

TIAGO GEMIGNANI

**INFLUÊNCIA DAS VARIAÇÕES POSTURAS
SOBRE AS FORÇAS HEMODINÂMICAS E A
SUA CORRELAÇÃO COM A ESPESSURA
ÍNTIMA-MÉDIA DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS E
POPLÍTEAS**

**CAMPINAS
2008**

TIAGO GEMIGNANI

**INFLUÊNCIA DAS VARIAÇÕES POSTURAIS
SOBRE AS FORÇAS HEMODINÂMICAS E A
SUA CORRELAÇÃO COM A ESPESSURA
ÍNTIMA-MÉDIA DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS E
POPLÍTEAS**

Dissertação apresentada à Universidade
Estadual de Campinas – UNICAMP-para
obtenção do título de Mestre em Medicina,
área de concentração: Clínica Médica.

Orientador : Prof. Dr. Wilson Nadruz Junior

**CAMPINAS
2008**

UNIDADE BC
Nº CHAMADA: T/UNICAMP G284i
V. EX.
TOMBO BOCL 79177
PROC 16P-129-08
C D 2
PREÇO 11,00
DATA 30-10-08
BIB-ID 447580

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

G284i

Gemignani, Tiago

Influência das variações posturais sobre as forças hemodinâmicas e a sua correlação com a espessura íntima-média das artérias carótidas e artérias poplíteas / Tiago Geminagni. Campinas, SP : [s.n.], 2008.

Orientador : Wilson Nadruz Junior

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Artéria carótida. 2. Artéria poplítea. 3. Espessura média - íntima. I. Nadruz Junior, Wilson. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês : Postural changes, hemodynamics forces and correlation with intima-media thickness of carotid and popliteal arteries

Keywords: • Carotid artery
• Popliteal artery
• IMT

Titulação: Mestre em Clínica Médica
Área de concentração: Clínica Médica

Banca examinadora:

Prof. Dr. Wilson Nadruz Junior
Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Junior
Prof. Dr. Fábio Husmean Menezes

Data da defesa: 14 - 08 - 2008

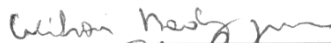
Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Tiago Gemignani

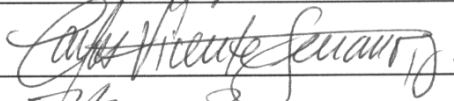
Orientador: Prof. Dr. Wilson Nadruz Junior

Membros:

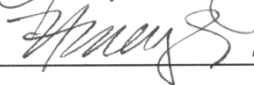
1. Prof. Dr. Wilson Nadruz Junior



2. Prof. Dr. Carlos Vicente Serrano Júnior



3. Prof. Dr. Fabio Husemann Menezes



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

Data: 14/08/2008

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Tereza e Flávio, que sempre estiveram ao meu lado e que sempre foram e serão minha fonte de força e inspiração.

Aos meus irmãos Daniel e Karina, pelo carinho e amor irrestrito.

AGRADECIMENTOS

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

Ao meu orientador, Prof. Dr. Wilson Nadruz Junior, grande amigo, que esteve ao meu lado do início ao fim, sempre disposto a ajudar e fornecer orientações valiosas.

Ao Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho, grande mestre e amigo, que sempre me apoiou, ensinou e incentivou desde o início da minha trajetória pela Cardiologia.

Aos professores Dr. Luiz Antonio Kannebley Bittencourt e Dr. Fábio Hüsemann Menezes, pelos comentários e sugestões na aula de qualificação.

Aos amigos sempre presentes com palavras incentivadoras para este projeto.

Ao amigo, Dr. José Roberto Matos Souza, pelas importantes dicas e ajuda durante a realização do trabalho.

Ao Prof. Dr. Kleber Gomes Franchini, pelo contínuo incentivo à realização de projetos de Pós-Graduação durante o meu período de Residência Médica.

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

À FAPESP, que financiou a aquisição do aparelho de ultra-som utilizado em nosso protocolo.

“Nada posso lhe oferecer que não exista em você mesmo. Não posso abrir-lhe outro mundo além daquele que há em sua própria alma. Nada posso lhe dar, a não ser a oportunidade, o impulso, a chave. Eu o ajudarei a tornar visível seu próprio mundo e isto é tudo”

(Hermann Hesse)

SUMÁRIO

	<i>Pág.</i>
RESUMO	xi
ABSTRACT	xiii
1. INTRODUÇÃO	15
1.1. Forças hemodinâmicas e aterosclerose	17
1.2. Doença arterial periférica	23
2. OBJETIVOS	28
3. SUJEITOS E MÉTODOS	30
3.1. Sujeitos	31
3.2. Medida da Pressão Arterial	32
3.3. Exame ultrassonográfico vascular	35
3.4. Cálculos das forças hemodinâmicas	38
3.5. Parâmetros clínicos e laboratoriais	39
3.6. Análise estatística	39
4. RESULTADOS	40
5. DISCUSSÃO	49
6. CONCLUSÃO	58
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
8. ANEXO 1	77
9. ANEXO 2	97

LISTA DE ABREVIATURAS

CWT	Circumferential Wall Tension
ECG	Eletrocardiograma
ECM	Estresse Circunferencial Vascular Médio
ECS	Estresse Circunferencial Vascular Sistólico
EIM	Espessura Íntima-Média Vascular
HDL	Lipoproteína de alta densidade do colesterol
IMC	Índice de Massa Corpórea
ICAM	Molécula de Adesão vascular
IMT	Intima-Media Thickness
ITB	Índice Tornozelo-Braquial
LDL	Lipoproteína de baixa densidade do colesterol
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
TCM	Tensão Circunferencial Vascular Média
TCS	Tensão Circunferencial Vascular Sistólica
VCAM	Molécula de Adesão vascular

LISTA DE TABELAS

	<i>Pág.</i>
Tabela 1. Parâmetros clínicos e laboratoriais	41
Tabela 2. Parâmetros vasculares	42
Tabela 3. Parâmetros hemodinâmicos	43
Tabela 4. Correlação univariada entre variáveis clínicas / laboratoriais e espessura íntima-média	44
Tabela 5. Correlação parcial entre EIM e pressão arterial / deformidade arterial local	45
Tabela 6. Correlação parcial entre EIM e tensão circunferencial local	46
Tabela 7. Análise multivariada da EIM carotídea	47
Tabela 8. Análise multivariada da EIM poplítea	48

LISTA DE FIGURAS

	<i>Pág.</i>
Figura 1. Ativação de fenótipo pró-aterogênico em células vasculares e inflamatórias induzida por estiramento mecânico	21
Figura 2. Mensuração da pressão arterial em posição supina	33
Figura 3. Mensuração da pressão arterial em posição ortostática	34
Figura 4. Avaliação ultra-sonográfica da artéria carótida comum	36
Figura 5. Avaliação ultra-sonográfica da artéria poplítea.....	37

RESUMO

A aterosclerose de artérias periféricas tipicamente afeta vasos dos membros inferiores, sugerindo que estímulos locais tenham função importante neste processo. O presente estudo avaliou os efeitos das mudanças posturais na tensão circunferencial das artérias poplítea e carótida e investigou a correlação entre a tensão circunferencial vascular local e a espessura íntima-média destas artérias. Cento e dezessete indivíduos não diabéticos, não hipertensos, não fumantes foram avaliados (48 homens e 69 mulheres). A pressão arterial foi mensurada em braço e panturrilha dos pacientes, nas posições supina e ortostática. Análise com Eco-Doppler foi realizada em artérias carótida comum e poplítea após medida de pressão arterial. A tensão circunferencial foi calculada de acordo com a Lei de Laplace. Foi encontrado que a mudança da posição supina para a ortostática aumentou a tensão circunferencial poplítea, mas não em artérias carótidas. Análises de correlação parcial, ajustadas por idade e índice de massa corpórea, revelaram que os valores de tensão circunferencial média obtidos em posição supina e ortostática exibiram correlação similar com a espessura íntima-média carotídea, enquanto que a tensão circunferencial sistólica ortostática revelou correlação mais forte com a espessura íntima-média poplítea, que a tensão circunferencial obtida em posição supina. Estes resultados foram confirmados após análise de regressão múltipla incluindo idade, sexo, índice de massa corpórea e níveis de lípidos e glicemia como variáveis independentes. Em conclusão, a tensão circunferencial ortostática foi melhor preditor hemodinâmico da espessura íntima-média poplítea do que a tensão circunferencial supina. Estes dados sugerem que a posição ereta seja um fator de risco potencial para aterosclerose poplítea devido ao aumento da sobrecarga hemodinâmica local.

ABSTRACT

Atherosclerosis of peripheral arteries typically affects vessels of the lower limbs, suggesting that local hemodynamic stimuli play a role in this process. The present study evaluated the effects of body posture changes on carotid and popliteal circumferential wall tension (CWT) and investigated the relationship between local CWT and intima-media thickness (IMT) of these arteries. One hundred seventeen nondiabetic, nonhypertensive, nonsmoker subjects (48 men and 69 women) were evaluated. Blood pressure was measured in the arm and calf of subjects in supine and orthostatic positions. Echo-Doppler analysis evaluated the common carotid and popliteal arteries after blood pressure measurements. CWT was calculated according to Laplace's law. Changing from supine to orthostatic posture increased CWT in popliteal but not in carotid arteries. Partial correlation analysis controlled for age and body mass index revealed that supine and orthostatic CWT exhibited comparable correlation coefficients with carotid IMT, while orthostatic CWT displayed a stronger relationship with popliteal IMT than supine CWT. These results were further confirmed by multiple linear regression analysis including age, sex, body mass index, lipid fractions and glucose as independent variables. Orthostatic CWT is a better hemodynamic predictor of popliteal IMT in comparison to supine CWT. These data suggest that orthostatic posture may be a potential risk factor for popliteal atherosclerosis by increasing local hemodynamic burden.

1. INTRODUÇÃO

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 (TUNSTALL-PEDOE *et al*, 1999). No início do século 20, as doenças cardiovasculares eram responsáveis por menos de 10 por cento dos óbitos nos países desenvolvidos. Ao final do mesmo século já eram responsáveis por quase 50 por cento das mortes nos países desenvolvidos e 25 por cento das mortes nos países em desenvolvimento (FUCHS, 1974; DETSKY *et al*, 1990). Segundo projeções da Organização Mundial de Saúde, a doença arterial coronária e os acidentes vasculares cerebrais ocuparão, respectivamente, a primeira e a quarta posições mundiais com causa de incapacidade, demonstrando o profundo impacto sócio-econômico da aterosclerose sobre a população (MURRAY *et al*, 1997).

A aterosclerose é uma doença sistêmica causada ou favorecida por fatores de risco cardiovasculares, como Hipertensão Arterial Sistêmica, Dislipidemia, Diabetes Mellitus e Tabagismo (FOX *et al*, 1982, EBRAHIM *et al*, 1999, JENSEN-URSTAD *et al*, 1999 e ALBERTI *et al*, 2006). Sabe-se também que a aterosclerose é uma doença de natureza inflamatória que ocorre em consequência do acúmulo de lipoproteínas plasmáticas na camada íntima dos vasos arteriais (LIBBY, 2002). De fato, mecanismos inflamatórios estão presentes em todos os estágios da formação da placa aterosclerótica, desde a estria gordurosa até em lesões ateromatosas avançadas que evoluem com ruptura e trombose (ROSS *et al*, 1999).

Todavia, 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 (GIMBRONE *et al*, 1997, FRANGOS *et al*, 1999). Ao contrário, ocorrem em locais cuja circulação sanguínea apresenta alterações hemodinâmicas, como 1) aumento do

estiramento mecânico ou da tensão circunferencial, que provoca a distensão radial da parede do vaso 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) .

1.1. FORÇAS HEMODINÂMICAS E ATEROSCLEROSE

O “shear stress” é a força friccional causada pelo fluxo laminar de sangue que atua tangencialmente ao endotélio vascular e pode ser calculado pela seguinte fórmula (CARALLO et al, 1999 e JIANG et al, 2000):

$$\textbf{\underline{Shear Stress}} = \textbf{Viscosidade Sanguínea} \times \textbf{Velocidade Sanguínea} / \textbf{Diâmetro Vascular}$$

Estudos prévios demonstraram que a diminuição do “shear stress” se correlaciona com o aumento da expressão de marcadores pró-aterogênicos em células endoteliais *in vitro*. Além disso, estudos em modelos animais revelaram uma correlação inversa entre o “shear stress” e o desenvolvimento de doença aterosclerótica (TRAUB et al, 1998; 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 carótida, assim como entre o “shear stress” e o número de placas ateroscleróticas nesta artéria (GNASSO et al,1997; CARALLO et al, 1999) De maneira geral, esses dados indicam que áreas de fluxo sanguíneo turbulento estão predispostas à aterogênese, enquanto que locais submetidos a fluxo mais laminar encontram-se menos propensos a esse 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 médica (TRAUB et al, 1998; MALEK et al, 1999, JIANG et al, 1999 e CARALLO et al, 2006), diversas evidências apontam para uma participação essencial da tensão circunferencial nesse processo. Nesse 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 da 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 menos expostos à distensão vascular (THUBRIKAR et al, 1995; GE et al, 1999). Além disso, o estresse mecânico parece ser o principal estímulo contributivo para a aterogênese em portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica (TAYLOR et al, 1999).

De maneira geral, a tensão circunferencial é avaliada de acordo com a Lei de Laplace (MASAWA et al, 1994; CARALLO et al, 1999; JIANG et al, 2000 e AURIGEMMA et al, 2002):

$$\textbf{Tensão Circunferencial} = \textbf{Pressão Arterial} \times \textbf{Diâmetro Vascular} / 2$$

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, exclusivamente, predispor à aterosclerose

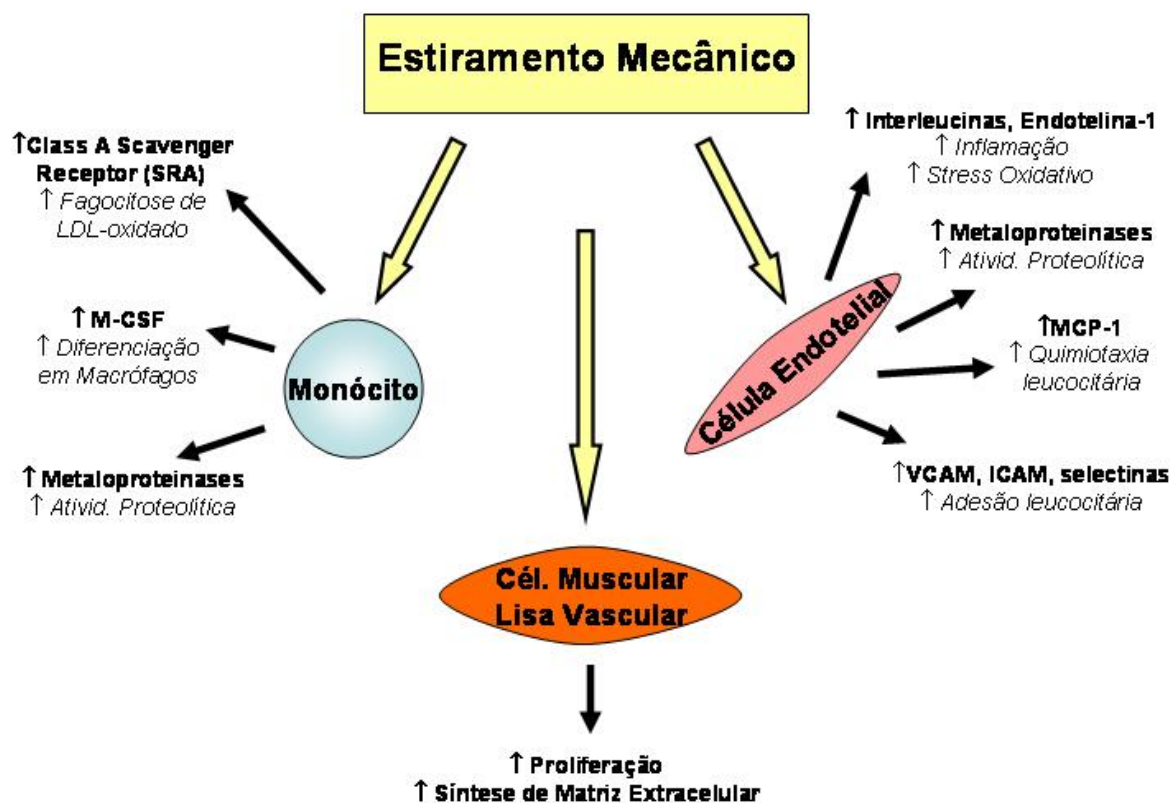
(THUBRIKAR et al, 1995). Em seres humanos, entretanto, a determinação da contribuição de cada uma destas forças para a aterogênese não é possível, pois as áreas vasculares de fluxo turbulento se acompanham tipicamente de aumento na tensão circunferencial local e vice-versa (CARALLO et al, 1999). Este 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.

Estudos eco-Dopplercardiográficos recentes demonstraram uma correlação direta e significativa entre a tensão circunferencial na parede vascular e a espessura íntima-média de artérias carótidas em seres humanos (JIANG et al, 2000 e CARALLO et al, 1999). Estes estudos foram de grande relevância para esta área do conhecimento, pois foram os primeiros estudos a mensurar a relação entre a tensão circunferencial local e aterosclerose em seres humanos *in vivo*. É importante comentar, contudo, que a distensão pulsátil e repetitiva na parede vascular não só se acompanha de aumento na tensão circunferencial vascular como também promove uma deformidade cíclica na parede arterial, conhecida como Deformidade Arterial. Esta força hemodinâmica parece estar mais correlacionada à pressão de pulso (SAFAR et al, 2003) e é calculada pela fórmula abaixo (BELLA et al, 1999; JIANG et al, 2000):

**Deformidade Circunferencial Vascular = (Diâmetro Sistólico - Diâmetro Diastólico) /
Diâmetro Diastólico**

Estudos experimentais prévios sugeriram que a Deformidade Arterial também pode ser um determinante local de aterosclerose, independente da tensão circunferencial (THUBRIKAR et al, 1995; TROPEA et al, 2000). Thubrikar e colaboradores, ao utilizar um modelo de coarctação da aorta em coelhos, demonstraram que o segmento de aorta proximal à coarctação apresenta intensa aterosclerose (THUBRIKAR et al, 1995). Entretanto, ao impedirem a distensão vascular deste segmento aórtico com uma prótese de *dacron*, que envolvia a artéria sem estenosá-la, observaram redução significativa do processo aterosclerótico. Embora esses dados apontem para um papel fundamental da deformidade arterial na aterogênese, essa hipótese não foi reproduzida em estudos com seres humanos. Nesse contexto, Jiang e colaboradores mostraram que a tensão circunferencial, mas não a deformidade arterial, se correlacionou com a espessura íntima-média de artérias carótidas (JIANG et al, 2000).

Nos últimos anos, diversos estudos investigaram como o estiramento mecânico pode levar ao desenvolvimento de aterosclerose. É válido ressaltar que boa parte deste conhecimento tem sido resultante de estudos *in vitro*, os quais avaliaram o efeito da expansão bidimensional de células vasculares cultivadas em uma membrana elástica, ou de estudos com modelos animais (AWOLESI et al, 1995, VANDERLAAN et al, 2004, LEHOUX et al, 2006 e PRADO et al, 2006). De maneira geral, tem-se demonstrado que o estiramento mecânico estimula diretamente as células vasculares a desenvolver um fenótipo pró-aterogênico (Figura 1).



MCP-1(Monocyte Chemotractant Protein-1) ;VCAM/ICAM (Moléculas de adesão Vascular); LDL (Low density Lipoprotein)

Figura 1. Ativação de fenótipo pró-aterogênico em células vasculares e inflamatórias induzida por estiramento mecânico.

Neste sentido, células endoteliais estiradas *in vitro* produzem moléculas de adesão (VCAM, ICAM e selectinas), as quais são proteínas fundamentais para a adesão e migração subendotelial dos leucócitos, sendo um pré-requisito para a progressão das placas ateroscleróticas (YUN et al, 1999; CHELLO et al, 2003). Por outro lado, o estiramento em célula endotelial pode contribuir para a aterogênese por promover a produção de interleucinas, *Monocyte Chemotractant Protein-1* (MCP-1), substâncias vasoativas, radicais

livres de oxigênio e metaloproteinases (OKADA et al, 1998; VON OFFENBERG SWEENEY et al, 2004).

Além das células endoteliais, outras células que participam da aterogênese também são responsivas ao estímulo mecânico. Por exemplo, células musculares lisas vasculares hipertrofiam-se e secretam componentes da matriz extracelular quando submetidas a estiramento (XU, 2000), enquanto que monócitos estirados tendem a se diferenciar em macrófagos e passam a secretar diversas citocinas pró-inflamatórias (OKADA et al, 1998). Assim, fica claro que as células envolvidas na aterosclerose, vasculares ou não, podem ter sua função e estrutura moduladas pelo estiramento mecânico.

Inúmeros mecanismos celulares têm sido implicados na transformação do estímulo ou estresse mecânico em sinal bioquímico celular. Esses incluem a ativação de proteínas de membrana conectadas ao citoesqueleto localizadas no complexo de adesão focal, nas junções intercelulares e na membrana nuclear, como também em microdomínios lipídeos conhecidos como cavéolas (DAVIES, 1995). Entretanto, várias evidências indicam que a ativação dos componentes do complexo de adesão focal é um dos principais mecanismos envolvidos na mecanotransdução em diversas células e tecidos (LI et al, 2002). Nesse complexo, as integrinas (heterodímeros trans-membrana) funcionam como receptores de proteínas da matriz extracelular e, ao mesmo tempo, agregam proteínas do citoesqueleto e moléculas sinalizadoras dispersas no citosol, como a Quinase de Adesão Focal, a p60-Src e a paxilina (YAMADA et al, 1995; SCHLAEPFER et al, 1999; FRANCHINI et al, 2000). O complexo protéico resultante poderia ser suficiente para promover a transdução do estímulo tensional em evento bioquímico responsável pelo desenvolvimento do fenótipo pró-aterogênico em resposta ao estímulo mecânico, fornecendo um elo molecular entre a tensão circunferencial e a aterosclerose.

1.2. DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

Além da doença arterial coronária e da doença cérebro-vascular, sabe-se que a aterosclerose se manifesta através da doença arterial periférica (ABOYANS et al, 2007). A prevalência de doença arterial periférica depende da população estudada, do método diagnóstico utilizado e da inclusão de seus sintomas associados. A maioria dos estudos epidemiológicos tem utilizado uma medida não invasiva para o diagnóstico de doença arterial periférica, o índice tornozelo/braquial (ITB). Em estudos realizados com grandes populações de centros nos Estados Unidos, Europa e Oriente Médio, a prevalência de doença arterial periférica, baseada em valores anormais de ITB, situou-se entre 4,6% a 19,1% (CRIQUI et al, 1985; GOFIN et al, 1987; FOWKES et al, 1991; NEWMAN et al, 1993; MEIJER et al, 1998; HOOI et al, 1998; FABSITZ et al, 1999).

Em uma população participante de um protocolo clínico de investigação de lípidos, a doença arterial periférica 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). Assim, estima-se que cerca de 8 milhões indivíduos nos EUA tenham doença arterial periférica (WAYNE et al, 2008). Acomete de 12 a 20% dos americanos com mais de 65 anos; sendo que a incidência de doença arterial periférica aumenta com a idade e acomete mais indivíduos da raça negra (ALLISON et al, 2007).

Atualmente, somente 25% dos americanos estão sob tratamento adequado. Isso ocorre devido à sintomatologia frustra, pois somente 10% dos indivíduos têm sintoma de

claudicação, contra 40% de indivíduos assintomáticos e 50% com sintomatologia atípica (CRIQUI et al, 1985 e HIRSCH et al, 2001).

A doença arterial periférica sintomática, ou seja, aquela na qual o paciente apresenta claudicação intermitente, tem sua prevalência estimada de acordo com a população estudada. Aproximadamente 1% dos americanos com menos de 50 anos têm claudicação intermitente; incidência que sobe para mais de 5% em americanos com mais de 80 anos (HIRSCH et al, 2006). No Whitehall Study, aproximadamente 1% dos 18388 homens estudados, com idade entre 40 e 64 anos, apresentavam claudicação intermitente (SMITH et al, 1990), enquanto que em outros estudos houve uma variação na prevalência desse sintoma entre 1,6% a 4,5% dos indivíduos estudados (CRIQUI et al, 1985; FOWKES et al, 1991; MEIJER et al, 1998; HOOI et al, 1998; STOFFERS et al, 1996; BOWLIN et al 1994; BAINTON et al, 1994). Em relação à isquemia grave nos membros existem menos informações disponíveis. A Surgery Society of Great Britain estimou a incidência de isquemia grave dos membros em 400 casos por milhão por ano, na Inglaterra e Irlanda (EBSKOV et al, 1994). Na Dinamarca, aproximadamente 250 casos por milhão por ano foram submetidos à amputação por isquemia grave dos membros (EBSKOV et al, 1994). Deste modo, a literatura médica tem demonstrado que a doença arterial periférica de etiologia aterosclerótica pode ser bastante impactante do ponto de vista populacional.

Sabe-se que, em seres humanos, a doença arterial periférica se desenvolve mais intensamente em artérias dos membros inferiores do que em 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, diversas evidências na literatura médica têm demonstrado que as artérias dos membros inferiores

estão submetidas a maior carga hemodinâmica que as dos membros superiores, o que poderia contribuir para justificar o maior desenvolvimento de aterosclerose em artérias daqueles membros em comparação com as dos superiores.

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). Este fenômeno já foi extensamente estudado na literatura médica e é o principal responsável para que o ITB (o qual afere a relação entre a pressão arterial sistólica dos membros inferiores em relação ao dos membros superiores) seja considerado normal entre 0,9 e 1,2 (SPACIL et al, 2002; CARUANA et al, 2005).

Estudos prévios demonstraram que a posição ortostática se acompanha de acentuado aumento da pressão arterial em membros inferiores (EIKEN et al, 2004). Dois mecanismos são fundamentais para que ocorra esse fenômeno: o aumento da pressão hidrostática, consequente à distância desses 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 pelo decúbito ortostático. 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.

Vários estudos, 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 $< 0,9$ (SPACIL et al, 2002; CARUANA et al, 2005). Então, pode-se deduzir que a diminuição da pressão arterial nos membros inferiores já demonstra uma obstrução arterial significativa nestes membros, capaz de promover uma obstrução ao fluxo e conseqüente menor pressão gerada. Por outro lado, índices $> 1,5$ também têm sido considerados anormais, pois se referem às artérias muito pouco complacentes e calcificadas, usualmente encontradas em pacientes diabéticos, renais crônicos e idosos. Na realidade, esse 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 em artérias dos membros inferiores não apresenta alterações significativas no ITB (ZHENG et al, 1997). Nesses indivíduos, o desenvolvimento de aterosclerose é melhor avaliado pela medida da espessura íntima-média (EIM) nas artérias dos membros inferiores, metodologia esta que tem bom poder preditivo para avaliação de risco de doença arterial periférica sintomática (CHENG et al, 2002).

Sob essa perspectiva, nos indivíduos sem alteração no ITB, diversas questões, relacionadas à influência das variações posturais sobre as forças hemodinâmicas e a sua correlação com a aterogênese em membros inferiores, encontram-se sem respostas, como por exemplo: Há uma correlação entre o grau de aterosclerose nas artérias dos membros inferiores e a intensidade das forças hemodinâmicas que atuam nestes membros? Qual a influencia das mudanças posturais nestes eventos?

De maneira geral, as respostas quanto a estes questionamentos podem trazer informações relevantes quanto à fisiopatologia da aterosclerose nas artérias periféricas, com aplicabilidade clínica potencial na determinação de risco para aterogênese em artérias nos membros inferiores.

2. OBJETIVOS

Os objetivos do presente trabalho foram :

- 1) Quantificar as forças hemodinâmicas (Pressão Arterial, Tensão Circunferencial e Deformidade Arterial) em artérias carótidas e poplíteas;
- 2) Investigar o impacto da variação postural (Supina e Ortostática) sobre as forças hemodinâmicas;
- 3) Quantificar a Espessura Íntima-Média nas artérias carótidas e poplíteas;
- 4) Avaliar as correlações entre Espessura Íntima-Média e forças hemodinâmicas vasculares.

3. SUJEITOS E MÉTODOS

3.1. SUJEITOS

Foram incluídos neste estudo 117 indivíduos (48 homens e 69 mulheres) com idade entre 20 e 75 anos, recrutados de janeiro de 2006 a janeiro de 2008 nos ambulatórios de Cardiologia Molecular do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e do CECOM-UNICAMP.

Todos os participantes eram não fumantes, não diabéticos (glicemia de jejum < 126 mg/dL (*American Diabetes Association*, 2004), não hipertensos (PA < 140 x 90 mmHg (*VII JNC*, 2003) com níveis de colesterol-LDL < 130mg/dL e triglicérides < 150 mg/Dl (*National Cholesterol Education Program*, 2001) e não usavam nenhuma medicação. 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) Insuficiência cardíaca congestiva
- b) Gravidez
- c) Doença valvar
- d) História infarto agudo do miocárdio
- e) Fibrilação atrial
- f) História de cânceres
- g) Hipertensão arterial
- h) Diabetes mellitus
- i) Tabagismo

- j) Insuficiência renal crônica ou aguda
- k) História de doença inflamatória crônica ou aguda
- l) Presença de doença arterial periférica (ITB > 1,2 e < 0,9)

3.2. MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL

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

A medida de pressão arterial foi considerada como a média de três aferições, com intervalos de 2 minutos entre elas. Inicialmente, as medidas foram feitas concomitantemente em membro superior esquerdo (braço esquerdo) e membro inferior esquerdo (perna esquerda, mais especificamente na panturrilha esquerda) com o paciente em posição supina (deitado) havia 10 minutos (Figura 2). Então, a pressão arterial foi mensurada concomitantemente nos mesmos membros, com o paciente em posição ortostática (em pé) havia 10 minutos (Figura 3). 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 direita durante a medida da pressão arterial.



Figura 2. *Mensuração da pressão arterial em posição supina*



Figura 3. *Mensuração da pressão arterial em posição ortostática*

A medida da Pressão Arterial Média (PAM) foi feita pela fórmula:

$$\text{PAM} = [\text{Pressão Arterial Sistólica (PAS)} + 2 \times \text{Pressão Arterial Diastólica (PAD)}] / 3.$$

3.3. EXAME ULTRASSONOGRÁFICO VASCULAR

As artérias 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 12 MHz, conforme descrito previamente em outros estudos (CARALLO et al, 1999; JIANG et al, 1999; JIANG et al, 2000). 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 ECG e a medida da EIM foi realizada utilizando-se um detector automático de borda (*Vivid 3 Pro IMT software analyzer*) (MATOS-SOUZA et al, 2008). Todas as aferições vasculares foram executadas pelo mesmo investigador.

As medidas da EIM e do diâmetro vascular foram feitas na artéria carótida comum esquerda a 1 cm proximal da região do bulbo carotídeo (TOUBOUL et al, 2007), enquanto que os parâmetros da artéria poplítea esquerda foram avaliados a 1 cm distal da artéria genicular média esquerda. Não foram encontrados pacientes com placas ateroscleróticas (EIM > 1,5 mm) no local de mensuração da EIM e do diâmetro vascular.

O diâmetro sistólico vascular foi medido no pico sistólico (concordante com a onda R do ECG) e o diâmetro diastólico foi medido na diástole final (concordante com a onda T do ECG), 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.



Figura 4. Avaliação ultra-sonográfica da artéria carótida comum



Figura 5. Avaliação ultra-sonográfica da artéria poplítea

3.4. CÁLCULOS DAS FORÇAS HEMODINÂMICAS

A Tensão Circunferencial Sistólica (TCS) e a Tensão Circunferencial Média (TCM) foram obtidas de acordo com a Lei de Laplace, conforme estudos prévios (CARALLO et al, 1999; JIANG et al, 2000):

$$\text{TCS (dynas/cm)} = (\text{PAS} \times \text{diâmetro sistólico})/2$$

$$\text{TCM (dynas/cm)} = (\text{PAM} \times \text{diâmetro diastólico})/2$$

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

O Estresse Circunferencial Sistólico (ECS) e o Estresse Circunferencial Médio (ECM) foram calculados conforme estudos prévios (MASAWA et al, 1994 e JIANG et al, 2000) :

$$\text{ECS (dynas/cm}^2\text{)} = \text{TCS/EIM}$$

$$\text{ECM (dynas/cm}^2\text{)} = \text{TCM/EIM}$$

A Deformidade Arterial foi calculada de acordo a seguinte fórmula (BELLA et al, 1999 e JIANG et al, 2000):

$$\text{Deformidade Arterial} = (\text{Diâmetro Sistólico} - \text{Diâmetro Diastólico}) / \text{Diâmetro Diastólico} (\%)$$

O Teste de Reprodutibilidade das medidas foi realizado em 10 pacientes semanalmente por 4 semanas. O coeficiente de variação médio foi de 1% e 2% para diâmetro sistólico e diâmetro diastólico, respectivamente; 6% e 5% para PAS e PAD, respectivamente; 2% e 1% para TCS e TCM, respectivamente; 1% e 2% para ECS e ECM,

respectivamente e 3% e 2% para EIM das artérias carótidas e artérias poplíteas, respectivamente.

3.5. 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.

3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os valores descritivos estão apresentados como média $\pm$ erro padrão. As diferenças entre as medidas de EIM carotídea e poplítea foram avaliadas por *teste t* não pareado, enquanto que as diferenças envolvendo as variáveis hemodinâmicas assim como os outros parâmetros vasculares foram avaliadas por análise de variância de 1-via seguida por teste *post-hoc* de Tukey. Análises de correlação univariada (métodos de Pearson ou Spearman) foram utilizadas para determinar correlações entre as características clínicas/laboratoriais e as medidas de EIM. Análises de correlação parcial, ajustadas por possíveis variáveis confundidoras, avaliaram a relação entre as medidas de EIM e as forças hemodinâmicas. Análises de regressão múltipla linear foram utilizadas para determinar as variáveis independentes associadas às medidas de EIM. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

4. RESULTADOS

A Tabela 1 demonstra os parâmetros clínicos e laboratoriais dos indivíduos incluídos no estudo. De maneira geral, a população estudada apresentava parâmetros metabólicos de baixo risco cardiovascular e era predominantemente jovem (idade $\approx$ 33 anos).

Tabela 1. Parâmetros clínicos e laboratoriais.

Variáveis	n=117
Homens, n (%)	48 (41)
Idade, anos	32,7 $\pm$ 1,1
Altura, m	1,67 $\pm$ 0,01
Peso, kg	69,4 $\pm$ 1,3
Índice de Massa Corpórea, kg/m ²	24,6 $\pm$ 0,4
Colesterol Total, mg/dL	183,5 $\pm$ 1,9
Colesterol-LDL, mg/dL	107,3 $\pm$ 1,6
Colesterol-HDL, mg/dL	53,2 $\pm$ 0,8
Triglicérides, mg/dL	138,0 $\pm$ 3,1
Glicemia, mg/dL	85,3 $\pm$ 0,4

As características vasculares dos indivíduos estudados estão apresentadas na Tabela 2. O valor médio da EIM das artérias poplíteas foi significativamente maior que aquele obtido das artérias carótidas. Por outro lado, as artérias poplíteas apresentaram menor diâmetro luminal em comparação às artérias carótidas tanto em posição supina quanto ortostática.

Tabela 2. Parâmetros vasculares.

Variáveis	Carótida	Carótida	Poplítea	Poplítea
	Supina	Ortostática	Supina	Ortostática
EIM, mm	0,55±0,01	—	0,76±0,01*	—
Diâmetro sistólico, mm	6,4±0,1	6,6±0,1	5,8±0,1* [†]	5,6±0,1* [†]
Diâmetro diastólico, mm	5,8±0,1	6,0±0,1	5,2±0,1* [†]	5,0±0,1* [†]

EIM – Espessura Íntima-Média; * p<0,05 em relação a Carótida Supina; [†] p<0,05 em relação a Carótida Ortostática;

As características hemodinâmicas dos indivíduos estão apresentadas na Tabela 3. A PAS e a pressão de pulso aferidas na artéria poplítea em posição supina foram significativamente maiores que aquelas aferidas na artéria carótida na mesma posição, confirmando dados prévios de que estas pressões se elevam na periferia do sistema circulatório como consequência de ressonância da onda de pressão (SAFAR et al, 2003 e CARUANA et al, 2005). Quando os indivíduos ficaram em posição ortostática, houve um aumento marcante da PAS, PAD, PAM e pressão de pulso aferidas na artéria poplítea, mas não na artéria carótida. Em concordância com estes achados, a TCS e a TCM aumentaram significativamente no território poplíteo quando os indivíduos assumiram a postura ereta, o que não foi observado no território carotídeo. Não obstante, o ECS e o ECM aferidos na artéria carótida foram maiores que aqueles medidos na artéria poplítea tanto na postura supina quanto ortostática. Por fim, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas medidas de Deformidade Arterial entre os territórios vasculares estudados.

Tabela 3. Parâmetros hemodinâmicos.

Variáveis	Carótida	Carótida	Poplítea	Poplítea
	Supina	Ortostática	Supina	Ortostática
PAS, mmHg	124,5±1,0	127,1±1,0	131,7±1,2*	186,8±2,0* ^{†‡}
PAD, mmHg	77,9±0,7	80,2±0,6	75,9±0,7 [†]	106,9±1,3* ^{†‡}
PAM, mmHg	93,4±0,7	95,8±0,7	94,5±0,7	133,5±1,4* ^{†‡}
Pressão de pulso, mmHg	46,6±0,8	46,9±0,8	55,8±1,2* [†]	80,0±1,6* ^{†‡}
TCS, 10 ⁴ dynas/cm	5,4±0,1	5,6±0,1	5,1±0,1 [†]	7,0±0,1* ^{†‡}
TCM, 10 ⁴ dynas/cm	3,6±0,1	3,8±0,1	3,7±0,1	5,0±0,1* ^{†‡}
ECS, 10 ⁴ dynas/cm ²	100,0±1,8	104,4±1,8	67,4±1,1* [†]	92,1±1,5* ^{†‡}
ECM, 10 ⁴ dynas/cm ²	67,8±1,6	71,3±1,2	48,8±0,8* [†]	66,6±1,2 ^{†‡}
Deformidade arterial (%)	10,7±0,3	10,4±0,3	10,6±0,4	11,0±0,4

PAS – Pressão Arterial Sistólica; PAD – Pressão Arterial Diastólica; PAM – Pressão Arterial Média; TCS – Tensão Circunferencial Sistólica; TCM – Tensão Circunferencial Média; ECS – Estresse Circunferencial Sistólico; ECM – Estresse Circunferencial Médio; * p<0,05 em relação a Carótida Supina; [†] p<0,05 em relação a Carótida Ortostática; [‡] p<0,05 em relação a Poplítea Supina.

Com o intuito de se identificar possíveis variáveis confundidoras na determinação da EIM, foi realizada análise de correlação univariada entre as EIM Carotídea e Poplítea e os parâmetros clínicos/laboratoriais dos indivíduos estudados. Conforme demonstrado na Tabela 4, a EIM carotídea correlacionou-se apenas com a idade, enquanto a EIM poplítea se correlacionou com a idade e o índice de massa corpórea .

Tabela 4. Correlação univariada entre variáveis clínicas/laboratoriais e EIM.

Variáveis	Artéria Carótida	Artéria Poplítea
Sexo Masculino	0,07	0,03
Idade	0,27 (p=0,004)	0,35 (p<0,001)
Índice de Massa Corpórea	0,05	0,19 (p=0,03)
Colesterol Total	0,04	0,11
Colesterol-LDL	0,05	0,11
Colesterol-HDL	0,06	-0,05
Triglicérides	-0,05	0,15
Glicemia	-0,02	0,06

Análises de correlação parcial, ajustadas por estes parâmetros confundidores potenciais, foram realizadas entre a EIM carotídea e poplítea e as forças hemodinâmicas. Tanto a EIM carotídea quanto poplítea não mostraram correlações significativas com as medidas de PAS, PAD, PAM, pressão de pulso ou deformidade arterial (Tabela 5). Ao se analisar a relação entre EIM e tensão circunferencial local (Tabela 6), observou-se que a EIM carotídea mostrou correlação mais significativa com a TCM nas posições ortostática ($r=0.27$; $p<0.01$) e supina ($r=0.26$; $p<0.01$), enquanto a TCS ortostática foi o parâmetro hemodinâmico que demonstrou a correlação mais forte com a EIM Poplítea ($r=0.29$; $p<0.001$), seguida pela TCS supina ($r=0.25$; $p<0.01$).

Tabela 5. Correlação Parcial entre EIM e Pressão Arterial / Deformidade arterial local.

	EIM Carotídea	EIM Poplítea
	(ajustada por idade)	(ajustada por idade e IMC)
PAS supina	-0,13	0,01
PAS ortostática	-0,05	0,08
PAD supina	-0,04	0,14
PAD ortostática	-0,03	0,08
PAM supina	-0,08	0,08
PAM ortostática	-0,03	0,07
Pressão de pulso supina	-0,13	-0,06
Pressão de pulso ortostática	-0,03	0,03
Deformidade arterial supina	0,02	0,03
Deformidade arterial ortostática	0,03	0,04

EIM – Espessura Íntima-Média; IMC – Índice de Massa Corpórea; PAS – Pressão Arterial Sistólica; PAD – Pressão Arterial Diastólica; PAM – Pressão Arterial Média.

Tabela 6. Correlação Parcial entre EIM e Tensão Circunferencial local.

	EIM Carotídea	EIM Poplítea
	(ajustada por idade)	(ajustada por idade e IMC)
TCS supina	0,17	0,25 [†]
TCS ortostática	0,22*	0,29 [‡]
TCM supina	0,26 [†]	0,22*
TCM ortostática	0,27 [†]	0,20*

EIM – Espessura Íntima-Média; IMC – Índice de Massa Corpórea; TCS – Tensão Circunferencial Sistólica; TCM – Tensão Circunferencial Média; * p<0,05; [†] p<0,01; [‡] p<0,001.

Com o intuito de se determinar se os parâmetros hemodinâmicos são preditores independentes da EIM Carotídea ou Poplítea, foram realizadas análises de regressão linear múltipla incluindo sexo masculino, idade, índice de massa corpórea, Colesterol-LDL, Colesterol-HDL, triglicérides e glicemia como variáveis independentes. Na tabela 7 estão demonstradas as análises que tiveram a EIM carotídea como variável dependente. Nesta tabela, a TCM ortostática (Modelo 1) e a TCM supina (Modelo 2) se associaram significativamente e de maneira similar com a EIM carotídea em modelos estatísticos que explicaram de maneira similar a variabilidade da aterosclerose nesta artéria ($R^2=0,18$).

Na tabela 8 foram apresentados dois modelos estatísticos de análise multivariada que avaliaram a EIM poplítea como variável dependente. Notadamente, a TCS ortostática (Modelo 1) apresentou associação mais significativa com a EIM poplítea do que a TCS supina (Modelo 2). Ademais, o modelo que incluiu a TCS ortostática resultou em maior predição da variabilidade da EIM poplítea ($R^2=0,23$) em comparação com aquele

que incluiu a TCS supina ($R^2=0,21$), fortalecendo a idéia de que a tensão circunferencial aferida em posição ortostática é o melhor preditor da EIM nesta artéria.

Por fim, a idade também se mostrou uma variável significativamente associada à EIM carotídea e poplítea em todos os modelos estudados (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7. Análise multivariada da EIM Carotídea.

	EIM (Modelo 1)	EIM (Modelo 2)
	$R^2=0,18$	$R^2=0,18$
Sexo Masculino	$0,124 \pm 0,095$	$0,134 \pm 0,095$
Idade	$0,294 \pm 0,107^*$	$0,304 \pm 0,106^*$
Índice de massa corpórea	$-0,084 \pm 0,103$	$-0,100 \pm 0,105$
Colesterol-LDL	$0,085 \pm 0,117$	$0,092 \pm 0,117$
Colesterol-HDL	$0,021 \pm 0,094$	$0,013 \pm 0,094$
Triglicérides	$-0,096 \pm 0,112$	$-0,117 \pm 0,112$
Glicemia	$-0,186 \pm 0,108$	$-0,187 \pm 0,108$
TCM ortostática	$0,255 \pm 0,096^*$	_____
TCM supina	_____	$0,250 \pm 0,095^*$

EIM – Espessura Íntima-Média; TCM – Tensão Circunferencial Média; * $p<0,01$.

Tabela 8. Análise multivariada da EIM Poplítea.

	EIM (Modelo 1)	EIM (Modelo 2)
	$R^2=0,23$	$R^2=0,21$
Sexo Masculino	$0,008 \pm 0,093$	$0,007 \pm 0,095$
Idade	$0,347 \pm 0,101^{\ddagger}$	$0,331 \pm 0,104^{\dagger}$
Índice de massa corpórea	$0,037 \pm 0,101$	$0,036 \pm 0,103$
Colesterol-LDL	$-0,026 \pm 0,114$	$-0,061 \pm 0,115$
Colesterol-HDL	$-0,010 \pm 0,091$	$-0,012 \pm 0,092$
Triglicérides	$0,057 \pm 0,113$	$0,140 \pm 0,110$
Glicemia	$-0,176 \pm 0,104$	$-0,164 \pm 0,106$
TCS ortostática	$0,290 \pm 0,098^{\dagger}$	_____
TCS supine	_____	$0,252 \pm 0,098^*$

EIM – Espessura Íntima-Média; TCS – Tensão Circunferencial Sistólica; * $p<0,05$; † $p<0,01$; ‡ $p<0,001$.

5. DISCUSSÃO

As forças hemodinâmicas atuantes na parede vascular são consideradas como participantes locais no desenvolvimento de aterosclerose (LONDON et al, 1995; TOIKKA et al, 1999 e OKAZAKI et al, 2005). Todavia, pouco se sabe sobre a influência destas forças na aterogênese das artérias dos membros inferiores. Neste estudo, avaliamos uma população saudável e com baixo risco cardiovascular (risco menor que 10% em 10 anos, segundo o Escore de Framingham) e encontramos que: 1) a mudança de posição supina para posição ortostática promove um aumento significativo da pressão arterial e da tensão circunferencial em artérias poplíteas, mas não em artérias carótidas; 2) a TCM carotídea aferida tanto em posição ortostática quanto supina mostrou correlação similar com a EIM carotídea e 3) A TCS poplítea ortostática, mas não a TCS poplítea supina, foi o maior preditor hemodinâmico da EIM poplítea. Assim, estes dados indicam que mudanças posturais modificam a carga hemodinâmica nas artérias poplíteas e podem, conseqüentemente, influenciar o a EIM nestas artérias.

A doença arterial periférica se desenvolve tipicamente em artérias dos membros inferiores em detrimento dos vasos de membros superiores (SANADA et al, 2005). Até o momento, a explicação para este achado permanece pouco conhecida. Contudo, 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. Por exemplo, sabe-se que a pressão de pulso é maior nas artérias das pernas do que em vasos mais proximais ao coração (O'ROURKE et al, 1968). Como a pressão de pulso está associada de maneira independente e direta com o desenvolvimento de aterosclerose (SAFAR et al, 2003), seria possível que valores maiores de pressão de pulso nos membros inferiores estivessem associados a maior aterogênese neste território. No presente estudo, nós confirmamos observações prévias (O'ROURKE et al, 1968;

SAFAR et al, 2003) que a pressão de pulso é maior nas artérias poplíteas do que nas carótidas, tanto em posição supina quanto ortostática. Contudo, os resultados de análise de correlação parcial, ajustada por idade e índice de massa corpórea, revelaram que a pressão de pulso não se correlacionou com a EIM poplítea, sugerindo que este componente da pressão arterial não é um determinante significativo de aterosclerose em artérias de membros inferiores na população estudada.

Por outro lado, ao se assumir a posição ortostática, há um aumento significativo da pressão arterial nas pernas (EIKEN et al, 2004) , o que também poderia contribuir para a aterogênese local. Neste contexto, alguns investigadores hipotetizaram que esta carga hemodinâmica maior poderia ser um determinante para alterações estruturais nas artérias dos membros inferiores (LABROPOULOS et al, 1998). Entretanto, nenhum estudo prévio avaliou ou quantificou o impacto das forças hemodinâmicas resultantes de mudanças estruturais sobre a aterogênese nestas artérias. Em nossa população estudada, evidenciamos um aumento marcante de todos os componentes da pressão arterial (PAS, PAD, PAM e pressão de pulso) e da tensão circunferencial (TCS e TCM) nas artérias poplíteas quando os indivíduos ficaram em posição ortostática. Embora as medidas de pressão arterial não se correlacionaram significativamente com a EIM poplítea, observamos que a tensão circunferencial aferida em posição ortostática foi o melhor preditor de espessura íntima-média nesta artéria. De maneira geral, estes dados sugerem que a postura ereta pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose nas artérias dos membros inferiores por aumentar a carga hemodinâmica local.

Os resultados deste estudo indicam que as artérias carótidas e poplíteas apresentam respostas hemodinâmicas distintas às variações posturais. Por exemplo, as medidas de tensão circunferencial aferidas em posições supina e ortostática na artéria carótida foram

estatisticamente similares. Além disto a TCM supina e a TCM ortostática exibiram associações equivalentes e os melhores coeficientes de correlação com a EIM carotídea. Estes resultados demonstram que mudanças posturais não exercem efeito expressivo sobre as forças hemodinâmicas carotídeas e conseqüentemente sobre o crescimento da EIM nesta artéria, possivelmente devido à grande proximidade das carótidas em relação ao coração.

Em contraposição a estes dados, a tensão circunferencial ortostática foi maior do que a tensão circunferencial supina na artéria poplítea, provavelmente em conseqüência ao aumento da pressão hidrostática (LEVICK et al, 1978, DE GRAAFF et al, 2003 e EIKEN et al, 2004) 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 vasoconstricção arterial reflexa e conseqüente elevação dos níveis pressóricos.

Ademais, a TCS ortostática foi um parâmetro hemodinâmico que se correlacionou melhor com a EIM poplítea do que a TCS supina. Este último resultado indica que a aferição de forças hemodinâmicas em posição ortostática pode ser um procedimento mais sensível na determinação de preditores hemodinâmicos para o desenvolvimento de aterosclerose nas artérias dos membros inferiores. Não obstante, outros estudos se fazem necessários para avaliar a aplicabilidade desta manobra na predição do desenvolvimento de doença arterial periférica.

Outros resultados fortalecem a idéia de que artérias carótidas e poplíteas apresentam respostas diferentes às forças hemodinâmicas. Por exemplo, a TCM foi o parâmetro que melhor se correlacionou com a EIM carotídea, enquanto que a TCS foi o determinante hemodinâmico mais poderoso da EIM poplítea. Além disto, o ECM e o ECS aferidos na artéria poplítea foram significativamente menores do que aqueles mensurados na carótida

sob posturas corporais similares. As razões para estas discrepâncias não estão claras. Contudo, parte da explicação para estes achados pode estar relacionada às propriedades estruturais dos vasos estudados. As artérias carótidas comuns são vasos elásticos de condutância, enquanto que as poplíteas são consideradas artérias musculares e de maior resistência (TOIKKA et al, 1999 e SANDGREN ET AL, 2001). Conseqüentemente, é possível que diferenças na quantidade de fibras elásticas assim como na espessura da camada muscular média influenciem a resposta vascular estrutural aos estímulos hemodinâmicos. Porém esta hipótese parece ser desafiada por evidências mais recentes, as quais demonstraram que as poplíteas são na verdade artérias musculares atípicas, apresentando propriedades mecânicas similares às artérias elásticas de condutância como a aorta e as carótidas comuns (DEBASSO et al, 2004).

O estiramento mecânico é um estímulo reconhecido para o desenvolvimento de fenótipo pró-aterogênico em células vasculares. Boa parte deste conhecimento se baseia em resultados de estudos *in vitro* que investigaram o efeito da expansão bidimensional de células endoteliais e musculares lisas cultivadas em uma membrana elástica conectada a uma bomba a vácuo ativada de maneira intermitente (AWOLESI et al, 1995, CHENG et al, 1996, STEPHANIE et al, 1998, CHIEN et al, 1998 e LEHOUX et al, 2006). Clinicamente, a tensão circunferencial obtida pela Lei de Laplace tem sido utilizada para quantificar o estiramento mecânico *in vivo* (CARALLO et al, 1999 e JIANG et al, 2000). Contudo, é importante reconhecer que a tensão circunferencial e a deformidade arterial podem ser forças mecânicas distintas *in vivo* (JIANG et al, 2000). Sob esta perspectiva, Dobrin demonstrou que o espessamento da camada média ocorreu em resposta à deformidade circunferencial, mas não à tensão circunferencial em um modelo de enxerto venoso, no qual ele discriminou a deformidade e a tensão ao utilizar uma bandagem externa para impedir a

distensão cíclica da artéria carótida proximalmente ao enxerto venoso (DOBRIN et al, 1995). Este achado sugere que os efeitos da tensão circunferencial e da deformidade arterial podem ser diferentes *in vivo*. No nosso estudo, encontramos uma associação entre a tensão circunferencial e a EIM, mas não entre deformidade arterial e EIM. Estes resultados estão de acordo com Jiang e colaboradores, os quais relataram que a tensão circunferencial, mas não a deformidade arterial, se correlacionou com a EIM carotídea tanto em indivíduos sadios quanto naqueles com fatores de risco cardiovascular (JIANG et al, 2000). Ademais, nossos achados de que a tensão circunferencial é um determinante de aterosclerose estão de acordo com resultados de experimentos *ex vivo* utilizando carótidas de seres humanos, os quais revelaram que a camada íntima aumenta sua espessura com o intuito de normalizar a tensão circunferencial local (MASAWA et al, 1994).

Nossos achados permitem sugerir que as forças hemodinâmicas relacionadas à postura ereta são fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose de membros inferiores em uma população sadia e de baixo risco cardiovascular. É possível, todavia, que o impacto das forças hemodinâmicas nas pernas possa ser mais ainda acentuado em indivíduos com fatores de risco cardiovascular. Esta hipótese se baseia em observações prévias de que a relação entre a tensão circunferencial e aterosclerose carotídea é mais forte em indivíduos portadores de fatores de risco, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, tabagismo e dislipidemia, do que em indivíduos sadios (CARALLO *et al*, 1999; JIANG *et al*, 2000). Assim, pode-se especular que em indivíduos com maior risco cardiovascular a tensão circunferencial aferida nas pernas possa ser um determinante mais expressivo de aterosclerose nestes membros, e conseqüentemente, de doença arterial periférica. Entretanto, outros estudos se fazem necessário para confirmar esta hipótese.

Alguns aspectos metodológicos dos nossos resultados merecem mais comentários. Em primeiro lugar, as medidas de pressão arterial utilizadas para calcular a tensão circunferencial nas artérias poplíteas foram obtidas nas pernas, a nível das panturrilhas, o que diferiu de estudos prévios onde a tensão circunferencial foi calculada utilizando-se medidas de pressão arterial obtidas nos braços (MOREAU et al, 2002 e ASTRAND et al, 2003). Como a pressão arterial varia ao longo da árvore arterial (O'ROURKE et al, 1968; SAFAR et al, 2003) nós acreditamos que nosso procedimento garantiu uma medida mais acurada da pressão arterial assim como da tensão circunferencial. Em segundo lugar, tivemos a preocupação de reduzir o efeito da contração muscular quando da aferição da pressão arterial no membro inferior quando os indivíduos estavam em posição ereta. Para tal, orientamos os voluntários a apoiar o peso do corpo sobre a perna oposta à qual estava sendo feita a medida. É válido ressaltar que esta manobra se mostrou bastante útil para promover uma alta reprodutibilidade dos parâmetros hemodinâmicos obtidos nos membros inferiores em posição ortostática.

Outro aspecto a ser comentado corresponde ao fato de termos estudado a artéria poplíteia e não a 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 poplíteia. Por outro lado, como a artéria poplíteia 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.

Para o cálculo da tensão circunferencial nas carótidas, foram utilizadas medidas indiretas de pressão arterial obtidos na artéria braquial, procedimento este comumente utilizado para se determinar forças hemodinâmicas carotídeas (CARALLO *et al*, 1999; JIANG *et al*, 2000 e ASTRAND *et al*, 2003). Contudo não é possível descartar que possamos ter superestimado a pressão e a tensão sistólica carotídea, especialmente nos indivíduos mais jovens e mais altos (LONDON *et al*, 1995) Sob esta perspectiva, sabe-se que a relação entre a pressão arterial sistólica braquial/carotídea não é constante durante a vida: ela é >1 em indivíduos mais jovens e ≈ 1 nos mais idosos (CARALLO *et al*, 1999). Não obstante, embora uma diferença pequena nos valores absolutos não possa ser excluída, existe uma correlação forte entre a pressão arterial braquial e carotídea (CARALLO *et al*, 1999). Além disto, o valor absoluto da pressão arterial média é considerado idêntico nas duas artérias, o que reforça a utilidade da medida braquial para o cálculo das forças hemodinâmicas carotídeas (CARALLO *et al*, 1999; JIANG *et al*, 2000).

No presente estudo, utilizamos a medida ultrassonográfica da EIM vascular como marcador local de aterosclerose. Entretanto, esta metodologia não permite a diferenciação entre os dois componentes da parede arterial (i.e., íntima e média) (PIGNOLI *et al*, 1986). Conseqüentemente, a discriminação entre um espessamento da parede causado por uma hipertrofia da túnica média ou propriamente por aterosclerose não é possível. Todavia, apesar desta limitação, a medida da EIM apresenta uma alta correlação com o desenvolvimento local de aterosclerose, conforme descrito previamente em estudos histológicos (PIGNOLI *et al*, 1986). Além disto, diversas evidências clínicas e epidemiológicas demonstraram que tanto a EIM carotídea quanto a EIM poplítea são

ótimos marcadores da carga aterosclerótica. Neste contexto, a EIM aferida nestes vasos tem mostrado uma associação forte e direta com o desenvolvimento de eventos cardiovasculares assim como com o número de fatores de risco para aterosclerose (BURKE et al, 1995, BUCCIARELLI et al, 2002 e LORENZ et al, 2007). De maneira geral, estes dados dão suporte ao uso da medida da EIM como uma metodologia útil e simples para a detecção local de aterosclerose.

As medidas dos diâmetros e EIM poplíteos e carotídeos descritas no nosso estudo reproduziram observações prévias de outros investigadores (BUCCIARELLI *et al*, 2002). Assim, confirmamos a idéia de que a EIM poplítea é maior que a carotídea, possivelmente por apresentar maior camada muscular (DEBASSO et al, 2004). Além disto, nossas medidas foram feitas utilizando-se um detector automático de borda vascular (*Vivid 3 Pro IMT software analyzer*). Este procedimento tem sido utilizado mais recentemente por outros pesquisadores (MUSTAFA et al, 2005; TOUBOUL et al, 2007, STEIN et al, 2008 e MATOS-SOUZA et al, 2008) e parece garantir uma medida mais acurada e reprodutível da EIM.

6. CONCLUSÕES

- 1) A posição ortostática aumenta a Tensão Circunferencial nas artérias poplíteas, mas não nas artérias carótidas.
- 2) A Tensão Circunferencial Média aferida tanto na posição ortostática quanto supina apresenta correlação similar com a EIM Carotídea.
- 2) A Tensão Circunferencial Sistólica aferida em posição ortostática foi o melhor preditor hemodinâmico da EIM Poplítea.
- 4) Estes dados sugerem que o aumento da Tensão Circunferencial induzido pela postura ereta pode ser um fator de risco para o aumento da Espessura Íntima-Média em artérias dos membros inferiores.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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.

ALLISON MA, HO E, DENENBERG J, LANGER R, NEWMAN A, FABSITZ R, CRIQUI M. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *Am J Prev Med*. 2007;32:328 –333.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of Medical care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S15-35.

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.

AWOLESI MA, SESA WC, SUMPIO BE. Cyclic strain upregulates nitric oxide synthase in cultured bovine aortic endothelial cells. *J Clin Invest* .1995;96:1449–1454.

BAINTON D, SWEETNAM P, BAKER I, et al; Peripheral Vascular Disease: Consequence for survival and association with risk factors in the Speedwell prospective heart disease study. *Br Heart J*.1994;72:128-132.

BELLA JN, ROMAN MJ, PINI R, SCHWARTZ JE, PICKERING TG, DEVEREUX RB. Assessment of arterial compliance by carotid midwall strain-stress relation in hypertension. *Hypertension*. 1999;33:793–799.

BOWLIN SJ, MEDALIE JH, FLOCKE SA, et al. Epidemiology of intermittent claudication in middle-aged men. *Ann J Epidemiol*. 1994;240:418-430.

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.

BURKE GL, EVANS GW, RILEY WA, SHARRETT AR, HOWARD G, BARNES RW, et al. Arterial wall thickness 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.

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

CHELLO M, M ASTROROBERTO P, FRATI G, PATTI G, D'AMBROSIO A, DI SCIASCIO G, COVINO E.. Pressure distension stimulates the expression of endothelial adhesion molecules in the human saphenous vein graft. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:453-458.

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.

CHIEN S, LI S, SHYY YJ. Effects of mechanical forces on signal transduction and gene expression in endothelial cells. *Hypertension*. 1998;31:162–169.

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

DAVIES PF. Flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Physiol Rev*. 1995;75:519-560.

DEBASSO R, ASTRAND H, BJARNEGARD N, RYDÉN AHLGREN A, SANDGREN T, LÄNNE 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.

DOBRIN PB. Mechanical factors associated with the development of intimal and medial thickening in vein grafts subjected to arterial pressure: a model of arteries exposed to hypertension. *Hypertension*. 1995;26:38-43.

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.

EBSKOV LB, SCHROEDER TV, HOLSTEIN PE. Epidemiology of leg amputation: The influence of vascular surgery. *Br J Surg*. 1994;81:1600-1603.

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.

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

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.

FRANCHINI KG, TORSONI AS, SOARES PH, SAAD MJ. Early activation of multicomponent signaling complex associated with focal adhesion kinase induced by pressure overload in the rat heart. *Circ Res*. 2000; 87:558-565.

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

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 shear stress 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 PAOD Study. Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Scan J Prim Health Care*. 1998;16:177-182.

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.

The seventh report of the Joint Committee on Prevention, detection, evaluation and treatment of High Blood Pressure.(JNC-7). *JAMA*. 2003;289:2560.

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.

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

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.

LI S, BUTLER P, WANG Y, HU Y, HAN DC, USAMI S, GUAN JL, CHIEN S. The role of the dynamics of focal adhesion kinase in the mechanotaxis of endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:3546-3351.

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.

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

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.

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*. 2008.04.013.

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.

MUSTAFA SEÇİL, CONAN ALTAY GILUS, HASAN CEÇE, ALMET YIGIT,GOKTAY, OGUZ DULE. Automated mensurement of intima-media thickness of carotid arteries in ultrasonography by computer software. *Diagn Interv radiol.* 2005;11:105-108.

National Cholesterol Education (NCEP) – Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program , Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatmente Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-2497.

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

OKADA M, MATSUMORI A, ONO K, FURUKAWA Y, SHIOI T, IWASAKI A, MATSUSHIMA K, SASAYAMA S. Cyclic stretch upregulates production of interleukin-8 and monocyte chemotactic and activating factor/monocyte chemoattractant protein-1 in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:894-901.

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.

O'ROURKE MF, BLAZEK JV, MORRELS CL JR, KROVETZ LJ. Pressure wave transmission along the human aorta. *Circ Res*. 1968;23:567-579.

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.

PRADO CM, RAMOS SG, ALVES-FILHO JC, ELIAS J JR, CUNHA FQ, ROSSI MA. Turbulent flow/low wall shear stress and stretch differentially affect aorta remodeling in rats. *J Hypertens*. 2006;24:503-55.

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. Arterial 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.

SCHLAEPFER DD, HAUCK CR, SIEG DJ. Signaling through focal adhesion kinase. *Prog Biophys Mol Biol*. 1999; 71:435-478.

SMITH GD, SHIPLEY MJ, ROSE G. Intermittent claudication, heart disease risk factors and mortality. The Whitehall Study. *Circulation*. 1992;82:1925-1931.

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

STEIN JH, KORCARZ CE, HURST RT, LONN E, KENDALL CB, MOHLER ER, NAJJAR SS, REMBOLD CM, POST WS; AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS TASK FORCE. 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(3):93-111.

STEPHANIE L, TEDGUI A. Signal transduction of mechanical stresses in the vascular wall. *Hypertension*. 1998;32:338 –345.

STOFFERS HE, RINKENS PE, KESTER AD, et al. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol*. 1996;25:282-290.

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

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;23:75-80.

TRAUB O, BERK BC. Laminar Shear Stress : mechanisms by which endothelial cells transducer an atheroprotective force. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 1998;18:677-685.

TROPEA BI, SCHWARZACHER SP, CHANG A, ASVAR C, HUIE P, SIBLEY RK, ZARINS CK. Reduction of aortic wall motion inhibits hypertension-mediated experimental atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 2127-2133.

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.

VON OFFENBERG SWEENEY N, CUMMINS PM, BIRNEY YA, CULLEN JP, REDMOND EM, CAHILL PA. Cyclic strain-mediated regulation of endothelial matrix metalloproteinase-2 expression and activity. *Cardiovasc Res*. 2004;63:625;634.

WAYNE RASA MOND et al. Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee and for the American Heart Association. *Circulation*. 2008;117:e25-e146

YAMADA KM, MIYAMOTO S. Integrin transmembrane signaling and cytoskeletal control. *Cur. Op. Cell Biol*. 1995;7:681-689.

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.

XU Q. Biomechanical-stress-induced signaling and gene expression in the development of arteriosclerosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2000;10:35-41.

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.

8. ANEXO 1

Manuscrito submetido à revista Hypertension Research

POSTURAL CHANGES MAY INFLUENCE POPLITEAL ATHEROSCLEROSIS BY MODIFYING LOCAL CIRCUMFERENTIAL WALL TENSION

Short title: Body posture and popliteal atherosclerosis

Tiago Gemignani, José R. Matos-Souza, Otávio R. Coelho, Kleber G. Franchini, Wilson Nadruz Jr.

Department of Internal Medicine, School of Medicine, State University of Campinas.

This work was supported by grants from FAPESP (Proc. 05/56986-5) and CNPq (Proc. 304329/06-1 and 474206/07-6), Brazil.

Conflict of Interest: None

Address for correspondence:

Wilson Nadruz Junior, MD, Ph.D.
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas
Cidade Universitária “Zeferino Vaz”
13081-970 Campinas, SP. Brasil.
Phone/FAX: (55) (19) 3521 7836
E-Mail: wilnj@fcm.unicamp.br

Word Count: 3415

Abstract

OBJECTIVE: Atherosclerosis of peripheral arteries typically affects vessels of the lower limbs, suggesting that local hemodynamic stimuli play a role in this process. The present study evaluated the effects of body posture changes on carotid and popliteal circumferential wall tension (CWT) and investigated the relationship between local CWT and intima-media thickness (IMT) of these arteries. **METHODS:** One hundred seventeen nondiabetic, nonhypertensive, nonsmoker subjects (48 men and 69 women) were evaluated. Blood pressure was measured in the arm and calf of subjects in supine and orthostatic positions. Echo-doppler analysis evaluated the common carotid and popliteal arteries after blood pressure measurements. CWT was calculated according to Laplace's law. **RESULTS:** Changing from supine to orthostatic posture increased CWT in popliteal but not in carotid arteries. Partial correlation analysis controlled for age and body mass index revealed that supine and orthostatic CWT exhibited comparable correlation coefficients with carotid IMT, while orthostatic CWT displayed a stronger relationship with popliteal IMT than supine CWT. These results were further confirmed by multiple linear regression analysis including age, sex, body mass index, lipid fractions and glucose as independent variables. **CONCLUSION:** Orthostatic CWT is a better hemodynamic predictor of popliteal IMT in comparison to supine CWT. These data suggest that erectile posture may be a potential risk factor for popliteal atherosclerosis by increasing local hemodynamic burden.

Keywords: atherosclerosis; blood pressure; body posture; circumferential wall tension; intima-media thickness.

Introduction

Atherosclerosis is a systemic disease, caused or favoured by systemic risk factors, that localizes in particular regions of the arterial tree, through interaction with local predisposing factors (1). Among the predisposing factors, hemodynamic forces generated by blood pressure are of utmost importance (1, 2). Circumferential wall tension (CWT) is a hemodynamic force that leads to an extensional (dilating) effect on the vessel and has been shown to influence vascular structure (3, 4). In addition, several lines of evidence demonstrated a direct relationship between CWT and carotid intima-media thickness (IMT) in human beings (5, 6), supporting the notion that evaluation of this hemodynamic parameter might be a useful approach in order to predict local development of atherosclerosis.

Peripheral artery disease is a manifestation of atherosclerotic burden and shares similar systemic risk factors with stroke and coronary heart disease (7). Nevertheless, it typically occurs in arteries of the lower limbs (8), indicating that local stimuli play a major role in this process. In accordance to this assumption, previous reports have shown that leg arteries are exposed to greater hemodynamic burden in human beings, such as higher pulse pressure (9) and increased hydrostatic pressure in orthostatic position (10), which might provide potential explanations whereby atherosclerosis preferentially develops in these vessels. However, although some reports have hypothesized that erectile posture might be a risk factor for arterial remodeling in the legs (11, 12), it remains unknown the role of hemodynamic forces on the atherogenesis of these limbs as well as the impact of body posture changes in this regard. Thus, the present report aimed to evaluate the influence of supine or orthostatic position on blood pressure and CWT measurements of carotid and

popliteal arteries and whether these hemodynamic parameters correlate with IMT of these vessels.

Methods

One hundred seventeen healthy subjects, recruited from June 2006 to January 2008, were enrolled in the study. The participants were nonsmokers, nondiabetics (fasting blood glucose <126 mg/dL), nonhypertensives (blood pressure <140/90 mmHg), with normal low-density-lipoprotein cholesterol and triglycerides levels according to the National Cholesterol Education Program ATP III (13) and did not use any drugs. The study was approved by the Ethics Committee of the State University of Campinas and written consent was obtained from all participants.

Blood pressure was measured by the same investigator (T.G.) using validated digital oscillometric devices (Omron HEM-705CP, Omron Corp.) with appropriate cuff sizes. Two readings were averaged and if they differed by more than 5mmHg, one additional measurement was performed and then averaged. Initially, blood pressure was concomitantly measured in the left arm and left calf with the subject lying in supine position for 10 minutes. Then blood pressure was concomitantly measured in the same limbs after the patient remained in upright position for 10 minutes. 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 $(\text{systolic blood pressure} + 2 \times \text{diastolic blood pressure})/3$.

Height and weight were measured by routine methods. Body mass index was calculated as body weight (kg) divided by height (m) 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.

Carotid and popliteal arteries were evaluated by the same investigator (T.G.) with a Vivid 3 Pro (General Electric) apparatus equipped with a 10-MHz linear-array transducer as previously described (14). The exams were performed with the subjects in supine and orthostatic position after blood pressure measurement. The left common carotid artery IMT was measured in the far wall 1 cm proximal to the bulb while the left popliteal artery IMT was measured in the far wall 1 cm distal to the emergence of the geniculate artery. The IMT was obtained from five contiguous sites at 1-mm intervals of each vessel, and the average value from the five measurements was used for analyses. All 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 common carotid and popliteal artery in 3 cycles and averaged.

Peak and mean CWT as well as peak and mean tensile stress were calculated according to Laplace's law (5, 6):

. Peak CWT (dyne/cm)= $\text{systolic blood pressure} \times \text{peak-systolic internal diameter}/2$

. Mean CWT (dyne/cm)= $\text{mean blood pressure} \times \text{end-diastolic internal diameter}/2$

. Peak tensile stress (dynes/cm^2)= $\text{peak CWT}/\text{IMT}$

. Mean tensile stress (dynes/cm^2)= $\text{mean CWT}/\text{IMT}$

Arterial strain in the circumferential direction of the carotid and popliteal arteries was obtained as (peak-systolic internal diameter - end-diastolic internal diameter)/end-diastolic internal diameter (%) (6).

To test the reproducibility of measurements, they were repeated weekly for 4 weeks in 10 subjects. The variation coefficients averaged 1% and 2% for peak-systolic internal diameter and end-diastolic internal diameter; 6% for systolic blood pressure and 5% for diastolic blood pressure; 2% for peak CWT and 1% for mean CWT; 3% for carotid IMT and 2% for popliteal IMT.

Descriptive statistical results are given as mean $\pm$ standard error. Differences between carotid and popliteal IMT were assessed by unpaired t-test, while differences on hemodynamic and other vascular parameters were evaluated by one-way ANOVA followed by the Tukey test for pairwise comparisons. Pearson's or Spearman's methods were used to assess univariate correlations between clinical features and carotid or popliteal IMT. Partial correlation analysis controlled for potential confounders was performed between hemodynamic forces and IMT. Multiple linear regression analysis was used to evaluate the independent predictors of carotid or popliteal IMT. A *p*-value of less than 0.05 was considered significant.

Results

Table 1 summarizes the clinical features of studied subjects, while vascular and hemodynamic characteristics are shown in Table 2. Popliteal arteries displayed increased average IMT, but lower luminal diameter in comparison to carotid arteries. Carotid CWT values obtained in either supine or orthostatic positions were statistically similar, while popliteal peak and mean orthostatic CWT were markedly higher in comparison to popliteal

supine CWT measurements. Conversely, peak and mean tensile stress of popliteal arteries were significantly lower than those of carotid arteries measured in the same postures.

In order to identify potential confounding variables, univariate correlation analyses between popliteal or carotid IMT and clinical features of the studied subjects were performed. Carotid IMT correlated with age ($r=0.27$; $p<0.01$), whereas popliteal IMT correlated with age ($r=0.35$; $p<0.001$) and body mass index ($r=0.19$; $p<0.05$). Partial correlation analysis between local CWT and IMT controlled for these potential confounders was then carried out (Table 3). Mean CWT measured in both orthostatic and supine positions exhibited the highest correlation coefficients with carotid IMT, whereas peak orthostatic CWT was the hemodynamic parameter that displayed the strongest correlation with popliteal IMT, followed by peak supine CWT. At last, no blood pressure or arterial strain measurement showed significant relationship with carotid or popliteal IMT (data not shown).

In order to determine whether hemodynamic parameters were independent predictors of carotid or popliteal IMT, multiple regression analyses including age, body mass index, low-density-lipoprotein cholesterol, high-density-lipoprotein cholesterol, triglycerides and glucose as independent variables were performed (Table 4). Mean orthostatic CWT (model 1) and mean supine CWT (model 2) were significantly associated with carotid IMT in models that yielded similar variability prediction ($R^2=18\%$). Conversely, a model including peak orthostatic CWT (model 3) resulted in a higher prediction of popliteal IMT variability ($R^2=23\%$) in comparison to that otherwise including peak supine CWT ($R^2=21\%$, model 4). Furthermore, age was an independent determinant of carotid and popliteal IMT in all models, while body mass index, lipid variables and glucose were not.

Discussion

Hemodynamic forces acting on the arterial wall have been shown to participate in atherosclerosis as local factors (1, 2, 3). Nevertheless, little is known about the effect of local hemodynamic stimuli on the atherogenesis of leg arteries and the role of postural changes in this regard. Here we evaluated a healthy population with low cardiovascular risk and found that: 1) changing from supine to orthostatic posture increased CWT in popliteal but not in carotid arteries; 2) mean CWT measured in either supine or orthostatic positions exhibited similar relationship with carotid IMT; 3) peak orthostatic CWT, rather than peak supine CWT, was the major hemodynamic predictor of popliteal IMT. Overall, these data indicate that erectile posture may be a potential risk factor for popliteal atherosclerosis by increasing local hemodynamic burden.

The results of the present study suggested that carotid and popliteal arteries exhibit distinct hemodynamic responses to variation in body posture, which might ultimately influence local atherogenesis. For instance, carotid CWT measured either in supine or orthostatic postures were statistically similar and displayed comparable relationships with carotid IMT. These results are compatible with the notion that changes in body posture exert no major effect on carotid hemodynamic forces and therefore on local IMT growth. Conversely, orthostatic CWT was markedly higher than supine CWT in popliteal arteries, possibly due to increased hydrostatic pressure (10) and activation of venous-arteriolar reflex (15). Moreover, peak orthostatic CWT was the best hemodynamic predictor of popliteal IMT, showing a stronger association with this variable than peak supine CWT. This latter result indicates that measurement of hemodynamic forces in orthostatic position might be a more sensitive approach in order to predict leg arteries IMT. Nonetheless,

further studies are necessary to evaluate the clinical applicability of this manoeuvre as a predictor of peripheral artery disease.

Further results strengthened the notion that carotid and popliteal arteries present distinct responses to hemodynamic burden. For example, mean CWT was the best predictor of carotid IMT, while peak CWT was the major hemodynamic determinant of popliteal IMT. In addition, tensile stress of popliteal arteries was significantly lower than that of carotid arteries measured in the same postures. The reasons for such discrepancies are not apparent. Nevertheless, part of the explanation may be related to structural properties of these vessels. Common carotid arteries are central elastic vessels while popliteal arteries are considered muscular ones (16, 17). Thus, it is possible that differences on elastic fibers content as well as on the extent of smooth muscle layer have influenced the vascular response to hemodynamic stimuli. However, this hypothesis seems to be challenged by recent evidence demonstrating that popliteal arteries are actually unusual muscular arteries, otherwise sharing similar mechanical properties with central elastic vessels, such as aorta and common carotid arteries (18).

Mechanical stretch is a recognized stimulus for the development of pro-atherogenic phenotype in vascular cells. Most of this knowledge relies on data from *in vitro* studies which investigated the effect of expansion of endothelial and vascular smooth muscle cells cultured on an elastic membrane mounted in a stretch device (2, 19). Clinically, CWT obtained by Laplace's law has been used as the stretch stimulus *in vivo* (5, 6). Nevertheless, it is important to acknowledge that CWT and circumferential deformation might be distinct mechanical forces *in vivo*. In this regard, Dobrin showed that medial thickening occurred in response to circumferential deformation but not to CWT in a vein-graft model, in which he discriminated tension and deformation by using a band to narrow the carotid artery

proximal to the vein graft (20). This finding suggests that the effect of CWT and strain may be different *in vivo*. In the present study we found an association between CWT and IMT but not between arterial strain and IMT, a result that is in accordance with other sources (6) and further agrees with previous data from *ex vivo* studies demonstrating that arterial intimal layer increases in order to normalize local CWT (4).

Some methodological aspects of our data deserve further comments. First, blood pressure values used to calculate CWT in popliteal arteries were measured in the calf, which differed from earlier reports where popliteal CWT was calculated using blood pressure measurements from the arms (21, 22). Given that blood pressure values vary along with the arterial tree and prominently in the legs (9), we believe that our approach ensured a more accurate popliteal hemodynamic assessment. Second, blood pressure values used to calculate CWT in carotid arteries were recorded at the brachial artery, a procedure that has been extensively used in studies evaluating carotid hemodynamics (5, 6, 23). Nevertheless, it can not be discarded that we overestimated carotid systolic wall tension, especially in those of younger age with tall stature (24). Third, it is known that IMT measurement does not allow the differentiation of the two components of the arterial wall (ie, intima and media) (25). Thus, the discrimination between wall thickening caused by tunica media hypertrophy and a properly defined atherosclerotic process is not possible in our study. Nevertheless, despite of this limitation, several lines of evidence have provided strong evidence that IMT measured in either carotid or popliteal arteries are good indicators of atherosclerotic burden. In this regard, carotid and popliteal IMT have been directly associated with a higher rate of clinically manifest cardiovascular disease and with an increased prevalence of atherosclerotic risk factors (26, 27, 28).

In conclusion, the present report showed that changing from supine to orthostatic posture increased CWT in popliteal but not in carotid arteries and revealed that orthostatic CWT was a better hemodynamic predictor of popliteal IMT than supine CWT. These findings point towards erectile posture as a risk factor for IMT growth in leg arteries. Nevertheless, further studies are necessary to evaluate the role of body posture as a predictor of peripheral artery disease.

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) [Lehoux S, Castier Y, Tedgui A.](#) Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces. *J Intern Med* 2006; 259:381-392.
- 3) [Prado CM, Rossi MA.](#) Circumferential wall tension due to hypertension plays a pivotal role in aorta remodelling. *Int J Exp Pathol* 2006; 87:425-436.
- 4) [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.

- 5) Carallo C, Irace C, Pujia A, De Franceschi MS, Crescenzo A, Motti C, et al. Evaluation of common carotid hemodynamic forces: relationship with wall thickening. *Hypertension* 1999; 34:217–221.
- 6) Jiang Y, Kohara K, Hiwada K. Association between risk factors for atherosclerosis and mechanical forces in carotid artery. *Stroke* 2000; 31:2319-2324.
- 7) [Aboyans V](#), [Lacroix P](#), [Criqui MH](#). Large and small vessels atherosclerosis: similarities and differences. [Prog Cardiovasc Dis](#) 2007; 50:112-125.
- 8) [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.
- 9) [Safar ME](#), [Levy BI](#), [Struijker-Boudier H](#). Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. [Circulation](#) 2003; 107:2864-2869.
- 10) Levick Jr, Michel CC. The effects of position and skin temperature on the capillary pressures in the fingers and toes. *J Physiol* 1978; 274:97-109.
- 11) Sivertsson R, Hansson L. Effects of blood pressure reduction on the structural vascular abnormality in skin and muscle vascular beds in human essential hypertension. *Clin Sci Mol Med Supp* 1976; 3:77s-79s.

12) Marceau M, Kouamé N, Lacourcière Y, Cléroux J. Vascular structure in the forearm and calf after 6 months of angiotensin converting enzyme inhibition in elderly hypertensive subjects with left ventricular hypertrophy. J Hypertens 1998; 16:673-679.

13) Executive Summary: The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-2497.

14) 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.2008.04.013

[15\) Okazaki K, Fu Q, Martini ER, Shook R, Conner C, Zhang R, et al.](#) 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.

[16\) Toikka JO, Niemi P, Ahotupa M, Niinikoski H, Viikari JS, Rönkämaa T, et al.](#) Large-artery elastic properties in young men: relationships to serum lipoproteins and oxidized low-density lipoproteins. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19:436-441.

[17\) Sandgren T, Sonesson B, Ryden-Ahlgren, Länne T.](#) Arterial 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.

- 18) [Debasso R](#), [Astrand H](#), [Bjarnegård N](#), [Rydén Ahlgren A](#), [Sandgren T](#), [Länne 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.
- 19) Awolesi MA, Sesa WC, Sumpio BE. Cyclic strain upregulates nitric oxide synthase in cultured bovine aortic endothelial cells. *J Clin Invest* 1995;96: 1449–1454.
- 20) Dobrin PB. Mechanical factors associated with the development of intimal and medial thickening in vein grafts subjected to arterial pressure: a model of arteries exposed to hypertension. *Hypertension* 1995; 26:38–43.
- 21) [Moreau KL](#), [Donato AJ](#), [Seals DR](#), [Dinenno FA](#), [Blackett SD](#), [Hoetzer GL](#), et al. Arterial intima-media thickness: site-specific associations with HRT and habitual exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283:H1409-H1417.
- 22) [Astrand H](#), [Sandgren T](#), [Ahlgren AR](#), [Länne 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.
- 23) [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.

- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) [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.
- 27) [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; 88:961-966.
- 28) 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; 115:459-467.

Table 1. Clinical features of studied subjects

Variable	n=117
Male sex, n (%)	48 (41)
Age, years	32.7±1.1
Height, m	1.67±0.01
Weight, kg	69.4±1.3
Body mass index, kg/m ²	24.6±0.4
Total cholesterol, mg/Dl	183.5±1.9
Low-density-lipoprotein cholesterol, mg/dL	107.3±1.6
High-density-lipoprotein cholesterol, mg/dL	53.2±0.8
Triglycerides, mg/dL	138.0±3.1
Glucose, mg/dL	85.3±0.4

Table 2. Vascular and hemodynamic features of studied subjects

Variable	Carotid	Carotid	Popliteal	Popliteal
	Supine	orthostatic	supine	orthostatic
Intima-media thickness, mm	0.55±0.01	—	0.76±0.01*	—
Systolic internal diameter, mm	6.4±0.1	6.6±0.1	5.8±0.1* [†]	5.6±0.1* [†]
Diastolic internal diameter, mm	5.8±0.1	6.0±0.1	5.2±0.1* [†]	5.0±0.1* [†]
Systolic blood pressure, mmHg	124.5±1.0	127.1±1.0	131.7±1.2*	186.8±2.0* ^{†‡}
Diastolic blood pressure, mmHg	77.9±0.7	80.2±0.6	75.9±0.7 [†]	106.9±1.3* ^{†‡}
Mean arterial pressure, mmHg	93.4±0.7	95.8±0.7	94.5±0.7	133.5±1.4* ^{†‡}
Pulse pressure, mmHg	46.6±0.8	46.9±0.8	55.8±1.2* [†]	80.0±1.6* ^{†‡}
Peak CWT, 10 ⁴ dynes/cm	5.4±0.1	5.6±0.1	5.1±0.1 [†]	7.0±0.1* ^{†‡}
Mean CWT, 10 ⁴ dynes/cm	3.6±0.1	3.8±0.1	3.7±0.1	5.0±0.1* ^{†‡}
Peak tensile stress, 10 ⁴ dynes/cm ²	100.0±1.8	104.4±1.8	67.4±1.1* [†]	92.1±1.5* ^{†‡}
Mean tensile stress, 10 ⁴ dynes/cm ²	67.8±1.6	71.3±1.2	48.8±0.8* [†]	66.6±1.2 ^{†‡}
Strain (%)	10.7±0.3	10.4±0.3	10.6±0.4	11.0±0.4

Subtitles: CWT – Circumferential wall tension. * p< 0.05 in comparison to carotid supine;

[†] p<0.05 in comparison to carotid orthostatic; [‡] p< 0.05 in comparison to popliteal supine.

Table 3. Partial correlation analyses between circumferential wall tension and intima-media thickness.

Hemodynamic parameter	Intima-media thickness
Carotid (adjusted for age)	
Peak supine CWT	0.17
Peak orthostatic CWT	0.22*
Mean supine CWT	0.26 [†]
Mean orthostatic CWT	0.27 [†]
Popliteal (adjusted for age and body mass index)	
Peak supine CWT	0.25 [†]
Peak orthostatic CWT	0.29 [‡]
Mean supine CWT	0.22*
Mean orthostatic CWT	0.20*

Subtitles: CWT – circumferential wall tension. * p<0.05; [†] p<0.01; [‡] p<0.001.

Table 4. Multivariate Analyses

	Carotid IMT	Carotid IMT	Popliteal IMT	Popliteal IMT
	(Model 1)	(Model 2)	(Model 3)	(Model 4)
	R ² =18%	R ² =18%	R ² =23%	R ² =21%
Male Sex	0.124 ± 0.095	0.134 ± 0.095	0.008 ± 0.093	0.007 ± 0.095
Age	0.294 ± 0.107 [†]	0.304 ± 0.106 [†]	0.347 ± 0.101 [‡]	0.331 ± 0.104 [†]
Body Mass Index	-0.084 ± 0.103	-0.100 ± 0.105	0.037 ± 0.101	0.036 ± 0.103
LDL-Cholesterol	0.085 ± 0.117	0.092 ± 0.117	-0.026 ± 0.114	-0.061 ± 0.115
HDL-Cholesterol	0.021 ± 0.094	0.013 ± 0.094	-0.010 ± 0.091	-0.012 ± 0.092
Triglycerides	-0.096 ± 0.112	-0.117 ± 0.112	0.057 ± 0.113	0.140 ± 0.110
Glucose	-0.186 ± 0.108	-0.187 ± 0.108	-0.176 ± 0.104	-0.164 ± 0.106
Carotid mean orthostatic CWT	0.255 ± 0.096 [†]	_____	_____	_____
Carotid mean supine CWT	_____	0.250 ± 0.095 [†]	_____	_____
Popliteal peak orthostatic CWT	_____	_____	0.290 ± 0.098 [†]	_____
Popliteal peak supine CWT	_____	_____	_____	0.252 ± 0.098*

Subtitles: LDL – low density lipoprotein; HDL – high density lipoprotein; CWT – circumferential wall tension. IMT – intima-media thickness. * p<0.05; [†] p<0.01; [‡] p<0.001.

9. ANEXO 2

Manuscrito aceito para publicação na revista *Atherosclerosis* como fruto de colaboração durante o período de tese.

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*. 2008.04.013