispostas à aterogênese, enquanto que locais submetidos a fluxo mais laminar encontram-se mais “protegidos” deste processo (GNASSO et al, 1996).

Embora a diminuição do “shear stress” seja reconhecida como um mecanismo indutor de aterogênese e objeto de revisões freqüentes na literatura (TRAUB et al, 1998; MALEK et al, 1999), diversas evidências apontam para uma participação essencial da tensão circunferencial neste processo. Neste contexto, tem-se observado que em regiões com placas ateroscleróticas há aumento significativo da tensão circunferencial local, o que poderia justificar a alta prevalência destas lesões nos óstios de grandes ramos arteriais, nas bifurcações da aorta e das carótidas e na aorta descendente torácica (THUBRIKAR et al, 1995).

Este mecanismo também parece ser o responsável pela ausência de aterosclerose nas artérias intramiocárdicas e abaixo das pontes miocárdicas, assim como na porção intra-óssea de artérias vertebrais devido ao fato destes vasos encontrarem-se “protegidos” da maior distensão vascular (THUBRIKAR

et al, 1995; GE et al, 1999). Além disso, o estresse mecânico parece ser o principal estímulo contributivo para aterogênese em portadores de hipertensão arterial (TAYLOR et al, 1999).

De maneira geral, a tensão circunferencial é avaliada de acordo com a Lei de Laplace, sendo definida como o produto da pressão arterial pelo diâmetro vascular dividido por 2 (MASAWA et al, 1994; AURIGEMMA et al, 2002; CARALLO et al, 1999; JIANG et al, 2000). Tais variáveis podem ser facilmente obtidas em um contexto clínico por meio de aferição da pressão arterial e avaliação arterial por ultrassonografia, o que torna o cálculo da tensão circunferencial um procedimento de fácil execução em seres humanos.

Contudo, existe uma controvérsia sobre qual seria a força hemodinâmica mais importante para o desenvolvimento de aterosclerose: o “shear stress” ou a tensão circunferencial? Estudos em modelos animais têm demonstrado que tanto a redução do “shear stress” quanto o aumento da tensão circunferencial podem predispor à aterosclerose (THUBRIKAR et al, 1999). Em seres humanos, entretanto, a determinação da contribuição de cada uma destas forças para a aterogênese não é possível, pois as áreas vasculares de fluxo turbulento se acompanham tipicamente de aumento na tensão circunferencial local e vice-versa (CARALLO et al, 1999). Este fenômeno parece ser explicado pelo fato de que em áreas de fluxo turbulento, a energia cinética é convertida em energia potencial, a qual se manifesta por aumento na tensão circunferencial local. Porém, alguns investigadores têm sugerido, por meio de análise estatística multivariada, que a tensão circunferencial pode ser mais importante que o “shear stress” em artérias de condutância, como as carótidas

comuns (JIANG et al, 2000), reforçando assim a avaliação desta força hemodinâmica como preditor local de aterosclerose.

A DAP se desenvolve predominantemente em artérias dos membros inferiores em comparação com aquelas de membros superiores (SANADA et al, 2005). Até o momento, a explicação para este achado permanece pouco conhecida. Todavia, diversas evidências na literatura têm demonstrado que as artérias dos membros inferiores estão submetidas a maior carga hemodinâmica, o que poderia fornecer uma possível justificativa para tal predileção.

Primeiramente, sabe-se que a pressão arterial sistólica é maior nos membros inferiores que nos membros superiores na posição supina devido ao fenômeno da ressonância da onda de pressão (SAFAR et al, 2003; CARUANA et al, 2005). Em segundo lugar, estudos prévios demonstraram que a posição ortostática se acompanha de acentuado aumento da pressão arterial em membros inferiores (GEMIGNANI et al, 2008 e EIKEN et al, 2004). Dois mecanismos são fundamentais para que ocorra este fenômeno: o aumento da pressão hidrostática, correspondente à distância destes membros ao coração; e a ocorrência do reflexo vênulo-arterial (CARUANA et al, 2005). Neste último, há uma vasoconstrição arterial reflexa nos membros inferiores em resposta ao aumento da pressão venosa provocado pela posição ortostática.

Como o ser humano é bípede e passa período significativo da sua vida em pé, podemos hipotetizar que a posição ortostática induza a um aumento na carga hemodinâmica dos membros inferiores, o que poderia contribuir para explicar o maior desenvolvimento da aterosclerose em suas artérias.

Em concordância com esta propositiva, recente estudo de nosso grupo demonstrou que a tensão circunferencial ortostática (e não em posição supina) aferida na artéria poplítea foi a única variável hemodinâmica que se correlacionou de forma independente com a EIM poplítea em indivíduos saudáveis jovens e sem fator de risco cardiovascular (GEMIGNANI et al, 2008). De maneira geral, assume-se que EIM reflita a carga local de aterosclerose no vaso (BURKE et al, 1995, BUCCIARELLI et al, 2002 e LORENZ et al, 2007), indicando assim que a carga hemodinâmica imposta por modificações posturais possa modular a aterosclerose nas artérias de membros inferiores.

Todavia, a EIM é uma medida que, muitas vezes, é incapaz de diferenciar o espessamento parietal vascular causado pelo processo de aterosclerose daquele causado pela hipertrofia da camada média vascular (ROMAN et al, 1992). Neste contexto, a avaliação específica da presença de placas seria a forma mais indicada de avaliação inequívoca da presença de aterosclerose (ROMAN et al, 2012). Por outro lado, para que sejam encontradas placas ateroscleróticas, faz-se necessário o estudo de indivíduos portadores de fatores de risco cardiovascular.

Assim, a hipótese do presente estudo é que a tensão circunferencial poplítea, aferida em posição ortostática ao repouso, está associada à presença de placas ateroscleróticas nesta artéria em indivíduos portadores de fatores de risco cardiovascular, tais como tabagismo, hipertensão ou diabetes mellitus.

2. OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo foram :

- 1) Quantificar as forças hemodinâmicas (pressão arterial, pressão de pulso e tensão circunferencial) em artérias carótidas, braquiais e poplíteas;
- 2) Investigar o impacto da variação postural (supina e ortostática) sobre as forças hemodinâmicas;
- 3) Quantificar a presença de aterosclerose (placas) nas artérias carótidas, braquiais e poplíteas por meio de ultrassonografia;
- 4) Avaliar as correlações entre a presença de aterosclerose e forças hemodinâmicas vasculares.

3. SUJEITOS E MÉTODOS

SUJEITOS

Foram incluídos neste estudo 203 indivíduos (85 homens e 118 mulheres) com idade maior que 18 anos, recrutados de setembro de 2008 a janeiro de 2011 nos ambulatórios de Cardiologia e de Tabagismo (da disciplina de Psiquiatria) do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e do CECOM-UNICAMP.

Todos os participantes tinham pelo menos um fator de risco para o desenvolvimento de doença arterial periférica: tabagismo (definido como consumo atual de qualquer quantidade diária de cigarro), diabetes mellitus (glicemia de jejum $\geq$ 126 mg/dL ou uso de hipoglicemiantes) (ADA, 2011), ou hipertensão arterial (pressão arterial $\geq$ 140 x 90 mmHg ou uso de anti-hipertensivos) (VII JNC, 2003). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNICAMP, sob o número (CEP 436/2005), e o Termo de Consentimento escrito foi obtido de todos os participantes.

Foram considerados como critérios de exclusão:

- a) Acidente vascular cerebral prévio
- b) Síndromes coronarianas agudas
- c) Doença orovalvar
- d) Obstrução arterial periférica aguda
- e) Fibrilação atrial
- f) ITB $> 1,2$ e $< 0,9$

MÉTODOS

Medida da Pressão Arterial

A pressão arterial foi aferida pelo mesmo investigador, utilizando esfigmomanômetros oscilométricos digitais (Omron HEM-705CP, Omron Healthcare, Kyoto Japan), os quais são validados pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, com cuffs apropriados para o tamanho dos membros superiores e inferiores (GEMIGNANI et al, 2008).

O valor da pressão arterial foi considerada como a média da soma de duas aferições, com intervalos de 2 minutos entre elas. Se houvesse uma diferença maior que 5 mmHg entre as medidas, era feita uma terceira aferição. Inicialmente, as medidas foram feitas concomitantemente em membro superior (braço) e membro inferior (perna, mais especificamente na panturrilha) com o paciente em posição supina (deitado) há 10 minutos (Figura 1). Então, a pressão arterial era mensurada concomitantemente nos mesmos membros, com o paciente em posição ortostática (em pé) há 10 minutos (Figura 2). Com o intuito de se abolir a influência da contração muscular sobre a medida da pressão arterial obtida na perna em posição ortostática, o paciente era orientado a manter todo o peso do corpo na perna contralateral durante a medida da pressão arterial (GEMIGNANI et al, 2008).



Figura 1. Foto ilustrativa da mensuração da pressão arterial em membros superior e inferior, decúbito dorsal (posição supina)

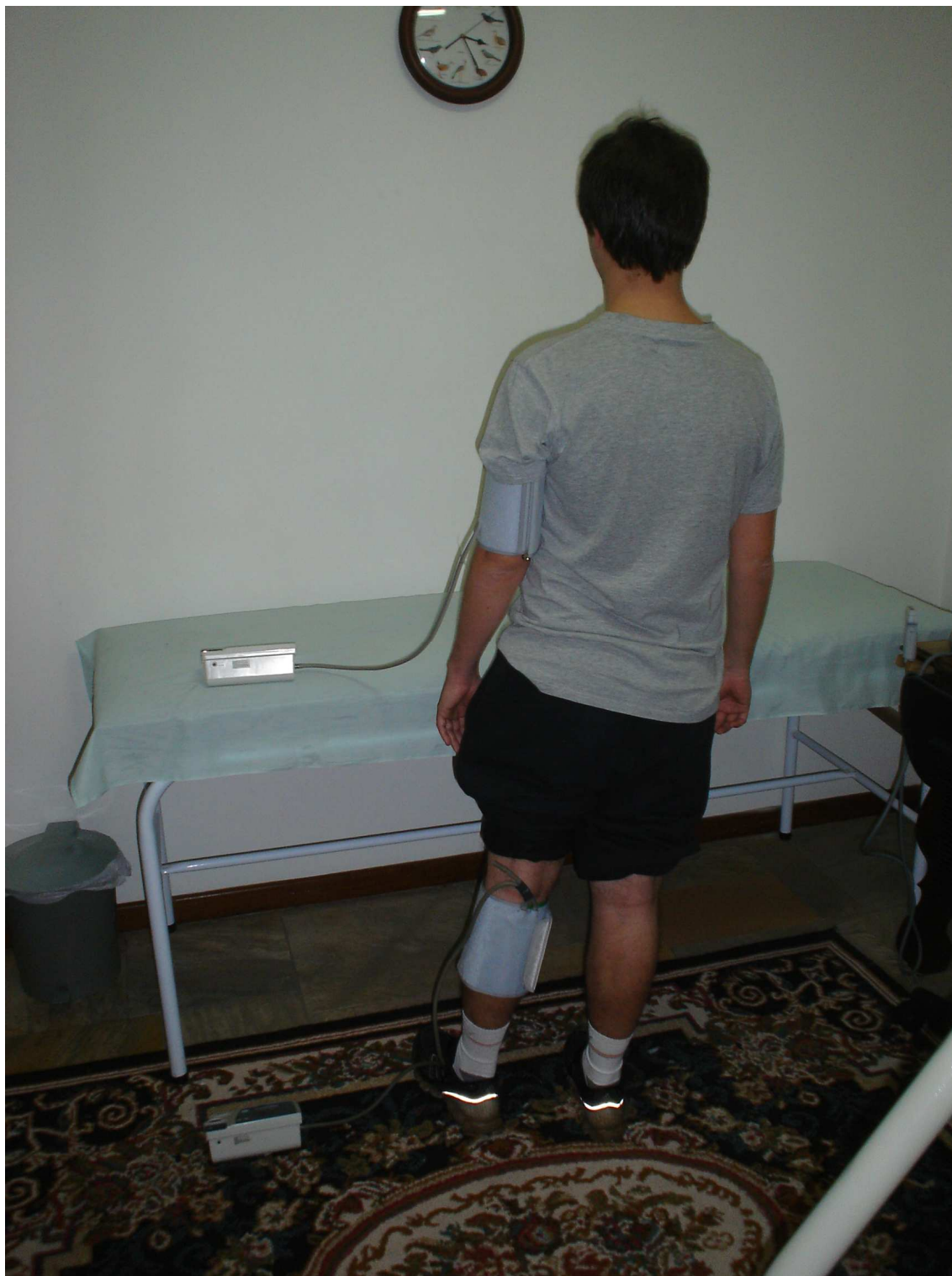


Figura 2. Foto ilustrativa da mensuração da pressão arterial em membros superior e inferior em posição ortostática (em pé).

A medida da Pressão Arterial Média foi feita pela fórmula: $PAM = [Pressão\ Arterial\ Sistólica + 2X\ Pressão\ Arterial\ Diastólica] / 3$.

A pressão arterial braquial foi utilizada para os cálculos da tensão circunferencial carotídea e braquial, enquanto a pressão arterial poplítea foi utilizada para o cálculo da tensão circunferencial poplítea.

Exame ultrassonográfico vascular

As artérias braquiais, carótidas e poplíteas foram avaliadas por meio de um aparelho de ecodoppler *Vivid 3 Pro* da General Electric equipado com transdutor vascular linear multifrequência de 7 a 10 MHz, conforme descrito previamente em outros estudos (MATOS-SOUZA et al, 2009, GEMIGNANI et al, 2008, JIANG et al, 2000, CARALLO et al, 1999 e JIANG et al, 1999) (Figuras 3 a 6). Os exames foram realizados com os indivíduos em posição supina ou ortostática após as medidas de pressão arterial. As imagens em modo M foram feitas em tempo real e concomitantemente à realização de eletrocardiograma e a medida da EIM foi realizada utilizando-se um detector automático de borda (*Vivid 3 Pro IMT software analyzer*). Todas as aferições vasculares foram executadas pelo mesmo investigador.

As medidas da EIM e do diâmetro vascular foram feitas: 1) nas artérias carótidas comuns : a 2 cm proximal da região do bulbo carotídeo (MATOS-SOUZA et al, 2009, GEMIGNANI et al, 2008 e TOUBOUL et al, 2007), 2) nas artérias poplíteas : a 1 cm distal da artéria geniculada média ou artéria média do joelho (GEMIGNANI et al , 2008) e 3) nas artérias braquiais : a 2 cm acima

da fossa cubital.(FAULX et al, 2003 e CORRETTI et al, 1995). Placas ateroscleróticas foram definidas como imagens hiperecogênicas com diâmetro $>$ ou $= 1,5$ mm (POLAK et al, 2011 e TOUBOUL et al , 2007). As medidas da EIM e do diâmetro vascular não eram realizadas sobre placas ateroscleróticas.



Figura 3. Foto ilustrativa do exame ultrassonográfico da artéria carótida



Figura 4. Foto ilustrativa de ultrassom bidimensional da artéria carótida



Figura 5. Foto ilustrativa do exame ultrassonográfico da artéria poplítea

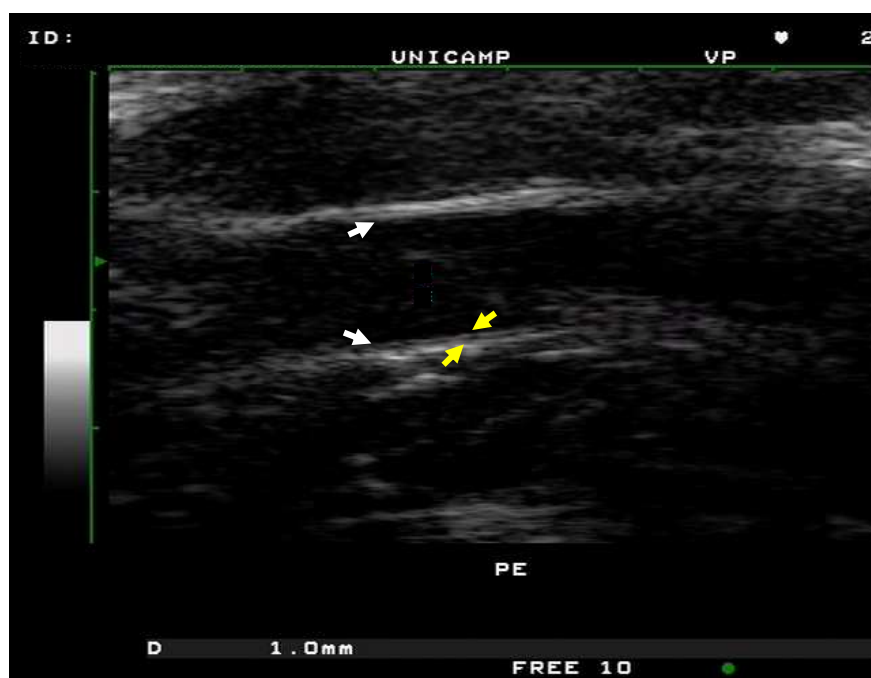


Figura 6. Foto ilustrativa de ultrassom bidimensional da artéria poplítea

O diâmetro sistólico vascular foi medido no pico sistólico (concordante com a onda R do eletrocardiograma) e o diâmetro diastólico foi medido na diástole final (concordante com a onda T do eletrocardiograma), sendo as medidas consideradas como a média das aferições obtidas em 3 ciclos consecutivos (GNASSO et al, 1996). A resolução axial do modo M era de 0,001 mm.

Cálculos das forças hemodinâmicas

A Tensão Circunferencial Sistólica e a Tensão Circunferencial Média foram obtidas de acordo com a Lei de Laplace, conforme estudos prévios (GEMIGNANI et al, 2008, LEHOUX et al, 2006, JIANG et al, 2000, CARALLO et al, 1999 e YUN et al , 1999)

. Tensão Circunferencial Sistólica (dynas/cm) = (PAS x diâmetro sistólico)/2

. Tensão Circunferencial Média (dynas/cm) = (PAM x diâmetro diastólico)/2

Para a conversão de mmHg em dynas/cm, utilizou-se a formula: 1 mmHg x cm = $1,332 \times 10^3$ dyna/cm.

Reprodutibilidade das aferições vasculares e hemodinâmicas

O teste de reprodutibilidade das medidas foi realizado em 20 pacientes semanalmente por 2 semanas. O coeficiente de variação médio foi de 2% e 3% para diâmetro sistólico e diâmetro diastólico, respectivamente; 5% e 5% para PAS e PAD, respectivamente; 4% e 3% para Tensão Circunferencial sistólica e

Tensão Circunferencial Média, respectivamente; 4% , 3% e 3% para EIM das artérias carótidas, poplíteas e braquiais, respectivamente e 1% para placas ateroscleróticas carotídeas e 2% para placas ateroscleróticas poplíteas.

Parâmetros clínicos e laboratoriais

A altura e o peso foram medidos por métodos convencionais durante a consulta médica. O índice de massa corpórea foi calculado como o peso dividido pela altura elevada ao quadrado. Níveis séricos em jejum de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicérides e glicemia foram medidos por testes de laboratório convencionais (FERREIRA-SAE et al, 2011). Mulheres com amenorréia maior que 12 meses, excetuando gravidez, foram identificadas como pós-menopausa.

Análise estatística

Os valores descritivos estão apresentados como média $\pm$ erro padrão para variáveis com distribuição normal ou como mediana (25^o-75^o percentil) para variáveis com distribuição não-normal. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a distribuição normal das variáveis contínuas. As diferenças entre as variáveis contínuas com distribuição normal foram avaliadas por análise de variância de 1-via seguida por teste *post-hoc* de Tukey. Análises das diferenças entre variáveis contínuas com distribuição não-normal foram feitas pelo teste de Mann-Whitney. O teste de qui-quadrado avaliou as diferenças entre variáveis categóricas. Análises de correlação bivariada entre placas ateroscleróticas e medidas locais de Tensão Circunferencial foram feitas usando o método de Spearman. Modelo geral

linear foi utilizada para avaliar a relação entre placas ateroscleróticas carótidas e poplíteas e a pressão arterial bem como a tensão circunferencial após ajuste pelas variáveis confundidoras. A análise de regressão logística foi utilizada para prever variáveis independentes de placas ateroscleróticas. A mediana foi utilizada como ponto de corte para variáveis independentes contínuas incluídas no modelo de regressão logística. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4. RESULTADOS

Os resultados estão apresentados a seguir no manuscrito:

Increased popliteal circumferential wall tension induced by orthostatic body posture is associated with local atherosclerotic plaques. GEMIGNANI T., AZEVEDO R.C, HIGA C.M., COELHO O.R., MATOS SOUZA J.R. NADRUZ W JR. *Atherosclerosis* 224 (2012) 118-122.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/copyright>



Increased popliteal circumferential wall tension induced by orthostatic body posture is associated with local atherosclerotic plaques

Tiago Gemignani^a, Renata C. Azevedo^b, Celina M. Higa^b, Otávio R. Coelho^a, José R. Matos-Souza^a, Wilson Nadruz Jr.^{a,*}

^a Department of Internal Medicine, School of Medical Sciences, State University of Campinas, Cidade Universitária "Zeferino Vaz", 13081-970 Campinas, São Paulo, Brazil

^b Department of Medical Psychology and Psychiatry, School of Medical Sciences, State University of Campinas, São Paulo, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 April 2012

Received in revised form

2 June 2012

Accepted 29 June 2012

Available online 13 July 2012

Keywords:

Peripheral artery disease

Body posture

Circumferential wall tension

Popliteal artery

Gender

ABSTRACT

Objective: Lower limb arteries are exposed to higher hemodynamic burden in erectile posture. This study evaluated the effects of body posture on popliteal, carotid and brachial circumferential wall tension (CWT) and investigated the relationship between local CWT and atherosclerotic plaques in subjects with cardiovascular risk factors.

Methods: Two hundred and three subjects (118 women and 85 men) with cardiovascular risk factors (smoking, hypertension or diabetes mellitus) underwent clinical and laboratory analysis and had their blood pressure measured in the arm and calf in supine and orthostatic positions. Arteries were evaluated by ultrasound analysis, while CWT was calculated according to Laplace's law.

Results: Among the enrolled participants, 47%, 29% and none presented popliteal, carotid and brachial plaques, respectively. Carotid CWT measurements were not associated with local plaques after adjustment for potential confounders. Conversely, general linear model and logistic regression analyses adjusted for potential confounders demonstrated that peak orthostatic CWT was the only local hemodynamic parameter showing significant relationship with popliteal plaques in the whole sample. In gender-specific analyses, although positively correlated with popliteal plaques in both genders, local peak orthostatic CWT exhibited an independent association with popliteal plaques after adjustment for potential confounders only in women.

Conclusion: Popliteal CWT measured in orthostatic posture, rather than in supine position, is associated with popliteal atherosclerotic plaques, particularly in women. These findings suggest that erectile posture might play a role in the atherogenesis of leg arteries by modifying local hemodynamic forces and that there may be gender differences in this regard.

© 2012 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Atherosclerosis is a systemic and inflammatory disease, caused or favored by systemic risk factors, that localizes in particular regions of the arterial tree, through interaction with local predisposing factors [1,2]. Among the local factors, hemodynamic forces generated by blood pressure are of greatest importance, given their ability to stimulate inflammatory response and remodeling of vascular cells [1,3,4]. Circumferential wall tension (CWT) is a hemodynamic force that leads to an extensional (dilating) effect on the vessel and has been directly related to atherosclerotic burden in human beings [5–7], supporting the notion that

evaluation of this hemodynamic parameter might be useful to predict local development of atherosclerosis.

Peripheral artery disease is a manifestation of atherosclerosis and shares similar systemic risk factors with stroke and coronary heart disease [8]. Nevertheless, it typically occurs in arteries of the lower limbs [9], indicating that local stimuli play a major role in this process. Leg arteries are known to be exposed to greater hemodynamic stress than arm arteries, particularly in orthostatic posture [10,11], which might provide a potential explanation whereby atherosclerosis preferentially develops in these vessels. In agreement with this assumption, recent data from our group demonstrated that orthostatic CWT was a stronger hemodynamic predictor of popliteal intima-media thickness (IMT) than supine CWT in normotensive subjects without cardiovascular risk factors [11]. Nevertheless evaluation of IMT is an approach unable to discriminate between artery wall thickening caused by tunica

* Corresponding author. Tel./fax: +55 19 3521 7836.
E-mail address: wilnj@fcm.unicamp.br (W. Nadruz).

media hypertrophy and that caused by a properly defined atherosclerotic process [12]. Atherosclerotic plaques are instead recognized to be a manifestation of atherosclerotic disease [13]. Therefore, the present study evaluated the influence of supine and orthostatic position on CWT measurements of popliteal, carotid and brachial arteries and determined whether these hemodynamic parameters were related to respective atherosclerotic plaques in a sample of subjects with cardiovascular risk factors for atherosclerosis.

2. Methods

2.1. Study participants

Two hundred and three subjects (118 women and 85 men) followed in outpatient clinics of a university hospital were included in the study from September 2008 to January 2011. Inclusion criteria were the presence of at least one of the following risk factors for peripheral artery disease: 1) current smoking; 2) hypertension (blood pressure $\geq 140/90$ mmHg or use of antihypertensive medications) or 3) diabetes mellitus (fasting blood glucose ≥ 126 mg/dL or use of hypoglycemic medications). Exclusion criteria were age under 18 years, previous stroke and supine calf/brachial systolic blood pressure ratio <0.90 or >1.20 [14]. The study was approved by the Ethics Committee of the State University of Campinas and written consent was obtained from all participants.

2.2. Clinical data

Height and weight were measured by routine methods. Body mass index was calculated as body weight divided by height squared (kg/m^2). Fasting blood total cholesterol, low-density-lipoprotein-cholesterol, high-density-lipoprotein-cholesterol, triglycerides and glucose were measured using standard laboratory techniques [15]. Women with reported amenorrhea for more than 12 months, except for pregnancy, were identified as postmenopausal.

2.3. Blood pressure measurements

Blood pressure was measured by the same physician using validated digital oscillometric devices (HEM-705CP; Omron Healthcare, Kyoto, Japan) with appropriate cuff sizes [11]. Two readings were averaged and if they differed by more than 5 mmHg, one additional measurement was performed and then averaged. Initially, blood pressure was concomitantly measured in the right arm with one device and in the right calf with another device with the subject lying in supine position for 10 min. Then blood pressure was concomitantly measured in the same limbs after the patient remained in upright position for 10 min. In order to abolish the influence of muscle contraction on calf blood pressure measured in orthostatic position, the subject was asked to support the body weight on the contralateral leg during blood pressure measurement. Mean blood pressure was obtained as $(\text{systolic blood pressure} + 2 \times \text{diastolic blood pressure})/3$.

2.4. Vascular analysis

Carotid and popliteal arteries were evaluated by the same physician with a Vivid 3 Pro apparatus (General Electric, Milwaukee, WI) equipped with a 10-MHz linear-array transducer as previously described [11,16]. The exams were performed with the subjects in supine and orthostatic position after blood pressure measurement. Measurements of IMT were done at the following

levels: 1) right common carotid artery: 2 cm proximal to the carotid bifurcation, 2) right brachial artery: 2 cm above the elbow, and 3) right popliteal artery: 1 cm distal to the emergence of the geniculate artery. All IMT measurements were made using an automatic border recognizer (Vivid 3 Pro IMT software analyzer) on still images obtained during the sonographic scanning and were never taken at the level of a discrete plaque. End-diastolic and peak-systolic internal diameters were obtained by continuous tracing of the intimal–luminal interface of the near and far walls of the studied arteries in 3 cycles and averaged. Atherosclerotic plaques were defined as the presence of wall thickening ≥ 1.5 mm [17,18].

Peak and mean CWT were calculated according to Laplace's law (3, 4): peak CWT (dyne/cm) = $\text{systolic blood pressure} \times \text{peak-systolic internal diameter}/2$; mean CWT (dyne/cm) = $\text{mean blood pressure} \times \text{end-diastolic internal diameter}/2$. Brachial blood pressure was used to calculate brachial and carotid CWT while popliteal blood pressure was used to calculate popliteal CWT.

To test the reproducibility of measurements, they were repeated weekly for 2 weeks in 20 subjects. The variation coefficients averaged 2% and 3% for peak-systolic internal diameter and end-diastolic internal diameter; 5% for systolic blood pressure and 5% for diastolic blood pressure; 4% for peak CWT and 3% for mean CWT; 4% for carotid IMT, 3% for popliteal IMT and 3% for brachial IMT; 1% for carotid atherosclerotic plaques and 2% for popliteal atherosclerotic plaques.

2.5. Statistical analysis

Continuous parametric and non-parametric variables are presented as mean $\pm$ standard error and median (25–75th percentile), respectively. The Kolmogorov–Smirnov test was used to test for normal distribution of the variables. Differences in continuous parametric variables were evaluated by unpaired *t*-test and one-way ANOVA followed by the Tukey test for pairwise comparisons. Differences between continuous non-parametric variables were evaluated by Mann–Whitney test. χ^2 was used to compare categorical variables. Bivariate correlation analysis between atherosclerotic plaques and local CWT measurements were carried out using the Spearman's method. General linear models were used to evaluate the relationship between carotid/popliteal plaques and local CWT and blood pressure measurements adjusted for potential confounding factors. Logistic regression analysis was used to evaluate the independent predictors of popliteal plaques. The median was used as the cut-off point of continuous independent variables included in logistic regression models. A *p*-value of less than 0.05 was considered significant.

3. Results

Table 1 summarizes the clinical features of studied subjects in the whole sample and according to gender. No differences in the clinical features were detected between the genders. Vascular and hemodynamic characteristics in the whole sample and according to gender are shown in Table 2 and Supplementary Table 1, respectively. Popliteal arteries displayed higher IMT and prevalence of atherosclerotic plaques, but lower luminal diameter compared to carotid arteries. Brachial arteries presented no plaques and exhibited lower IMT and luminal diameter than the other studied arteries. Changing from supine to standing was associated with increased peak CWT in carotid and popliteal arteries and with higher mean CWT only in popliteal vessels (Table 2). In addition, similar vascular and hemodynamic features were observed in both genders, except for higher carotid, popliteal and brachial diameters and CWT measurements in men (Supplementary Table 1).

Table 1
Clinical features of studied subjects.

Variable	Whole sample (n = 203)	Women (n = 118)	Men (n = 85)
Age, years	51.4 ± 0.7	50.7 ± 0.9	52.5 ± 1.0
Body mass index, kg/m ²	26.4 ± 0.3	26.2 ± 0.4	26.7 ± 0.5
Low-density-lipoprotein-cholesterol, mg/dL	121.8 ± 2.4	120.7 ± 3.0	123.3 ± 3.7
High-density-lipoprotein-cholesterol, mg/dL	43.3 ± 0.6	43.0 ± 0.7	43.7 ± 0.9
Triglycerides, mg/dL	135 (68)	136 (68)	131 (78)
Glucose, mg/dL	99.6 ± 2.1	98.2 ± 2.7	101.7 ± 3.4
Current smoking, n (%)	175 (86)	102 (86)	73 (86)
Hypertension, n (%)	81 (40)	45 (38)	36 (42)
Diabetes mellitus, n (%)	41 (20)	22 (19)	19 (22)
Menopause, n (%)	88 (43)	88 (75)	—
ACEI or ARB, n (%)	61 (30)	32 (26)	29 (34)
Diuretics, n (%)	16 (8)	10 (9)	6 (7)
Beta-blockers, n (%)	10 (5)	5 (4)	5 (6)
Calcium-channel blockers, n (%)	6 (3)	3 (3)	3 (4)
Statins, n (%)	41 (20)	26 (21)	15 (18)

ACEI or ARB - angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers.

Unpaired *t*-test analysis and χ^2 evaluated the clinical features of enrolled participants according to the presence or not of popliteal and carotid plaques in order to identify potential confounding factors (Supplementary Tables 2 and 3). Considering the whole sample, subjects with popliteal plaques exhibited higher local IMT, age, low-density-lipoprotein-cholesterol, prevalence of hypertension and use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers than subjects without plaques. Women with popliteal plaques presented higher local IMT, age and prevalence of hypertension while men with popliteal plaques exhibited higher local IMT, age, low-density-lipoprotein-cholesterol, glycemia, prevalence of diabetes mellitus and use of statins than those without plaques (Supplementary Table 2). Regarding the whole sample, subjects with carotid plaques exhibited higher age, local IMT, low-density-lipoprotein-cholesterol, glycemia, triglycerides, prevalence of diabetes mellitus and hypertension and use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers and statins than individuals without plaques. Women with carotid plaques exhibited higher age, local IMT, prevalence of menopause and hypertension and use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, while men with carotid plaques presented higher local IMT, age, low-density-lipoprotein-cholesterol, triglycerides, glycemia, prevalence of diabetes mellitus and hypertension and use of statins than those without plaques (Supplementary Table 3).

Bivariate correlation and general linear model analyses evaluated the relationship between atherosclerotic plaques and local

CWT measurements. Popliteal plaques significantly correlated with all CWT measurements in the whole sample and in both genders, particularly with peak orthostatic CWT (Table 3). General linear model analysis adjusted for potential confounders revealed that in the whole sample and in women popliteal plaques were associated with all local CWT measurements, but most notably with peak orthostatic CWT ($p = 0.004$ in the whole sample and $p < 0.001$ in women). Conversely, no CWT measurement showed significant association with popliteal plaques after adjustment for potential confounding factors in men (Table 3). Carotid plaques significantly correlated with all CWT measurements in the whole sample and in both genders, but after adjustment for the potential confounders presented in Supplementary Table 3, no significant relationship between carotid plaques and local CWT measurements was detected neither in the whole sample nor in the genders. In addition, general linear model analyses showed no significant relationship between carotid/popliteal plaques and local blood pressure measurements.

Logistic regression analysis was then performed to evaluate which CWT measurements and clinical variables were independently related to popliteal plaques. Peak orthostatic CWT was the only hemodynamic variable that presented a significant association with popliteal plaques in the whole sample and in women (Table 4), while no CWT measurement was significantly associated with popliteal plaques in men (data not shown).

4. Discussion

Hemodynamic forces acting on the arterial wall participate in atherosclerosis as local factors [1,3]. Lower limb arteries are exposed to higher hemodynamic burden in erectile posture [10,11], which might contribute to explain the preferential development of peripheral artery disease in these vessels. In the present report, we evaluated the effects of body posture on popliteal, carotid and brachial CWT and investigated the relationship between local CWT and atherosclerotic plaques in subjects with cardiovascular risk factors. Noticeably, we found that: 1) popliteal arteries were subjected to the highest local CWT levels among the studied vascular territories, which were detected in orthostatic posture; 2) popliteal arteries exhibited higher prevalence of atherosclerotic plaques in comparison to carotid arteries, while brachial arteries showed no atherosclerotic plaques; 3) orthostatic CWT, rather than supine CWT, was the only hemodynamic variable independently associated with the presence of popliteal plaques, particularly in women. Taken together, these findings suggest that erectile posture might play a role in the atherogenesis of leg arteries by modifying local hemodynamic forces and that there may be gender differences in this regard.

Table 2
Vascular and hemodynamic features of studied subjects in the whole sample.

Variable	Carotid		Popliteal		Brachial	
	Supine	Orthostatic	Supine	Orthostatic	Supine	Orthostatic
Intima-media thickness, mm	0.80 ± 0.01* [†]	—	0.91 ± 0.01 [†]	—	0.40 ± 0.01	—
Systolic internal diameter, mm	6.69 ± 0.04* [†]	6.88 ± 0.05* [†]	5.54 ± 0.04 [†]	5.33 ± 0.05 [†]	3.85 ± 0.04	3.86 ± 0.04
Diastolic internal diameter, mm	6.43 ± 0.04* [†]	6.63 ± 0.05* [†]	5.30 ± 0.04 [†]	5.11 ± 0.05 [†]	3.66 ± 0.04	3.67 ± 0.04
Atherosclerotic plaque, n (%)	59 (29)*	—	95 (47)	—	0 (0)	—
Systolic blood pressure, mmHg	130.0 ± 0.9	134.2 ± 0.9* [†]	131.4 ± 0.9	194.4 ± 0.9 [†] ‡	130.0 ± 0.9	134.2 ± 0.9 [†]
Diastolic blood pressure, mmHg	84.1 ± 0.6	83.9 ± 0.6*	84.0 ± 0.6	99.3 ± 0.7 [†] ‡	84.1 ± 0.6	83.9 ± 0.6
Pulse pressure, mmHg	45.9 ± 0.4	50.4 ± 0.4* [†]	47.1 ± 0.4	95.2 ± 0.6 [†] ‡	45.9 ± 0.4	50.4 ± 0.4 [†]
Peak CWT, 10 ⁴ dyn/cm	5.81 ± 0.06* [†]	6.18 ± 0.06* [†] ‡	4.86 ± 0.05 [†]	6.92 ± 0.06 [†] ‡	3.33 ± 0.04	3.43 ± 0.05
Mean CWT, 10 ⁴ dyn/cm	4.27 ± 0.05* [†]	4.46 ± 0.05 [†]	3.53 ± 0.04 [†]	4.44 ± 0.04 [†] ‡	2.42 ± 0.03	2.44 ± 0.03

CWT – Circumferential wall tension. * p at least <0.01 in comparison to respective popliteal measurement; [†] p at least <0.01 in comparison to respective brachial measurement; [‡] p at least <0.05 in comparison to respective supine measurement.

Table 3

Relationship between popliteal plaques and local circumferential wall tension measurements evaluated by bivariate correlation and general linear model analyses.

Variables	Whole sample			Women			Men		
	Bivariate correlation		GLM	Bivariate correlation		GLM	Bivariate correlation		GLM
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>p</i> [*]	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>p</i> [†]	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>p</i> [‡]
Peak supine CWT	0.36	<0.001	0.017	0.37	<0.001	0.013	0.32	0.003	0.613
Mean supine CWT	0.36	<0.001	0.012	0.38	<0.001	0.006	0.31	0.004	0.572
Peak orthostatic CWT	0.41	<0.001	0.004	0.45	<0.001	<0.001	0.36	<0.001	0.335
Mean orthostatic CWT	0.36	<0.001	0.018	0.37	<0.001	0.008	0.31	0.004	0.513

CWT – Circumferential wall tension; GLM – general linear model. ^{*}Adjusted for age, low-density-lipoprotein-cholesterol, hypertension, popliteal intima-media thickness and use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. [†]Adjusted for age, hypertension and popliteal intima-media thickness. [‡]Adjusted for age, diabetes mellitus, glycemia, low-density-lipoprotein-cholesterol, popliteal intima-media thickness and use of statins.

A recent paper of our group demonstrated that orthostatic CWT was a stronger predictor of popliteal IMT than supine CWT in normotensive subjects without cardiovascular risk factors [11]. Those results raised the assumption that erectile posture might be a potential risk factor for popliteal atherosclerosis by increasing local hemodynamic burden. Nevertheless that report exhibited some limitations that are worth mentioning. First, vascular remodeling was assessed by measuring IMT. Although considered a measure of diffuse or early atherosclerosis [19], IMT may also increase as a consequence of medial hypertrophy related to hypertension, but not to atherosclerosis [12]. Given that popliteal arteries are muscular arteries, therefore with prominent medial layer, and are usually subjected to higher local blood pressure, particularly in standing position [10,11], it is possible that IMT might not be a suitable surrogate of atherosclerosis in this vessel. Second, a sample with very low cardiovascular risk was included, which could not be adequate to evaluate the predictors of peripheral artery disease. In order to overcome these limitations, the present study was designed to assess the presence of focal plaques, which are considered a manifestation of atherosclerosis [13], and enrolled a sample with risk factors for peripheral artery disease. In this regard, results from general linear model analysis adjusted for potential confounders revealed that peak orthostatic CWT was the variable exhibiting the most significant relationship with popliteal plaques among all orthostatic and supine CWT measurements. In addition logistic regression analysis including peak orthostatic and mean supine CWT as independent variables revealed that only orthostatic CWT was independently associated with popliteal plaques. To our knowledge, the present results provide the first evidence confirming a link between leg hemodynamic alterations consequent to body posture changes and the presence of focal

plaques, which are unequivocal markers of atherosclerosis, and therefore, of peripheral artery disease.

Although bivariate correlation analysis showed a direct relationship between popliteal plaques and local CWT measurements in men and in women, results of general linear model and logistic regression analysis adjusted for potential confounding factors disclosed significant associations between popliteal plaques and local CWT only in women. These findings suggest that popliteal arteries of women might be more susceptible to atherogenesis related to hemodynamic load. The reasons for such gender differences are not apparent, but may include variation in sexual hormone profile. Given that the majority of enrolled women were postmenopausal, it is possible that the lack of endogenous estrogen favored the association between popliteal plaques and local CWT in this gender. However, our results showing no differences in the prevalence of menopause between women with and without popliteal plaques seem to weaken this assumption. Therefore further studies are necessary to unveil the precise mechanisms by which gender influences the relationship between hemodynamic forces and atherosclerosis in popliteal arteries.

Some aspects of the present report deserve further comments. First, we detected a higher prevalence of atherosclerotic plaques in popliteal arteries than in carotid ones. These results agree with data from other groups showing higher atherosclerotic burden in lower limb arteries than in carotid arteries [20,21], and could be explained by the increased hemodynamic stress imposed to popliteal arteries, particularly in orthostatic posture. Second, no plaques were detected in brachial arteries, a finding that was previously reported either in subjects with or without cardiovascular risk factors [22], thus strengthening the notion that the brachial artery does not seem a good model to study atherosclerosis by ultrasound measurements. Third, only individuals with supine leg/brachial systolic blood pressure ratio >0.9 and <1.2 were enrolled in our protocol. Subjects with a ratio <0.9 are considered to present peripheral artery occlusive disease [23,24], while values >1.2 can be falsely elevated because of heavily calcified or non-compressible arteries [14,25]. Given that these vascular abnormalities could artificially alter popliteal blood pressure measurements, and therefore CWT values, we preferred not to include subjects with ratios <0.9 and >1.2 in our study.

Previous studies demonstrated that local CWT was associated with subclinical atherosclerosis in common carotid arteries. For instance, CWT was independently related to carotid IMT in subjects with and without cardiovascular risk factors [5,6,11]. In addition local CWT was reported to be an independent predictor of carotid atherosclerotic plaque burden in hypertensive subjects [7]. However, our results revealed that after adjustment for potential confounding factors, carotid plaques were not independently related to any CWT measurement. The reasons for these discrepancies are not clear, but it is possible that clinical differences among the samples played a role in this regard. In addition, it was

Table 4

Logistic regression analysis for popliteal plaques.

Variables	Exp(B) (IC 95%)	<i>p</i>
<i>Whole sample</i>		
Peak orthostatic CWT > 7.03 * 10 ⁴ dyn/cm	5.01 (2.07–12.42)	<0.001
Popliteal intima-media thickness > 0.93 mm	3.50 (1.60–7.67)	0.002
Age > 53 years	2.10 (1.07–4.12)	0.031
Mean supine CWT > 3.58 * 10 ⁴ dyn/cm	0.39 (0.14–1.09)	0.063
Hypertension	1.57 (0.48–5.18)	0.459
ACEI or ARB	0.70 (0.22–2.30)	0.559
Low-density-lipoprotein-cholesterol > 110 mg/dL	0.93 (0.39–2.18)	0.858
<i>Women</i>		
Peak orthostatic CWT > 6.79 * 10 ⁴ dyn/cm	5.77 (1.56–21.30)	0.009
Age > 52 years	2.54 (1.05–6.13)	0.038
Hypertension	1.58 (0.65–3.87)	0.315
Popliteal intima-media thickness > 0.90 mm	0.74 (0.29–1.94)	0.543
Mean supine CWT > 3.50 * 10 ⁴ dyn/cm	0.73 (0.19–2.90)	0.659

CWT – Circumferential wall tension; ACEI or ARB – angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers.

noteworthy that blood pressure values used to calculate CWT in carotid arteries were recorded at the brachial artery. Although this procedure has been extensively used in studies evaluating carotid hemodynamics [5,6,26], it may overestimate carotid peak CWT, especially in those of younger age with tall stature [27], which might have influenced our results.

Some potential limitations of this study should be acknowledged. First, the cross-sectional design may limit our ability to infer a causal relationship between popliteal plaques and local orthostatic CWT. Second, part of enrolled subjects was using antihypertensive medications or statins, which could be potential confounding factors in our analyses. However, as an effort to overcome this limitation, we included all medications that presented significant bivariate correlation coefficients with popliteal plaques in our general linear model and logistic regression analyses. Third, we did not measure C-reactive protein and other acute-phase reactants in our sample, which could be also potential confounding factors, given the inflammatory nature of atherosclerosis [2].

In conclusion, the present report showed that popliteal CWT measured in orthostatic posture, rather than in supine position, was independently associated with local atherosclerotic plaques, particularly in women. This finding suggests that erect posture might play a role in the atherogenesis of leg arteries by modifying local hemodynamic forces. Further studies are necessary to evaluate whether orthostatic body posture may be risk factor for the development of peripheral artery occlusive disease, especially in women.

Conflict of interest

None.

Funding

This work was supported by grants from FAPESP (2010/16252-0) and CNPq (Proc. 474966/2010-0 and 303539/2010-0), Brazil.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary material related to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.069>.

References

- [1] VanderLaan PA, Reardon CA, Getz GS. Site specificity of atherosclerosis. Site-selective responses to atherosclerotic modulators. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:12–22.
- [2] Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, Toms TE, Douglas KM, Kitas GD. The rationale for comparative studies of accelerated atherosclerosis in rheumatic diseases. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:437–49.
- [3] Lehoux S, Castier Y, Tedgui A. Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces. *J Intern Med* 2006;259:381–92.
- [4] Yun JK, Anderson JM, Ziats NP. Cyclic-strain-induced endothelial cell expression of adhesion molecules and their roles in monocyte-endothelial interaction. *J Biomed Mater Res* 1999;44:87–97.
- [5] Carallo C, Irace C, Pujia A, et al. Evaluation of common carotid hemodynamic forces: relationship with wall thickening. *Hypertension* 1999;34:217–21.
- [6] Jiang Y, Kohara K, Hiwada K. Association between risk factors for atherosclerosis and mechanical forces in carotid artery. *Stroke* 2000;31:2319–24.
- [7] Lee MY, Wu CM, Yu KH, et al. 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.
- [8] Aboyans V, Lacroix P, Criqui MH. Large and small vessels atherosclerosis: similarities and differences. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;50:112–25.
- [9] Sanada H, Higashi Y, Goto C, Chayama K, Yoshizumi M, Sueda T. Vascular function in patients with lower extremity peripheral arterial disease: a comparison of functions in upper and lower extremities. *Atherosclerosis* 2005;178:179–85.
- [10] Malhotra A, Cohen D, Syms C, Townsend RR. Blood pressure changes in the leg on standing. *J Clin Hypertens* 2002;4:350–4.
- [11] Gemignani T, Matos-Souza JR, Coelho OR, Franchini KG, Nadruz Jr W. Postural changes may influence popliteal atherosclerosis by modifying local circumferential wall tension. *Hypertens Res* 2008;31:2059–64.
- [12] Roman MJ, Saba PS, Pini R, et al. Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. *Circulation* 1992;86:1909–18.
- [13] Roman MJ, Kizer JR, Best LG, et al. Vascular biomarkers in the prediction of clinical cardiovascular disease: the strong heart study. *Hypertension* 2012;59:29–35.
- [14] Tsivgoulis G, Bogiatzi C, Heliopoulos I, et al. Low ankle-brachial index predicts early risk of recurrent stroke in patients with acute cerebral ischemia. *Atherosclerosis* 2012;220:407–12.
- [15] Ferreira-Sae MC, Cipolli JA, Cornélio ME, et al. Sodium intake is associated with carotid artery structure alterations and plasma matrix metalloproteinase-9 upregulation in hypertensive adults. *J Nutr* 2011;141:877–82.
- [16] Matos-Souza JR, Pithon KR, Ozahata TM, Gemignani T, Cliquet Jr A, Nadruz Jr W. Carotid intima-media thickness is increased in patients with spinal cord injury independent of traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2009;202:29–31.
- [17] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th watching the risk symposium, 13th and 15th European stroke conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:75–80.
- [18] Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, Sr D'Agostino RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011;365:213–21.
- [19] Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399–406.
- [20] Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1404–11.
- [21] Pasterkamp G, Schoneveld AH, Hillen B, Banga JD, Haudenschild CC, Borst C. Is plaque formation in the common carotid artery representative for plaque formation and luminal stenosis in other atherosclerotic peripheral arteries? A post mortem study. *Atherosclerosis* 1998;137:205–10.
- [22] Bucciarelli P, Srámek A, Reiber JH, Rosendaal FR. Arterial intima-media thickness and its relationship with cardiovascular disease and atherosclerosis: a possible contribution of medium-sized arteries. *Thromb Haemost* 2002;88:961–6.
- [23] Fiegleson HS, Criqui MH, Fronek A, Langer RD, Molgaard CA. Screening for peripheral arterial disease: the sensitivity, specificity, and predictive value of noninvasive tests in a defined population. *Am J Epidemiol* 1994;140:526–34.
- [24] Fowkes FG. The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol* 1988;17:248–54.
- [25] O'Hare A, Johansen K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2838–47.
- [26] Carallo C, Lucca LF, Ciamei M, Tucci S, de Franceschi MS. Wall shear stress is lower in the carotid artery responsible for a unilateral ischemic stroke. *Atherosclerosis* 2006;185:108–13.
- [27] London GM, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Simpel M. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure: role of body height. *Hypertension* 1995;26:514–9.

Supplementary Table 1. Vascular and hemodynamic features of studied subjects according to gender.

Variable	Women (n=118)			Men (n=85)		
	Carotid	Popliteal	Brachial	Carotid	Popliteal	Brachial
Intima-media thickness, mm	0.79±0.01	0.89±0.01	0.39±0.01	0.81±0.01	0.92±0.01	0.41±0.01
Atherosclerotic plaque, n (%)	32 (27)	52 (44)	0 (0)	27 (32)	43 (51)	0 (0)
Supine systolic internal diameter, mm	6.60±0.06	5.39±0.06	3.72±0.05	6.82±0.06*	5.76±0.06*	4.03±0.05*
Supine diastolic internal diameter, mm	6.34±0.05	5.17±0.06	3.53±0.05	6.55±0.06*	5.49±0.06*	3.84±0.05*
Orthostatic systolic internal diameter, mm	6.79±0.06	5.20±0.06	3.73±0.05	7.01±0.06*	5.55±0.06*	4.04±0.05*
Orthostatic diastolic internal diameter, mm	6.53±0.05	4.98±0.06	3.54±0.05	6.74±0.06*	5.30±0.06*	3.86±0.05*
Supine systolic blood pressure, mmHg	128.9±1.2	130.3±1.2	128.9±1.2	132.8±1.3	131.4±1.3	130.3±1.2
Supine diastolic blood pressure, mmHg	83.2±0.9	83.5±0.8	83.2±0.9	85.2±0.8	84.7±1.0	83.5±0.8
Supine pulse pressure, mmHg	45.7±0.5	46.8±0.5	45.7±0.5	46.2±0.6	47.5±0.6	45.7±0.5
Orthostatic systolic blood pressure, mmHg	133.3±1.2	193.7±1.2	133.3±1.2	135.5±1.3	195.3±1.5	135.5±1.3
Orthostatic diastolic blood pressure, mmHg	83.2±0.8	99.0±0.9	83.2±0.8	84.7±0.8	99.6±1.0	84.7±0.8
Orthostatic pulse pressure, mmHg	50.0±0.6	94.7±0.7	50.0±0.6	50.8±0.7	95.8±0.9	50.8±0.7

Peak supine CWT, 10 ⁴ dynes/cm	5.69±0.08	4.69±0.07	3.17±0.06	5.98±0.09*	5.09±0.07*	3.51±0.06*
Mean supine CWT, 10 ⁴ dynes/cm	4.17±0.06	3.42±0.05	2.30±0.05	4.40±0.07*	3.68±0.05*	2.56±0.04*
Peak orthostatic CWT, 10 ⁴ dynes/cm	6.06±0.08	6.70±0.08	3.27±0.06	6.35±0.10*	7.22±0.08*	3.61±0.06*
Mean orthostatic CWT, 10 ⁴ dynes/cm	4.37±0.06	4.31±0.05	2.32±0.04	4.58±0.07*	4.62±0.05*	2.58±0.04*

Legend. CWT – Circumferential wall tension. **p* at least<0.05 compared to the respective measurement in women.

Supplementary Table 2. Features of studied subjects according to the presence of popliteal plaques.

Variable	Popliteal plaques		
	Yes	No	<i>p</i>
<i>Whole sample</i>			
N	95	108	
Popliteal intima-media thickness, mm	0.95±0.01	0.87±0.01	<0.001
Age, years	53.8±0.9	49.3±0.9	0.001
Low-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	127.0±3.7	117.1±2.9	0.031
Hypertension, %	51	31	0.002
ACEI or ARB, %	36	23	0.048
<i>Women</i>			
N	52	66	
Popliteal intima-media thickness, mm	0.93±0.01	0.87±0.01	0.001
Age, years	52.6±1.3	49.2±1.1	0.049
Hypertension, %	48	30	0.049
<i>Men</i>			
N	43	42	
Popliteal intima-media thickness, mm	0.98±0.02	0.86±0.02	<0.001
Age, years	55.3±1.2	49.6±1.5	0.005
Low-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	131.8±5.4	114.2±4.7	0.016
Glucose, mg/dL	110.1±5.8	92.6±2.8	0.009
Diabetes mellitus, n %	35	10	0.005

Statins, %	26	2	0.002
------------	----	---	-------

Legend. ACEI or ARB - angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. Only variables with statistically significant differences between subjects with and without plaques are presented.

Supplementary Table 3. Features of studied subjects according to the presence of carotid plaques.

Variable	Carotid plaques		
	Yes	No	<i>p</i>
<i>Whole sample</i>			
N	59	144	
Carotid intima-media thickness, mm	0.86±0.01	0.77±0.01	<0.001
Age, years	56.8±0.9	49.3±0.8	<0.001
Glucose, mg/dL	114.1±5.3	93.9±1.8	<0.001
Triglycerides, mg/dL	172(103)	131(59)	0.003
Diabetes mellitus, %	41	12	<0.001
Hypertension, %	59	32	<0.001
ACEI or ARB, %	47	23	<0.001
Statins, %	34	14	0.001
<i>Women</i>			
N	32	86	
Carotid intima-media thickness, mm	0.83±0.02	0.77±0.01	0.001
Age, years	55.3±1.2	48.9±1.0	<0.001
Menopause, %	88	70	0.049
Hypertension, %	56	31	0.014
ACEI or ARB, %	44	20	0.009
<i>Men</i>			
N	27	58	

Carotid intima-media thickness, mm	0.90±0.02	0.77±0.01	<0.001
Age, years	58.7±1.1	49.8±1.2	<0.001
Triglycerides, mg/dL	147(86)	123(48)	0.001
Low-density lipoprotein cholesterol, mg/dL	145.0±7.2	113.8±3.7	<0.001
Glucose, mg/dL	123.7±8.7	91.9±2.1	<0.001
Diabetes mellitus, %	63	34	0.014
Hypertension, %	56	31	0.031
Statins, n %	33	9	0.004

Legend. ACEI or ARB - angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. Only variables with statistically significant differences between subjects with and without plaques are presented.

5. DISCUSSÃO

Forças hemodinâmicas agindo na parede vascular arterial contribuem como fatores locais importantes no processo de aterosclerose (LEHOUX et al, 2006; OKAZAKI et al, 2005; VANDERLAAN et al, 2004; TOIKKA et al, 1999 e LONDON et al, 1995). As artérias dos membros inferiores são submetidas a uma maior sobrecarga hemodinâmica quando os seres humanos encontram-se na posição em pé (GEMIGNANI et al, 2008, MALHOTTA et al, 2002 e LABROPOULOS et al, 1998), o que pode explicar o desenvolvimento preferencial da doença arterial periférica nestes vasos.

No presente estudo, nós avaliamos os efeitos da variação postural nas tensões circunferenciais das artérias carótidas, poplíteas e braquiais e a sua correlação com a presença de placas ateroscleróticas em indivíduos com fatores de risco cardiovascular.

Os seguintes achados foram encontrados:

- 1) As artérias poplíteas são expostas ao maior nível de tensão circunferencial local dentre os territórios vasculares estudados, especialmente na posição ortostática.

A tensão circunferencial ortostática foi maior do que a tensão circunferencial supina na artéria poplítea, provavelmente em consequência ao aumento da pressão hidrostática (EIKEN et al, 2004, DE GRAAFF et al, 2003 e LEVICK et al, 1998) e à ativação do reflexo vênulo-arteriolar nas pernas (OKAZAKI et al, 2005 e CARUANA et al, 2005), pois ao assumirmos a posição ortostática há um aumento da pressão venosa em membros inferiores, o que provoca vasoconstrição arterial reflexa e consequente elevação dos níveis pressóricos.

- 2) As artérias poplíteas exibem a maior prevalência de placas ateroscleróticas em comparação com às artérias carótidas. Já as artérias braquiais não apresentaram placas ateroscleróticas.
- 3) A tensão circunferencial ortostática, e não a em posição supina, foi a única variável hemodinâmica associada de forma independente com a presença de placas ateroscleróticas poplíteas, particularmente em mulheres.

Estes achados sugerem que a posição ortostática pode desempenhar papel fundamental na aterogênese das artérias dos membros inferiores pela modificação local das forças hemodinâmicas, em particular a tensão circunferencial, podendo haver diferença de resposta entre os sexos.

Recente estudo de nosso grupo demonstrou que a tensão circunferencial ortostática foi melhor preditor da EIM, que a tensão circunferencial supina, em indivíduos sem fatores de risco cardiovascular (GEMIGNANI et al, 2008). Sendo o aumento da EIM um preditor de aterosclerose (PIGNOLI et al, 1986), estes resultados despertaram o conceito de que a posição em pé poderia representar um potencial fator de risco para desenvolvimento de aterosclerose poplítea pelo aumento da sobrecarga hemodinâmica local.

Todavia, o remodelamento vascular representado pelo aumento da EIM poderia também ocorrer devido à hipertrofia da camada média muscular (TOIKKA et al, 1999 e SANDGREN ET AL, 2001), principalmente em vasos musculares como as artérias poplíteas em indivíduos hipertensos, e isto não ser relacionado diretamente à aterosclerose (ROMAN et al, 1992 e DEBASSO

et al, 2004). Além disso, uma amostra de muito baixo risco cardiovascular poderia não ser a mais adequada para avaliação de doença arterial periférica.

Com o intuito de sobrepujar estes possíveis fatores limitantes, o presente estudo foi desenhado para avaliar a presença de placas ateroscleróticas em pacientes com típicos fatores de risco cardiovascular para o desenvolvimento de DAP (ROMAN et al, 2012).

Neste sentido, os resultados da análise do modelo geral linear ajustado pelas variáveis confundidoras demonstraram que a tensão circunferencial sistólica ortostática exibiu a correlação mais importante com a presença de placas ateroscleróticas poplíteas entre todas as medidas de tensão circunferencial tanto em pé como deitado. Além disso, a análise de regressão logística, incluindo como variáveis a tensão circunferencial sistólica ortostática como também a tensão circunferencial média supina, revelou somente a tensão circunferencial sistólica ortostática como variável independente correlacionada à aterosclerose poplítea.

Pelo nosso conhecimento, não existem dados como este na literatura e o presente estudo demonstra a primeira evidência documentada entre as alterações hemodinâmicas provocadas pela mudança postural com a presença local de aterosclerose, sendo um preditor da DAP.

Embora a análise de correlação bivariada tenha demonstrado correlação direta entre placas ateroscleróticas poplíteas e a tensão circunferencial local tanto em homens como em mulheres, nas análises de regressão logística e de modelo geral linear ajustadas pelas variáveis confundidoras, esta correlação somente ficou demonstrada na amostra total e em mulheres. Estes dados

sugerem que as artérias poplíteas das mulheres podem ser mais susceptíveis à aterogênese relacionada à sobrecarga hemodinâmica.

As razões para tal aparente susceptibilidade não são claras, mas podem estar relacionadas às alterações hormonais do sexo feminino durante a idade. Como a maioria das mulheres estudadas apresentavam-se no período pós-menopausa, é possível que a falta do estrógeno endógeno favorecesse a aterosclerose poplítea e sua correlação a tensão circunferencial no sexo feminino. Entretanto, nossos resultados não demonstraram diferença na prevalência de menopausa entre mulheres com ou sem placas poplíteas, sendo talvez pouco provável tal hipótese. Como nosso estudo não foi desenhado para isto, acreditamos que outros estudos com este enfoque são necessários para estudar os reais mecanismos relacionados à influência do sexo sobre presença de placas ateroscleróticas e sua inter-relação forças hemodinâmicas.

Muitos aspectos do presente estudo merecem comentários adicionais. Primeiramente, nós detectamos maior prevalência de placas ateroscleróticas em artérias poplíteas que em artérias carótidas. Estes resultados concordam com dados de outros grupos que demonstram maior acometimento aterosclerótico nas artérias dos membros inferiores do que nas artérias carótidas (PASTERKAMP et al, 1998 e WENDELHAG et al, 1993).

Segundo, não foram encontradas placas ateroscleróticas nas artérias braquiais, dado este que também foi demonstrado em indivíduos com ou sem fatores de risco cardiovascular (BUCCIARELLI et al, 2002), indicando que estas artérias não parecem ser adequadas para avaliar o desenvolvimento de aterosclerose.

Terceiro, somente indivíduos com $ITB > 0,9$ e $< 1,2$ foram incluídos neste estudo. Indivíduos com $ITB < 0,9$ são considerados como portadores de DAP (FOWKES et al, 1998 e FIEGLESON et al, 1994), enquanto valores $ITB > 1,2$ podem ser falsamente elevados devido à calcificação arterial ou por artérias com baixa complacência (TSLVGOULLIS et al, 2012 e O'HARE et al, 2001). Dado que estas anormalidades vasculares poderiam artificialmente alterar as medidas da pressão arterial poplíteia e por consequência os valores de tensão circunferencial, nós preferimos não incluir tais indivíduos no presente estudo.

Estudos prévios demonstraram que a tensão circunferencial local foi associada com aterosclerose subclínica nas artérias carótidas comuns. Além disso, a tensão circunferencial foi independentemente correlacionada com a EIM em indivíduos com ou sem fatores de risco cardiovascular (ROMAN et al, 2012; JIANG et al, 2000 e CARALLO et al, 1999). Mais ainda, a tensão circunferencial foi relatada como preditor independente de placas ateroscleróticas carotídeas em indivíduos hipertensos (ABOYANS et al, 2007). Entretanto, nossos resultados demonstraram, após ajuste pelas variáveis confundidoras, que as placas carotídeas não foram correlacionadas de forma independente com qualquer medida de tensão circunferencial. As razões para esta aparente discrepância podem estar nas diferenças clínicas entre as amostras utilizadas nos diferentes estudos e, também, ao dado que a pressão arterial utilizada para cálculo da tensão circunferencial carotídea foi aquela aferida na artéria braquial (ASTRAND et al, 2003 e MOREAU et al, 2002). Apesar de a aferição da pressão arterial braquial ser uma prática utilizada em diversos estudos que avaliaram as forças hemodinâmicas carotídeas (CARALLO et al, 1999, JIANG et al, 2000 e CARALLO et al, 2006), é possível

não ser esta a técnica mais adequada devido à possibilidade de superestimar o cálculo da tensão circunferencial sistólica, principalmente em indivíduos jovens e com alta estatura (LONDON et al, 1995).

Alguns potenciais limitantes do nosso estudo precisam ser relatados. Primeiramente, o desenho transversal poderia limitar nossa capacidade de inferir relação causal entre a tensão circunferencial e placas ateroscleróticas. Segundo, parte dos indivíduos participantes fazia uso de medicações anti-hipertensivas e ou estatinas, as quais poderiam funcionar como variáveis confundidoras da nossa amostra. Entretanto, com o intuito de minimizar estas possíveis limitações, nós incluímos em nossas análises de regressão logística e de modelo geral linear, as medicações que apresentaram correlação significativa com placas ateroscleróticas poplíteas nas análises bivariadas. Terceiro, nós não investigamos a concentração sérica de proteína C reativa e outros marcadores de atividade inflamatória, apesar da natureza inflamatória da aterosclerose (GASPARYAN et al, 2010).

Para finalizar, é importante ressaltar que nossas medidas foram feitas utilizando-se um detector automático de borda vascular (*Vivid 3 Pro IMT software analyzer*). Tal procedimento tem sido frequentemente utilizado por outros pesquisadores (TOUBOUL et al, 2007, STEIN et al, 2008 E MATOS-SOUZA et al , 2009) e parece garantir uma medida mais acurada e reprodutível da EIM. É importante também explicar a razão do uso da artéria poplítea e não da artéria femoral como vaso representante do membro inferior. Embora os estudos sobre aterosclerose em membros inferiores incluam mais frequentemente as artérias femorais do que as poplíteas (LABROPOULOS et al, 1998), a aferição da pressão arterial na artéria femoral pode ser mais

susceptível a erros e artefatos. Isto se deve ao fato de o diâmetro da coxa ser maior que o da panturrilha e do braço, demandando manguitos para a aferição da pressão arterial mais largos que os usualmente utilizados, os quais não são sempre disponíveis. Assim, foi feita a opção pelo estudo da artéria poplítea. Além disso, como a artéria poplítea se localiza mais distalmente ao coração do que a femoral, consideramos que a primeira poderia estar mais exposta às variações de forças hemodinâmicas resultantes de mudanças posturais, sendo assim mais representativa deste processo.

6. CONCLUSÕES

- 1) A posição ortostática aumenta a tensão circunferencial nas artérias poplíteas, mas não nas artérias carótidas de indivíduos portadores de fatores de risco para doença cardiovascular aterosclerótica.

- 2) A tensão circunferencial sistólica aferida em posição ortostática apresentou correlação independente com a presença de placas ateroscleróticas nestas artérias, tanto na amostra total como em mulheres isoladamente. Estes dados sugerem que o aumento da tensão circunferencial induzido pela postura ereta pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose em artérias dos membros inferiores.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEGUNDE D. O., MATHERS C. D., ADAM T., ORTEGON M., STRONG K. *The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries.* **Lancet** 2007; 370 (9603):1929-38.

ABOYANS V, LACROIX P, CRIQUI MH. Large and small vessels atherosclerosis: similarities and differences. **Prog Cardiovasc Dis.** 2007; 50:112-125.

ACCORD investigators. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. **NEJM** 2008; 358 (24):

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of Medical care in Diabetes. **Diabetes Care.** 2011;34 Suppl 1:S11-61.

ANOGEIANAKI A, ANGELUCCI D, CIANCHETTI E, D ALESSANDRO M, MACCAURO G, SAGGINI A, SALINI V, CARAFFA A, TETE S, CONTI F, TRIPODI D, SHAIK-DASTHAGIRISAHEB YB . Atheroclerosis : a classic inflammatory disease. **Int J Immunopathol Pharmacol.** 2011 Oct-Dec;24(4):817-25.

ALBERTI KG, ZIMMET P, SHAW J. Metabolic syndrome- a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabet Med.** 2006; 23(3): 469-80.

ASTRAND H, SANDGRENN T, AHLGREN AR, LANNE T. Noninvasive ultrasound measurements of aortic intima-media thickness: implications for in vivo study of aortic wall stress. **J Vasc Surg** 2003;37:1270-1276.

AURIGEMMA GP, DOUGLAS PS, GAASCH WH,: Quantitative evaluation of left ventricular structure, wall stress and systolic function. **In Otto** CM (ed) : The Practice of Clinical Echocardiography; 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2002, pp 65-87.

BRASIL. Ministério da Saúde, Rede Interagencial de Informação para a Saúde, **DataSUS**. *População Residente: notas técnicas*. DATASUS; 2010 [cited 2011 jun. 25]; Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibge/popdescr.htm>.

BRUCE et al. Secretaria de vigilância de saúde MS. [http:// portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cap_5_ **saude_brasil**_2010.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cap_5_saude_brasil_2010.pdf)

BUCCIARELLI P, SRAMEK A, REIBER JH, ROSENDAAL FR. Arterial Intima-media thickness and its relationship with cardiovascular disease and atherosclerosis : a possible contribution of medium-sized arteries. **Thromb Haemost.** 2002; 88:961-966.

BUREK KA, SUTTON-TYRREL K, BROOKS MM et al. Prognostic importance of lower rization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) **J Am Coll Cardiology** 1999 ;34 : 716-21

BURKE GL, EVANS GW, RILEY WA, SHARRETT AR, HOWARD G, BARNES RW et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. **Stroke**. 1995; 26:386-391

CARALLO C, IRACE C, PUJIA A, DE FRANCESCHI, MS, CRESCENZO A, MOTTI C, CORTESE C, MOTTIOLI PL GNASSO A. Evaluation of common carotid hemodynamic forces: relationship with wall thickening. **Hypertension**. 1999;34:217–221.

CARALLO C, LUCCA LF, CIAMEI M, TUCCI S, DE FRANCESCHI MS. Wall shear stress is lower in the carotid artery responsible for a unilateral ischemic stroke. **Atherosclerosis**. 2006;185:108-113.

CARMO WB, PINHEIRO HS, BASTOS MG. Doença arterial obstrutiva de membros inferiores em pacientes com doença renal crônica pré-dialítica. **J Bras Nefrol**. 2007; 29 (3): 127-34

CARUANA MF, BRADBURY AW, ADAM DJ. The validity, reliability, reproductibilityand extended utility of ankle to brachial pressure index in current vascular surgical pratice. **Eur J Vasc Endovasc Surg**.2005; 29: 443-451

CENSO NACIONAL DE DIABETES 1989 www.diabetes.org.br/educacao-continuada/492

CESARINO CB, CIPULLO JP, MARTIN JFV, CLORLIA LA, GODOY MRP, CORDEIRO JA, *et al.* Prevalencia e fatores sociodemograficos em hipertensos de Sao Jose do Rio Preto. **Arq Bras Card.** 2008;91(1):31-5.

CHALOUPKA et al. The world bank and world health organization. Tobacco control. **Oxford University** 2000

CHEN L , MAGLIANO DJ, ZIMMET PZ The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. **Nat Rev Endocrinol.** 2011 Nov 8;8(4):228-36. doi: 10.1038/nrendo.2011.183.

CHENG JJ, WUNG BS, CHAO YJ, WANG DL. Cyclic strain enhances adhesion of monocytes to endothelial cells by increasing intercellular adhesion molecule-1 expression. **Hypertension.** 1996;28:386–391.

CHENG KS, MIKHAILIDIS DP, HAMILTON G, SEIFALIAN AM. A review of the carotid and femoral intima-media thickness as an indicator of the presence of peripheral vascular disease and cardiovascular risk factors. **Cardiovasc Res.** 2002;54:528:538.

.CRIQUI MH, FRONEK A, BARRETT-CONNOR E, et al. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. **Circulation**. 1985;71:510-515.

CORRETTI M.C., PLOTNICK G.D., VOGEL R.A. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound **Heart** 1995, 268, 4: 397-404

CURB JD. et al. Peripheral Arterial Disease and Cardiovascular Risk Factors in the Elderly. The Honolulu Heart Program. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. 1996; 16: 1495-500.

DEBASSO R, ASTRAND H, BJARNEGARD N, RYDÉN AHLGREN A, SANDGREN T, LANE T. The popliteal artery, an unusual muscular artery with wall properties similar to the aorta: implications for susceptibility to aneurysm formation? **J Vasc Surg**. 2004;39:836-842.

DE GRAAFF JC, UBBINK DT, LAGARDE SM, JACOBS MJ. Postural changes in capillary pressure in the hallux of healthy volunteers. **J Appl Physiol**. 2003;95:2223-2228.

DETSKY AS, NAGLIE IG: A Clinician's guide to cost-effectiveness analysis. **Ann Intern Med**. 1990, 113: 147-154.

DIEHM C. et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. **Atherosclerosis**. 2004; 172 (1): 95-105.

EBRAHIM S, PAPACOSTA O, WHINCUP P, WANNAMETHEE G, WALKER M, NICOLAIDES AN, DHANJIL S, GRIFFIN M, BELCARO G, RUMLEY A, LOWE GD. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular diseases in men and women: the British Regional Heart Study. **Stroke**. 1999;30: 841–850.

EIKEN O, KOLEGARD R. Comparison of vascular distensibility in the upper and lower extremity. **Acta Physiol Scand**. 2004; 181:281-7

FABSITZ RR, SIDAWY AN, GO O, et al. Prevalence of peripheral arterial disease and associated risk factors in American Indians: The Strong Heart Study. **Am J Epidemiol**. 1999;149:330-338.

FAULX M.D, WRIGHT A.T, HOTT B.D Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning **American Heart Journal** 2003, 145(6):943-951

FAXON D.P, CREAGER M.A, SMITH JR S.C, PASTERNAK R.C, OLIN J.W, BETTMANN M.A, CRIQUI M.H, MILANI R.V, LOSCALZO J, KAUFMAN J.A, JONES D.W, PEARCE W.H. Atherosclerotic Vascular Disease Conference **Circulation**. 2004; 109. 2595-2604:

FERREIRA-SAE MC,CIPOLLI JA, CORNELIO ME, et al. Sodium intake is associated with carotid artery structure alterations and plasma matrix metalloproteinase-9 upregulation in hypertensive adults. **J Nutr** 2011;141:877e82

FIEGLESON HS, CRIQUI MH, FRONEK A, LANGER RD, MOLGAARD CA, Screening .for peripheral arterial disease ; the sensitive, specificity and predictive value of noninvasive tests in a defined population . **Am J Epidemiol** 1994 ; 140; 526-34.

FOWKES FG. The mensurement of peripheral arterial disease in epidemiological survey s. **Int J Epidemiol** 1988;17: 248-54.

FOWKES FG, HOUSLEY E, CAWOOD EH, et al. Edinburg Artery study : Prevalence of asymptomatic or symptomatic peripheral arterial disease in the general population. **Int J Epidemiol**. 1991;20;384-392.

FOWKES FG, MURRAY GD, BUTCHER I et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality : a Meta-analises. **JAMA** 2008; 300: 197-208.

FOX B, JAMES K, MORGAN B, SEED A. Distribution of fatty and fibrous plaques in young human coronary arteries. **Atherosclerosis**. 1982;41:337–347.

FRANGOS SG, GATHAN V, SUMPIO B. Localization of Atherosclerosis. Role of hemodynamics. **Arch Surg**. 1999;134:1142-1149.

FUNCHS VR: Who shall live? **Health, Economics and Social Choice**. New York, Basic Books. 1974.

GASPARYAN AY, SLAVROPOULOS-K A, MIKHAILIDIS DP, TORRIS TE, DOUGLAS KM, Kitas GD. The rationale for comparative studies of accelerated atherosclerosis in rheumatic diseases. **Curr Vasc Pharmacol** 2010;8:437-49.

GEMIGNANI T, MATOS SOUZA JR, FRANCHINI KG, NADRUZ W Jr. Leg blood pressure measured in orthostatic posture is associated with left ventricular mass in normotensive subjects. **Am J Hypertens**. 2012;25(10):1083-7

GEMIGNANI T, MATOS SOUZA JR, FRANCHINI KG, NADRUZ W Jr Impact of leg blood pressure and body posture changes on aortic root diameter. **Int J Cardiol**. 2012;158(1):131-2.

GEMIGNANI T, MATOS-SOUZA JR, COELHO OR, FRANCHINI KG, NADRUZ JR W. Postural changes may influence popliteal atherosclerosis by modifying local circumferential wall tension. **Hypertens Res** 2008;31:2059e64.

GE J, JEREMIAS A, RUPP A, ABELS M, BAUMGART D, LIU F, HAUDE M, GORGE G, VON BIRGELEN C, SACK S, ERBEL R. New signs characteristic of myocardial bridging demonstrated by intracoronary ultrasound and Doppler. **Eur Heart J.** 1999; 20. 1707-16.

GIMBRONE MA JR, RESNICK N, NAGEL T, et al. Hemodynamics, endothelial gene expression and atherogenesis. **Ann N Y Acad Sci.** 1997;881:1-11.

GNASSO A, CARALLO C, IRACE C, SPAGNUOLO V, DE NOVARA G, MATIOLI PL, PUJIA A. Association between intima-media thickness and wall shearstress in the common carotid arteries in healthy male subjects. **Circulation.**1996;94:3257–3262.

GNASSO A, IRACE C, CARALLO C, DE FRANCESCHI MS, MOTTI C, MATTIOLI PL, PUJIA A. In vivo association between low wall shear stress and plaque in subjects with asymmetrical carotid atherosclerosis. **Stroke.** 1997;28: 993–998.

GOFIN R, KARK JD, FRIEDLANDER Y, et al. Pheriferal vascular disease in a middle-aged population sample. The Jerusalem Lipid Research Clinic Prevalence Study. **Isr J Med Sci.** 1987;25:157-167.

HIRSCH AT, CRIQUI MH, TREAT-JACOBSON D, REGENSTEINER JG, CREAGER MA, OLIN JW, KROOK SH, HUNNINGHAKE DB, COMEROTA AJ, WALSAH ME, McDERMOTT MM, HIATT WR. Peripheral arterial disease detection and treatment in primary care. **JAMA**. 2001;286:1317–1324.

HIRSCH AT, HASKAL ZJ, et al. American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. **Circulation**. 2006;113:e463–e654.

HOOI JD, STOFFERS HE, KESLER AD, et al. Risk factors and cardiovascular disease associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg Study. Peripheral Arterial Occlusive Disease. **Scan J Prim Health Care**.1998;16:177-182.

INCA – Instituto Nacional do Câncer, 2008. www.inca.gov.br

JAAKKO et al. Type 2 diabetes can be prevented by changes in the lifestyles of high-risk subjects.. **N Engl J Med** 2001;344:1343-50.

JENSEN-URSTAD K, JENSEN-URSTAD M, JOHANSSON J.. Carotid artery diameter correlates with risk factors for cardiovascular disease in a population of 55-year-old subjects. **Stroke**. 1999;30:1572–1576.

JIANG Y, KOHARA K, HIWADA K.. Low wall shear stress contributes to atherosclerosis of the carotid artery in hypertensive patients. **Hypertens Res**. 1999;22:203–207.

JIANG Y, KOHARA K, HIWADA K. Association Between Risk Factors for Atherosclerosis and Mechanical Forces in Carotid Artery. **Stroke**. 2000;31:2319-2324

JOINT NATIONAL COMMITTEE The seventh report of the Joint Committee on Prevention , detection, evaluation and treatment of High Blood Pressure.(JNC-

7 Express). **JAMA**. 2003;289:2560.

KANNEL WB, MCGEE DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication. The Framingham Heart Study. **J Am Geriatr Soc**. 1985;33:13-18.

LABROPOULOS N, ZARGE J, MANSOUR MA, KANG SS, BAKER WH. Compensatory arterial enlargement is a common pathobiologic response in early atherosclerosis. **Am J Surg**. 1998;176:140 –143.

LEE MY, WU CM, YU KH, et al. Association between hemodynamics in the common carotid artery and severity of carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. **Am J Hypertens** 2008;21:765e70.

LEHOUX S, CASTIER Y, TEDGUI A. Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces. **J Intern Med**. 2006; 259:381-392.

LENG GC, LEE AJ, FOWKES FG, et al. Incidence, natural history and CV events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. **Int J Epidemiol** 1996 ; 25 : 1172-81.

LEVY PJ et al. Epidemiology and pathophysiology of peripheral disease
Clin Cornestone . 2002 ; 4 (5) : 1-15.

LEVICK JR, MICHEL CC. The effects of position and skin temperature on the

pressures in the fingers and toes. **J Physiol.** 1978; 274: 97-109.

LEWINGTON S. et al. **Lancet** 2002 ; 300 : 1903-1912

LIBBY P. Inflammation in Atherosclerosis. **Nature.** 2002;420:868-874

LONDON GM, GUERIN AP, PANNIER B, MARCHAIS SJ, SIMPEL M. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure: role of body height. **Hypertension** 1995;26:514-519.

LORENZ MW, MARKUS HS, BOTS ML, ROSVALL M, SITZER M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Circulation.** 2007;115:459-67.

MAKDISSE M. et al. A risk score for predicting peripheral arterial disease in individuals 75 years or older. **Arq Bras Cardiol.** 2007; 88 (6): 630-6.

MALEK AM, ALPER SL, IZUMO S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. **JAMA.** 1999;282:2035-2042.

MALHOTA A, COHEN D, SYMS C, TDOWNSSEN RR. Blood pressure changes in the leg on standing. **J Clin Hypertens** 2002;4:350e4.

MALTA D. C. *Doenças Crônicas não transmissíveis: mortalidade e fatores de risco no Brasil, 1990 a 2006.* In: Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de

Vigilância em Saúde, Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Saúde Brasil** 2008: 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

MASAWA N, GLAGOV S, ZARINS CK. Quantitative morphologic study of intimal thickening at the human carotid bifurcation, II: the compensatory enlargement response and the role of the intima in tensile support. **Atherosclerosis**.1994;107:147–155.

MAST H et al. Cigarette smoking as a determinant of high-grade carotid artery stenosis in spanic, black, and with patients with stroke or transient ischemic attack. **Stroke** 1998; 29 (5) : 908-12

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. doi:10.1016/j.**Atherosclerosis**. 2009, 202:29-31.

MCDERMOTT MM. et al. Asymptomatic peripheral arterial disease is independently associated with impaired lower extremity functioning. The Women's Health and Aging Study. **Circulation**. 2000; 101: 1007-12

MEIJER WT, HOES AW, RUTGERS D, et al. Peripheral arterial disease in the elderly. Rotterdam Study. **Arterioscler Thromb vasc Biol**. 1998;18:185-192.

MOREAU KL, DONATO AJ, SEALS DR, DINENNO FA, BLACKETT SD, HOETZER GL, DESOUZA CA, TANAKA H. Arterial intima-media thickness: site-specific associations with HRT and habitual exercise. ***Am J Physiol Heart Circ Physiol***. 2002;283:H1409-H1417.

MURRAY CJ, LOPEZ AD. Mortality by cause for eight regions of the world. Global burden of Disease Study. ***Lancet***. 1997;349:1269-1276.

NESS J, ARONOW WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic Hospital-Based Geriatrics Practice. ***J Am Geriatr Soc***. 1999; 47: 1255-6.

NEWMAN AB, SISCOVICK DS, MAONOLLO TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Healthy Study. Cardiovascular Heart Study (CHS). Collaborative Research Group. ***Circulation***. 1993;88:837-845.

NEWMAN AB, SUTTON-TYRRELL K, KULLER LH. Lower-extremity arterial disease in older hypertensive adults. ***Arterioscler Thromb Vasc Biol***. 1993; 13: 555-62.

OKAZAKI K, FU Q, MARTINI ER, SHOOK R, CONNER C, ZHANG R, CRANDALL CG, LEVINE BD. Vasoconstriction during venous congestion: effects of venoarteriolar response, myogenic reflexes, and hemodynamics of

changing perfusion pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;289:R1354-R1359.15

O`HARE A, JOHANSEN K. Lower-extremity peripheral arterial disease among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001 ;12 :2838-47

PASTERKAMP G, SCHONEVELD AH, HILLEN B, BANGA JD, HAUDENSCHILD CC, BORST C. Is plaque formation in the common carotid artery representative for plaque formation and luminal stenosis in other atherosclerotic peripheral arteries? A post mortem study. *Atherosclerosis* 1998;137:205e10.

PASSOS VMA et al. The Bambuí Health and Aging Study (aBHAS): prevalence of intermittent claudication in the aged population of the community of Bambuí and its associated factors. *Arq Bras Cardiol*. 2001; 77: 458-62.

PIGNOLI P, TREMOLI E, POLI A, ORESTE P, PAOLETTI R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-1406.

PINHEIRO LAF, COUTO AA, SILVA EN. Sobrevida e morbidade na hipertensão arterial tratada - um estudo clínico. *Rev SBC* 2003; 1 (2): 16-26.

.

POLAK JF, PENCINA MJ, PENCINA KM, O'DONNELL CJ, WOLL PA, SR D'AGOSTINHO RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. **N Engl J Med** 2011;365:213e21.

ROMAN MJ, SABA PS, PINI R, et al. Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. **Circulation** 1992;86:1909e18.

ROMAN MJ, KLZER JR, BEST LG, et al. Vascular biomarkers in the prediction of clinical cardiovascular disease: the strong heart study. **Hypertension** 2012;59:29e35.

ROSS R; Atherosclerosis-an inflammatory disease. **N Engl J Med**. 1999; 340:115-126.

SAFAR ME, LEVY BI, STRUIJKER-BOUDIER H. Current perspectives on Arterial Stiffness and Pulse Pressure in Hypertension and Cardiovascular Diseases. **Circulation**. 2003, 107: 2864-2867.

SANADA H, HIGASHI Y, GOTO C, CHAYAMA K, YOSHIZUMI M, SUEDA T. Vascular function in patients with lower extremity peripheral arterial disease: a comparison of functions in upper and lower extremities. **Atherosclerosis**. 2005; 178:179-185.

SANDGREN T, SONESSON B, RYDEN-AHLGREN, LANNE T. Dimensions in the lower extremities of patients with abdominal aortic aneurysms—no

indications of a generalized dilating diathesis. **J Vasc Surg.** 2001; 34:1079-1084.

SARTORELLI DS e FRANCO LJ. **Cad Saúde Pública.** 2003, 19 (Supl 1) : S29-S36

SPACIL J, SPACABILOVA J. The ankle-brachial blood pressure index as a risk indicator of generalized atherosclerosis. **Semin Vasc Med.** 2002;2:441-445.

SPICHLER ER, SPICHLER D, LESSA I, COSTA E FORTI A, FRANCO LJ, LAPORTE RE. Capture-recapture method to estimate lower extremity amputation rates in Rio de Janeiro, **Brazil. Rev Panam Salud Publica.** 2001;10:334-40.

SPICHLER D, MIRANDA Jr. F, SPICHLER ES, FRANCO LJ. Major lower extremity amputations related to peripheral arterial disease and diabetes mellitus in the city of Rio de Janeiro. **J Vasc Bras.** 2004;3:111-22.

STEIN J et al. Use of Carotid Ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. **JASE.** 2008;21(3):93-111.

TAYLOR WR. Hypertensive vascular disease and inflammation
mechanical and humoral mechanisms. ***Curr Hypertens Rep.*** 1999; 1: 96-
101.

TELL GS et al. Correlates of blood pressure in community-dwelling older adults:
The Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group.
Hypertension 1994 ; 23 (1) : 59-67

THUBRIKAR MJ, ROBICSEK F. Pressure-induced arterial wall stress and
Atherosclerosis. ***Ann Thorac Surg.*** 1995; 59:1594-603.

TOIKKA JO, NIEMI P, AHOTUPA M, NIINIKOSKI H, VIKARI JS,
ROENNEMAA T, RAITAKARI OT. Large-artery elastic properties in young men:
relationships to serum lipoproteins and oxidized low-density lipoproteins.
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1999;19:436-441.

TOUBOUL PJ, HENNERICI MG, MEAIRS S, ADAMS H, AMARENCO P,
BORNSTEIN N et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus
(2004-2006). Na update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th
Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences,
Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. ***Cerebrovasc Dis.***
2007;23(1):75-80.

TRAUB O, BERK BC. Laminar Shear Stress : mechanisms by which endothelial
cells transduce an atheroprotective force. ***Arterioscl Thromb Vasc Biol.***

1998;18:677-685.

TSIVGOULIS G, BOGIATZI C, HELIOPOULOS I. Low ankle-brachial index predicts early risk of recurrent stroke in patients with acute cerebral ischemia.

Atherosclerosis 2012;220:407e12.

TUNSTALL-PEDOE H, KUUSLASMAA K, MAHONEN M, TOLONEN H, RUOKOKOSKI E, AMOUYEL P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. ***Lancet***. 1999, 353: 1547-1557.

VANDERLAAN PA, REARDON CA, GETZ GS. Site specificity of atherosclerosis site –selective responses to atherosclerotic modulators. ***Arterioscler Thromb Vasc Biol***. 2004, 24: 12-22.

WENDELHAG I, WIKLUND O, WIKSTRAND J. Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence. ***Arterioscler Thromb*** 1993;13:1404e11.

WILSON PWF et al. Twelve-year incidence of coronary heart disease in middle-aged adults during the era of hypertensive therapy: The Framingham Offspring Study. ***Am J Med*** 90:11-16, 1991.

WILSON PWF et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure and cigarette smoking on carotid stenosis . **N Engl J Med** 1997; 337 (8): 516-22

WILLIAMS B. The year in hypertension. **JACC**. 2010;55(1):66-73.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html **WHO**; 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. Geneva: **WHO**; 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION

<http://www.who.int/mediacentre/releases/2003/pr27/en>. Acesso em: 01 out. 2006 **WHO** 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION.. Obesity: preventing and managing the global epidemic. **WHO/NUT/NCD** 98.1. Genebra, jun 1997.

YUN JK, ANDERSON JM, ZIATS NP. Cyclic-strain-induced endothelial cell expression of adhesion molecules and their roles in monocyte-endothelial interaction. **J Biomed Mater Res**. 1999; 44:87-97.

ZHENG ZJ, SHARRETT AR, CHAMBLESS LE, ROSAMOND WD,
NIETO FJ, SHEPS DS, DOBS A, EVANS GW, HEISS G. Association of
Ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and
preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the atherosclerosis Risk in
Communities (ARIC) Study. ***Atherosclerosis***. 1997;131:115-125

**Demais manuscritos publicados como primeiro autor e em co-autoria
durante período da Pós-graduação**

1) Leg blood pressure measured in orthostatic posture is associated with left ventricular mass in normotensive subjects. GEMIGNANI T, MATOS SOUZA JR, FRANCHINI KG, NADRUZ W Jr. Am J Hypertens. 2012;25(10):1083-7

2) Impact of leg blood pressure and body posture changes on aortic root diameter. GEMIGNANI T, MATOS SOUZA JR, FRANCHINI KG, NADRUZ W Jr Int J Cardiol. 2012;158(1):131-2.

3). Carotid intima-media thickness is increased in patients with spinal cord injury independent of traditional cardiovascular risk factors. MATOS-SOUZA JR, PITHON KR, OZAHATA TM, GEMIGNANI T, CLIQUET A JR, NADRUZ W JR Atherosclerosis. 2009;202(1):29-31.

4) Quality of life, dyspnea and ventricular function in patients with hypertension. PALHARES LC, GALLANI MC, GEMIGNANI T, MATOS SOUZA, UBAID-G S, MORENO H Jr, JR, MORENO H FRANCHINI KG, NADRUZ W Jr, RODRIGUES RC. J Adv Nurs. 2010;66(10):2287-96