



COMENTÁRIO EDITORIAL

Velocidade da onda de pulso arterial: um marcador da rigidez arterial e a sua aplicabilidade na prática clínica

Pulse wave velocity: a marker of arterial stiffness and its applicability in clinical practice

Evangelista Rocha

Hospital Militar Principal, Lisboa, Portugal

O desenvolvimento da doença arteriosclerótica é um *continuum*, desde o vaso em estado saudável, influenciável por factores de risco mais e menos «tradicionais», determinantes genéticos e modificadores ambientais, passando por uma fase intermédia de aterosclerose até à fase clínica da doença cardiovascular.

A fase intermédia da aterogénese (aterosclerose subclínica) pode ser caracterizada pelo estudo do coração, rim e vasos sanguíneos (artérias) utilizando marcadores de lesão subclínica de órgão^{1,2}. A sua identificação é necessária na medida em que as lesões de órgão alvo são um componente importante da estratificação de risco cardiovascular global^{1,3} e, por isso, pode ajudar a tomar decisões sobre a necessidade de instituir terapêutica médica em prevenção primária. Para a caracterização estrutural e funcional dos vasos sanguíneos existem técnicas não invasivas: a angiodinografia (Ecodoppler) das artérias carótidas para estudo da relação da espessura íntima-média (IMT) e das características da placa⁴; o índice tornozelo-braço para detectar doença arterial periférica assintomática⁵. Nos últimos anos, o aumento do interesse pela pressão arterial sistólica e pressão do pulso como preditores de eventos cardiovasculares⁶ estimulou o desenvolvimento de técnicas para medir a distensibilidade \ rigidez arterial^{7,8}. O enfoque na pressão arterial foi alargado à rigidez e envelhecimento vascular e depois à disfunção endotelial que deram origem ao conceito de protecção vascular. Uma das técnicas para estudar a rigidez

arterial, a maior determinante do aumento da hipertensão sistólica isolada em relação com o fenómeno da onda reflexa e da pressão do pulso, é a medição da velocidade da onda de pulso (VOP) arterial. Esta, por definição, é a distância percorrida pelo fluxo sanguíneo dividida pelo tempo que este leva para percorrer a distância (metros/segundo). É medida de modo não invasivo e o padrão ouro da medida da rigidez aórtica. Quanto menor a VOP, melhor, o que significa que as artérias são distensíveis e elásticas. Contudo, a grande questão é saber se uma medida simples da rigidez arterial, a VOP, perante a estimativa de risco baseada nos factores de risco «tradicionais», acrescenta algum benefício na estratificação de risco, ou seja, se é um preditor independente de eventos cardiovasculares e, nessa medida, útil na prática clínica. A verdade é que a VOP como marcador de um processo vascular arterial será tanto mais útil quanto mais informação acrescentar sobre a presença ou risco da doença para além dos outros marcadores e na medida em que esta informação influencie as decisões clínicas.

Um primeiro consenso sobre aspectos metodológicos e aplicações clínicas da rigidez arterial foi obtido em 2006, onde se justificou a medição da VOP porque é simples e suficientemente válida para se utilizar como um procedimento diagnóstico na clínica^{9,10}. Posteriormente, os resultados de outros estudos reforçaram a evidência científica e aumentaram o interesse pela avaliação da rigidez arterial. Dados do estudo de Framingham sugeriram

Correio electrónico: evangelistarocha@hotmail.com

padrões de associação positiva entre marcadores de activação neurohumoral e a rigidez arterial independente de outros factores de risco¹¹. A velocidade da onda de pulso arterial aumentada (VOP > 12 m/s) no estudo populacional *Copenhagen County*, com o *follow-up* de 13 anos, esteve associada a um aumento de 50% do risco de eventos cardiovasculares¹². Do mesmo modo, a VOP constituiu um factor preditor independente de eventos cardiovasculares em homens japoneses seguidos durante 8,2 anos¹³. Para além disso, os índices indirectos da rigidez aórtica e da onda reflectida, a pressão arterial central e o índice de aumento, também confirmaram ser preditores independentes de eventos cardiovasculares^{14,15}. Todavia, após o ajustamento por outros factores de risco, incluindo a massa ventricular esquerda e o IMT da carótida, apenas a pressão arterial sistólica central foi preditora consistente e independente da mortalidade cardiovascular¹⁵. Depois, como o valor preditor aditivo da pressão arterial central além da medição da pressão arterial periférica (braço) pareceu limitado noutros estudos, é questionável se a medição da pressão arterial central deve ser feita regularmente para definir o perfil clínico dos hipertensos que necessitam de fazer outras investigações².

No estudo publicado neste número da Revista Portuguesa de Cardiologia, Telmo Pereira et al.¹⁶ apresentam valores de normalidade da VOP carotídeo-femoral (VOPcf), numa amostra da população portuguesa, ajustada à idade e sexo — uma subanálise do estudo EDIVA — e a relação entre a VOPcf e o risco cardiovascular, com base no seguimento durante dois anos. A reprodutibilidade da medição da VOPcf, analisada pela correlação das medições inter e intra-observador, foi elevada (coeficientes de correlação de Pearson superiores a 0,9). Estes resultados estão de acordo com outros estudos que utilizaram metodologias diferentes, igualmente adequadas, quer na medição, quer na análise estatística^{17,18}. Apesar da reprodutibilidade não ser suficiente para garantir a validade de uma medição é uma condição necessária na medida em que estas duas características são atributos estatísticos *major* de qualquer medição incluindo os resultados de um teste diagnóstico. Se a medição não for razoavelmente reprodutível terá pouca utilidade. Neste estudo foram avaliados 668 indivíduos de baixo risco cardiovascular com o aparelho Complior e os investigadores optaram por uma definição estatística de normalidade (percentil 95), ajustada para a idade e sexo, tal como para definir o agravamento da VOP com significado clínico. Além da distribuição dos valores da VOP, os autores que têm uma longa investigação no âmbito da rigidez arterial apresentam ao mesmo tempo dados relativos ao risco analisado pela regressão de Cox (*in press*) que apontam no sentido da relação entre a VOP e o risco cardiovascular diminuir com a idade e co-morbilidades como a hipertensão arterial ou diabetes. Estes resultados são concordantes com uma metanálise recente¹⁹ que confirmou que a medição da VOPcf é a medida de rigidez das grandes artérias melhor estabelecida e preditora de eventos totais cardiovasculares e da mortalidade, sendo de destacar a consistência dos 12 estudos. Nesta análise, ajustada pelos factores de risco convencionais — idade, sexo, pressão arterial sistólica, colesterol, HDL, consumo de tabaco e medicação anti-hipertensiva — as razões de risco para a variação de um DP (1-DP) da VOP foram respectivamente 1,19 para a doença

coronária, 1,25 para o acidente vascular cerebral, 1,27 para os eventos cardiovasculares e 1,18 para a mortalidade por todas as causas, todas estatisticamente significativas, isto é, um aumento de risco aproximadamente de 20% por 1-DP mais elevado da VOP. Quando os resultados são estratificados pela idade, mostram que o efeito preditivo da VOP é mais elevado nos indivíduos com menos de 50 anos de idade, embora a relação ainda seja significativa para aqueles com mais de 50 anos. O próximo passo será analisar os mesmos dados para determinar quanto é que a VOP acrescenta ao rastreio convencional, independente de outros factores de risco. Os resultados de Telmo Pereira et al. são importantes porque provam o interesse da medição da VOP na estimativa de risco cardiovascular e contribuem para a definição dos valores de referência da normalidade, ajudando a preencher uma lacuna que tem dificultado a sua aplicação na avaliação clínica de rotina dos doentes. No entanto, passados alguns anos de investigação, porque será que a medição da VOP, assim como outras medidas de rigidez arterial, apesar de estar recomendada como um procedimento clínico útil nas *Guidelines*¹⁻³, não é utilizada de um modo regular na avaliação clínica de indivíduos em risco de sofrerem de doenças cardiovasculares? Para o justificar podem invocar-se algumas razões. Uma, resulta do facto da metodologia para medir a VOPcf ainda não estar claramente estandardizada e de poder haver diferenças entre os valores absolutos da VOPcf obtidos por diferentes metodologias²⁰. Outra, é que os estudos utilizam valores *cut-off* diferentes para indicarem aumento de risco, por ausência de valores de referência, embora em 2010 já tenham sido definidos com base numa grande amostra da população Europeia²¹. Não obstante esta publicação constituir uma base sólida para futuras investigações no sentido da estandardização da VOPcf, é possível identificar algumas limitações metodológicas. Trata-se de um estudo transversal de uma grande amostra (n = 11 092 — população de referência; n = 1455 — população «normal», i. e. população com pressão arterial óptima/normal e sem factores de risco cardiovasculares) que incluiu 13 centros em oito países Europeus, múltiplos observadores, diferentes metodologias, embora tenham sido utilizadas fórmulas matemáticas para harmonização das medições (aparelho-sistema Sphymocor e aparelho-sistema Complior), mas que não dá informações sobre a evolução da VOP com o tempo e os seus efeitos. Nesta fase de investigação, se os valores de referência devem ser usados como valores *cut-off* para o tratamento é uma questão ainda sem resposta. No entanto, as diferenças metodológicas relativamente ao estudo que fundamenta este Comentário Editorial não se limitam aos métodos de medição e de seguimento. De facto, as características da população normal foram diferentes quanto aos valores médios da pressão arterial e da idade (mais elevados no estudo português) o que pode justificar que os valores absolutos da VOP tenham sido mais elevados na população portuguesa. Isto porque a pressão arterial e a idade são dos factores mais determinantes da rigidez arterial e, portanto, da VOP. Por outro lado, a distribuição da VOP segundo o grupo etário foi caracterizada pela média \pm 2DP, mediana e percentis 10-90, enquanto no estudo português foi caracterizada a média (DP), a amplitude de variação e o percentil 95. Além disso, a comparação de estudos que analisaram o risco e/ou prognóstico^{16,19,21} está dificultada pela heterogeneidade da população e da análise

de covariância, tendo sido utilizadas diferentes unidades *cut-off* para investigar o aumento do risco.

A performance da VOP na prática clínica obviamente que depende, antes de mais, da capacidade em distinguir um estado ou processo normal de um estado patológico que se repercute na distensibilidade arterial. Como a VOP é uma variável contínua, a sua medição com o objectivo de teste diagnóstico implica a predefinição dos limites da normalidade — o tema central deste artigo. Quanto ao critério de normalidade de uma variável, dependente de alguns determinantes e associada a um risco contínuo e progressivo, como é o caso da VOP, não é uma tarefa fácil nem é de esperar a sua definição inequívoca. O conceito da palavra «normal» pode ser definido com base no modelo estatístico estipulado para a distribuição da variável medida, por ser comum numa população, não estar associada a uma doença tratável ou ainda corresponder a valores desejáveis para o indivíduo. O modelo estatístico mais utilizado é a distribuição Gaussiana que Gauss e outros estatísticos classificaram como normal quando a curva da distribuição era em forma de sino. O critério estatístico mais comum de normal equivale a valores inferiores à média ± 2 DP ou ao percentil 95. Este modelo estatístico classifica como anormais 5% dos indivíduos mas se forem utilizados testes múltiplos (n) no mesmo indivíduo, a probabilidade de ter um resultado anormal é $1 - (0,95)^n$. O percentil é um outro modo de avaliar o parâmetro de dispersão, cada vez mais utilizado pelos investigadores, que informa sobre a posição de um indivíduo em relação à população a que pertence e a probabilidade de pertencer a um universo normal ou patológico. Porém, a palavra normal em clínica aplica-se para a distinção entre saúde e doença e para esse efeito este modelo muitas vezes não faz sentido. De tal modo, que a utilização frequente deste modelo estatístico inapropriado de anormalidade foi designada como o «fantasma de Gauss». O modelo estatístico é fácil de interpretar quando existem duas distribuições independentes, isto é, duas populações distintas, uma sem doença e outra com doença, sem sobreposição, como acontece com algumas doenças genéticas, mas a maioria das doenças não se caracterizam por este padrão de distribuição.

De qualquer forma, há que definir os limites para identificar os casos normais e anormais, positivos ou negativos, mesmo que muitas vezes arbitrários. Por exemplo, a classificação da pressão arterial tem sido modificada ao longo dos anos segundo valores separadores diferentes e, como dizia Sir George Pickering, com alguma arbitrariedade. Acresce que relativamente à VOP, tal como para a pressão arterial, não é completamente claro se a normalidade deve ser definida segundo a idade. Com efeito, para a pressão arterial provou-se que era errado aceitar que devia subir fisiologicamente com a idade²² e foram definidos limites fixos, independentes da idade, sendo evidente que deste modo uma grande proporção de idosos eram hipertensos. Também se sabe que, utilizando um valor fixo da VOP, mesmo que corrigido para o envelhecimento normal com a idade, a maioria dos hipertensos terão valores da VOP elevados²¹. Quanto ao valor da VOP proposto, fixo, de 12 m/s para definir anormalidade, baseia-se em dados de efeito (*outcomes*) mas ainda falta a evidência relativa ao efeito da intervenção sobre a VOP. Então, o valor de corte (*cut-off*) recomendado (VOP > 12 m/s) deve

ser universal ou ajustado a outras características? Esta dúvida coloca-se porquanto outros grupos estabeleceram valores normais mas apresentam limitações relacionadas com a dimensão da amostra (pequena) e o intervalo etário (reduzido), factor muito importante porque a idade tem uma forte influência na VOP. Além disso, alguns autores excluem doentes hipertensos tratados ou diabéticos ou com hipercolesterolemia e a VOPcf difere nestes doentes mas não a quantificam. Por isso, a influência de outros factores de risco na VOPcf é difícil ser bem determinada, permanecendo uma questão para ser investigada. Sem dúvida que, como foi constatado pela *Arterial Stiffness' Collaboration*, a maior necessidade para a standardização da VOPcf é puramente metodológica e esta ainda não foi alcançada. Nesta fase, o modo de utilizar os valores dos dados de referência para seleccionar e estratificar os doentes (ajustados ou não por idade/pressão arterial, valor do percentil, etc) ainda não está estabelecido. Falta, portanto, ainda definir por Comitês de Peritos a metodologia *standard* para medir a VOPcf no futuro e estabelecer valores limiar. Se estes valores devem ser ajustados à idade é um tema para ser resolvido com a implementação de estudos prospectivos baseados em medições da VOPcf. Se a VOP não é apenas um factor de risco/prognóstico mas também um indicador em que se devem basear as intervenções terapêuticas permanece por ser definido. Por fim, se as alterações da VOP podem constituir um objectivo *surrogat* é uma hipótese que não se sabe se é verdadeira. Todavia, com base na distribuição da VOP por idade e grupo de pressão arterial, actualmente já é possível identificar os indivíduos com risco acrescido por grupos etários e em que percentil da população de referência (ou normal) o indivíduo está. Para além disso, o testar o valor dos dados independente da metodologia e equipamento utilizado é um passo importante em direcção à implementação da VOPcf na prática clínica. Em suma, há questões por responder, sendo necessário continuar a investigação no futuro²¹, razão provável para que a Associação Americana de Cardiologia (AHA)²³ ainda não recomende medidas específicas da rigidez arterial na estimativa de risco cardiovascular em adultos assintomáticos fora dos contextos de investigação (Classe III; nível de Evidência:C). Neste momento, porém, já existe uma base sólida para prosseguir na direcção da standardização da VOP. Preenchido este requisito, condição essencial, e após recomendações de medidas da VOP pela Sociedade Europeia de Hipertensão², prevê-se que a evolução se caracterize por aumento da acessibilidade aos dispositivos de medição da VOP e maior aplicabilidade na prática clínica, sobretudo nos cuidados de saúde primários.

Bibliografia

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-87.
2. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009;27:2121-58.

3. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14 (Suppl 2):E1-E40.
4. Simon A, Garipey J, Chironi G, et al. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20:159-69.
5. Feringa HH, Bax JJ, Elhendy A, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006;166:529-35.
6. Benetos A, Safar M, Rudnich A, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-5.
7. Safar ME, Frohlich ED. The arterial system in hypertension: a prospective view. *Hypertension* 1995;26:10-4.
8. Giannattasio C, Mancia G. Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alterations in diseases and effects of treatment. *J Hypertens*. 2002;20:1889-900.
9. Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999;33:1111-7.
10. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al; em nome do European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-605.
11. Lieb W, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Multimarker approach to evaluate correlates of vascular stiffness: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119:37-43.
12. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, et al. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? *J Hypertens* 2009;27:1165-71.
13. Inoue M, Maeda R, Kawakami H, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. *Circ J* 2009;73:549-53.
14. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, et al., em nome do Aortic Blood Pressure and Survival Study Group. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension* 2008; 51:848-55.
15. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens*. 2009;27:461-7.
16. Pereira T, Maldonado J, Polónia J, et al.; em nome dos participantes do Projecto EDIVA. Definição de valores de referência da velocidade da onda de pulso arterial numa população portuguesa: uma sub-análise do projecto EDIVA. *Rev Port Cardiol*. 2011;30:691-8.
17. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens*. 1998;16:2079-84.
18. Matsui Y, Kario K, Ishikawa J, et al. Reproducibility of arterial stiffness indices (pulse wave velocity and augmentation index) simultaneously assessed by automated pulse wave analysis and their associated risk factors in essential hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2004;27:851-7.
19. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318-27.
20. Weber T, Ammer M, Rammer M, et al. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. *J Hypertens*. 2009;27:1624-30.
21. The Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values. *Eur Heart Journal*. 2010;31:2338-50.
22. Franklin SS, Gustin WT, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96:308-15.
23. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010;122:2748-64.