

IDENTIFICAÇÃO DE PARÂMETROS FUNCIONAIS E ESTRUTURAIS DO SISTEMA  
ARTERIAL EM INDIVÍDUOS NORMOTENSOS E COM HIPERTENSÃO ARTERIAL  
SISTÊMICA

Arthur de Sá Ferreira

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DA COORDENAÇÃO DOS  
PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO DE ENGENHARIA DA UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS  
PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA  
BIOMÉDICA.

Aprovada por:

---

Prof. Marcio Nogueira de Souza, D.Sc.

---

Prof. José Barbosa de Medeiros Gomes Filho, Livre Docente

---

Prof. João Carlos Machado, Ph.D.

---

Prof<sup>a</sup>. Eliete Bouskela, D.Sc.

---

Prof. Roberto Luiz Menssing da Silva Sá, D.Sc.

---

Prof. Roberto Aizik Tenenbaum, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

AGOSTO DE 2006

FERREIRA, ARTHUR DE SÁ

Identificação de Parâmetros Funcionais e Estruturais do Sistema Arterial em Indivíduos Normotensos e com Hipertensão Arterial Sistêmica [Rio de Janeiro] 2006

XI, 103 p., 29,7 cm (COPPE/UFRJ, D.Sc., Engenharia Biomédica, 2006)

Tese – Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE

1. Diagnóstico da Hipertensão Arterial

I. COPPE/UFRJ II. Título (série)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que contribuíram para a realização deste trabalho:

- aos meus pais, pelo incentivo e dedicação incondicionais;
- à minha esposa, Daniele Mendonça Ferreira, simplesmente por tudo;
- ao Prof. Marcio Nogueira de Souza, pelo incentivo e apoio durante a pesquisa;
- ao Dr. José Barbosa Filho, pela experiência clínica sólida e fundamental na discussão dos resultados;
- ao Dr. Ivan Cordovil, pelo suporte operacional constante, pela ajuda na coleta de dados e pelas sugestões construtivas;
- aos pacientes e funcionários do Instituto Nacional de Cardiologia;
- aos demais membros da banca examinadora, pela contribuição individual na construção do conhecimento exibido neste trabalho.

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

IDENTIFICAÇÃO DE PARÂMETROS FUNCIONAIS E ESTRUTURAIS DO SISTEMA ARTERIAL EM INDIVÍDUOS NORMOTENSOS E COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Arthur de Sá Ferreira

Agosto/2006

Orientadores: Marcio Nogueira de Souza

José Barbosa de Medeiros Gomes Filho

Programa: Engenharia Biomédica

As disfunções arteriais na hipertensão sistêmica primária refletem-se na elasticidade dos vasos, a ponto da rigidez arterial ser considerada um marcador de risco para doenças cardiovasculares. O objetivo deste trabalho foi estudar conjuntamente métodos não-invasivos de avaliação do estado do segmento braquial-radial de modo a proverem informações complementares ao diagnóstico de hipertensão. A velocidade da onda de pulso foi calculada com diferentes pontos fiduciais (mínimo diastólico, pé, máximo da 2ª derivada, máximo da 1ª derivada e máximo sistólico). Modelos do sistema arterial (Windkessel-3, Windkessel-4 e Linha de Transmissão) que representam as propriedades de interesse clínico (complacência e raio) foram programados para solução via algoritmos de minimização de erro unidimensionais (Busca da Seção de Ouro, método de Brent, Análise de Intervalo e Gradiente Descendente) e n-dimensionais (Gradiente Descendente). Métodos para avaliação da morfologia da onda de pulso e das suas modificações durante a reatividade vascular foram propostos. Diferenças estatisticamente significativas foram encontradas entre grupos com 63 normotensos e 52 hipertensos quando todos os métodos propostos foram utilizados. Os resultados obtidos demonstram os diversos padrões adaptativos (hipertrofia, remodelagem e disfunção endotelial) que a hipertensão arterial primária pode apresentar, indicando que a conjunção dos métodos apresentados pode contribuir para um diagnóstico mais apurado desta doença.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

FUNCTIONAL AND STRUCTURAL PARAMETER IDENTIFICATION OF ARTERIAL  
SYSTEM IN NORMOTENSIVE AND SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSIVE  
SUBJECTS

Arthur de Sá Ferreira

August/2006

Advisors: Marcio Nogueira de Souza

José Barbosa de Medeiros Gomes Filho

Department: Biomedical Engineering

Arterial dysfunction on essential hypertension can be reflected as an increased stiffness, and this index is considered a risk factor for cardiovascular diseases. The aim of this work was to evaluate three noninvasive methods of measuring arterial function at the brachial-radial segment to provide complementary information to hypertension diagnosis. Pulse wave velocity was calculated using different fiducial points (diastolic pressure, foot, maximum of 2<sup>nd</sup> derivative, maximum of 1<sup>st</sup> derivative and systolic pressure). Models of the arterial system (Windkessel-3, Windkessel-4 and Transmission Line) representing the properties with clinical relevance (compliance and radius) were implemented. The models were solved by optimization procedures in one (Golden Section Search, Brent's method, Interval Analysis and Steepest Descent) and n-dimensions (Steepest Descent). Techniques for pulse wave analysis at rest and during reactive hyperemia were proposed. Statistically significant differences were found between 63 normotensive and 52 hypertensive individuals applying all three methods. Results obtained show the several adaptative patterns (hypertrophy, remodeling and endothelial dysfunction) presented by hypertensive subjects, pointing that conjunction of the proposed methods can contribute to a more accurate diagnosis of this disease.

## ÍNDICE

<b>Folha de Rosto.....</b>	<b>i</b>
<b>Ficha Catalográfica.....</b>	<b>ii</b>
<b>Agradecimentos.....</b>	<b>iii</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>iv</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>v</b>
<b>Índice.....</b>	<b>vi</b>
<b>Lista de Siglas e Símbolos Utilizados no Texto.....</b>	<b>viii</b>
<b>Capítulo I – Introdução, Justificativa e Objetivo.....</b>	<b>1</b>
<b>Capítulo II – Métodos Não-invasivos para Avaliação do Estado Arterial.....</b>	<b>4</b>
II.1 Palpação das Ondas de Pressão.....	4
II.2 Estudo do Fluxo Sangüíneo.....	6
II.3 Velocidade de Onda de Pulso (VOP).....	7
II.4 Complacência Arterial: Modelagem.....	8
II.5 Hiperemia Reativa Pós-Oclusiva.....	11
II.6 Análise da Morfologia da Onda de Pulso.....	12
<b>Capítulo III – Fisiologia Arterial, Hemodinâmica e Fisiopatologia da Hipertensão Arterial Sistêmica.....</b>	<b>14</b>
III.1 Gênese da Onda de Pulso Arterial: Ciclo Cardíaco.....	14
III.2 Anatomia e Função das Artérias.....	16
III.3 Princípios de Hemodinâmica.....	20
III.4 Reflexão de Ondas no Sistema Arterial.....	22
III.5 Classificação da Pressão Arterial e Risco para Doença Cardiovascular.....	24
III.6 Avaliação do Paciente com Hipertensão Arterial Sistêmica.....	25
III.7 Hipertensão Arterial Sistêmica Primária e Secundária.....	26
<b>Capítulo IV – Materiais e Métodos.....</b>	<b>32</b>
IV.1 Métodos.....	32
IV.1.1 Velocidade de Onda de Pulso.....	32
IV.1.2 Determinação das Propriedades Mecânicas Arteriais: Analogia Eletro-hidráulica.....	34
IV.1.3 Quantificação da Função Endotelial: Hiperemia Reativa Pós-Oclusiva (HRPO).....	41
IV.1.3.1 Quantificação através da Amplitude dos Pulsos...	41
IV.1.3.2 Quantificação através da Morfologia dos Pulsos..	42
IV.1.4 Minimização de Funções .....	44

IV.1.4.1 Separando o Mínimo (BAM).....	45
IV.1.4.2 Busca da Seção de Ouro (GSS).....	46
IV.1.4.3 Método de Brent (BM).....	47
IV.1.4.4 Análise de Intervalo (IA).....	48
IV.1.4.5 Gradiente Descendente (SD).....	49
IV.1.4.6 Simplex (DS).....	49
IV.2 Validações dos Métodos: Simulações Computacionais.....	50
IV.3 Materiais.....	52
IV.3.1 Casuística.....	52
IV.3.2 Equipamentos.....	53
IV.3.3 Delineamento do Estudo e Protocolo Experimental.....	54
IV.3.4 Processamento dos Sinais.....	55
IV.3.5 Análise Estatística.....	55
<b>Capítulo V – Resultados.....</b>	<b>57</b>
V.1 Validação do Sistema: Simulação Computacional.....	57
V.1.1 Comparação de Algoritmos de Minimização para os Modelos Windkessel.....	57
V.1.2 Comparação de Algoritmos de Minimização para o Modelo de Parâmetros Distribuídos.....	58
V.2 Estudo Clínico.....	60
V.2.1 Velocidade de Onda de Pulso: Comparação dos Métodos e entre Grupos.....	61
V.2.2 Comparação entre Wk-3, Wk-4 e LT-3.....	62
V.2.3 Reatividade Vascular: Tangente Hiperbólica, Ângulos Sistólico e Diastólico e Índices de Reflexão.....	69
V.2.4 Integração dos Exames Complementares.....	73
<b>Capítulo VI – Discussão.....</b>	<b>77</b>
VI.1 Velocidade de Onda de Pulso.....	79
VI.2 Determinação de Propriedades Mecânicas Arteriais.....	80
VI.3 Reatividade Vascular.....	84
VI.4 Exames Complementares Integrados.....	87
<b>Capítulo VII – Conclusão.....</b>	<b>89</b>
<b>Referências.....</b>	<b>90</b>
<b>Anexo I – Algoritmos de Minimização de Funções.....</b>	<b>100</b>

## Lista de Siglas e Símbolos Utilizados no Texto:

$\rho$  = densidade do sangue

$\eta$  = viscosidade do sangue

$c_u$  = coeficiente referente ao perfil de velocidade parabólico do fluxo sanguíneo

$$\nabla^2 = \left( \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right)$$

$p(x, t)$  = forma de onda de pressão longitudinal

$u(x - c \cdot t)$  = forma de onda progressiva captada em função do deslocamento (deslocamento no sentido positivo de x)

$f(t - x/c)$  = forma de onda progressiva captada em função do tempo (deslocamento no sentido positivo de x)

$f(x_0, t)$  = forma de onda de pressão progressiva captada em função do tempo na posição  $x_0$

$v(x + c \cdot t)$  = forma de onda regressiva captada em função do deslocamento (deslocamento no sentido negativo de x)

$g(t + x/c)$  = forma de onda regressiva captada em função do tempo (deslocamento no sentido negativo de x)

$g(x_0, t)$  = forma de onda de pressão regressiva captada em função do tempo na posição  $x_0$

$y$  = função arbitrária

$H_{Wk4}(s)$  = função de transferência do Wk-4

$h_{Wk4}(t)$  = resposta impulsiva do Wk-4

$H_{LT-3}(s)$  = função de transferência do LT-3

$R$  = resistência do vaso

$L$  = inércia do sangue

$L_b$  = inércia do segmento arterial braquial

$L_r$  = inércia do segmento arterial radial

$C_m$  = complacência do leito vascular da mão

$C_b$  = complacência do segmento arterial braquial

$C_r$  = complacência do segmento arterial radial

$r_b$  = raio da artéria braquial



$r_r$  = raio da artéria radial

$r$  = raio do vaso

$\Delta D_b$  = variação de diâmetro da artéria braquial

$\Delta D_r$  = variação de diâmetro da artéria radial

$R_b$  = resistência do segmento arterial braquial

$R_r$  = resistência do segmento arterial radial

$R_{m1}$  = resistência do leito vascular da mão

$R_{m2}$  = resistência do leito vascular da mão

$S_b$  = segmento arterial braquial

$S_r$  = segmento arterial radial

$dx$  = comprimento da seção da linha de transmissão

$PP(t)$  = pressão de pulso em função do tempo ao longo da hiperemia reativa

$PP_0$  = valor da pressão de pulso normalizada no 1º batimento

$\Delta PP$  = variação da pressão de pulso normalizada

$K$  = ponto de inflexão da amplitude em relação ao tempo

$Adia$  = ângulo diastólico, formado pela seqüência de vales em função do tempo

$Asis$  = ângulo sistólico, formado pela seqüência de picos em função do tempo

$\Delta x$  = comprimento do segmento em estudo

$Z_{in}$  = impedância de entrada do sistema

$Z_0$  = impedância terminal (resistência periférica associada ao segmento)

$IR_{1,2}$  = índice de reflexão calculado a partir das amplitudes da onda progressiva e do 2º pico sistólico

$IR_{1,3}$  = índice de reflexão calculado a partir das amplitudes da onda progressiva e da primeira onda de reflexão

$A_i$  = amplitude do pico da onda gaussiana  $i$

$t_{0i}$  = tempo do pico da onda gaussiana  $i$

$s_i^2$  = largura da função gaussiana que modela a onda de pressão  $i$

$x_0$  = posição inicial

$t$  = tempo

$t_0$  = tempo inicial

$\Delta t$  = intervalo de tempo

$c$  = velocidade de propagação no meio  
Alx = fator de amplificação  
BAM = separação de um mínimo (*bracketing a minimum*)  
BM = método de Brent sem derivada (*Brent's method*)  
BR = segmento arterial braquial-radial  
CIA = critério de informação de Akaike  
DS = simplex (*downhill simplex*)  
FC = frequência cardíaca  
FT = função de transferência  
GC = grupo controle  
GE = grupo experimental  
GSS = busca da seção de ouro (*golden section search*)  
HAS = hipertensão arterial sistêmica  
HRPO = Hiperemia Reativa Pós-Oclusiva  
IA = análise de intervalo (*interval analysis*)  
IMC = índice de massa corporal  
 $IP_{DVP}$  = índice de resistência  
LT = linha de transmissão  
LT-3 = modelo de parâmetros distribuídos com 3 seções  
NO = óxido nítrico  
P1 = onda de pulso proximal, captada sobre a artéria braquial  
P2 = onda de pulso distal, captada sobre a artéria radial  
PA = pressão arterial  
PAD = pressão arterial diastólica  
PAM = pressão arterial média  
PAS = pressão arterial sistólica  
PP = pressão de pulso  
PR = período refratário  
RPT = resistência periférica total  
SD = gradiente descendente (*steepest descent*)  
SRI = índice de reflexão sistólica  
VE = ventrículo esquerdo  
VOP = velocidade da onda de pulso  
VOP BR = velocidade da onda de pulso do segmento braquial-radial  
 $VOP_{min}$  = velocidade da onda de pulso calculada com o método de mínimo (vale)  
 $VOP_{pé}$  = velocidade da onda de pulso calculada com o método de pé

$VOP_{2aD}$  = velocidade da onda de pulso calculada com o método de máximo da 2ª derivada

$VOP_{1aD}$  = velocidade da onda de pulso calculada com o método de máximo da 1ª derivada

$VOP_{max}$  = velocidade da onda de pulso calculada com o método de máximo (pico)

$Wk$  = *windkessel*

$Wk-2$  = *Windkessel* de 2 elementos

$Wk-3$  = *Windkessel* de 3 elementos

$Wk-4$  = *Windkessel* de 4 elementos

# Capítulo I – Introdução, Justificativa e Objetivo

Segundo as Sociedades Brasileiras de Hipertensão e de Cardiologia, as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 27% dos óbitos ocorridos no Brasil em 1998; se fossem excluídos os óbitos por causas mal definidas e violência, esse índice chegaria a 40% (SBC, 2002). A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) afeta aproximadamente um bilhão de pessoas em todo o mundo. Com o envelhecimento da população, a prevalência da HAS aumentará ainda mais, caso medidas efetivas de prevenção não sejam executadas (BEERS & BERKOW, 2002).

A etiopatogenia do sistema cardiovascular envolve a interação de complexos mecanismos genéticos e ambientais. As artérias constituem o alvo principal de todos os fatores de risco das doenças desse sistema e é a partir das lesões que acometem a sua parede, tal como a aterosclerose, que vários órgãos podem ter a função comprometida (ASMAR, 1999). As disfunções arteriais refletem-se nas alterações da elasticidade desses vasos, a ponto de atualmente ser considerada como um marcador de risco de valor preditivo independente (CHENG *et al.*, 2002; MAHMUD & FEELY, 2003; LAURENT *et al.*, 2005). Sendo assim, é importante reconhecer essas alterações e proteger as artérias com medidas terapêuticas que não só restrinjam a lesão de sua parede como atenuem ou revertam as lesões existentes.

A avaliação do pulso arterial como um reflexo das dicotomias vida/morte e saúde/doença remonta aos chineses, que desenvolveram esse exame há pelo menos três milênios e já eram capazes de estabelecer diagnósticos de doenças sistêmicas baseados nessa técnica (T'AO, 1953; MAHMUD & FEELY, 2003). Após os chineses, os egípcios, árabes e europeus apreciaram essa arte (MAHMUD & FEELY, 2003). Cientificamente, confirma-se a teoria chinesa de que as ondas de pulso, geradas pela contração do ventrículo esquerdo, contêm um importante valor diagnóstico, já que fornecem informações sobre o estado do sistema arterial e o prognóstico de suas doenças (URQUIZA *et al.*, 2000).

A forma da onda de pulso passa por alterações contínuas conforme percorre as artérias; seu aspecto em um sítio de captação é determinado tanto pelas características reológicas e geométricas, quanto pelas características marginais (isto é, resistência periférica associada, bifurcações, entre outros). Portanto, a análise dessas ondas pode ser utilizada para o diagnóstico não-invasivo de distúrbios estruturais e funcionais presentes nos sistema vascular (BLEASDALE *et al.*, 2003).

A captação das ondas de pulso em dois sítios diferentes permite o cálculo da Velocidade de Onda de Pulso (VOP) (BRAMWELL & HILL, 1922), um parâmetro

associado às condições estruturais e funcionais do segmento arterial no qual é calculada. Utilizando os mesmos sinais gravados para calcular a VOP empregando a modelagem do segmento arterial, podem-se estimar parâmetros mecânicos relativos ao segmento (complacência e resistência) e que podem estar sendo influenciados pelo distúrbio hipertensivo (FERREIRA *et al.*, 2004a). Associado ao exame da rigidez arterial, pode ser acrescentado o exame da reatividade vascular, ou seja, a resposta do vaso aos estímulos das substâncias vasoativas ou da sua capacidade de auto-regulação.

A pesquisa de mestrado de FERREIRA (2002) resultou em um sistema de aquisição contínua (batimento a batimento) e processamento de ondas de pulso. O processamento inclui o cálculo automático (e manual) da VOP com cinco métodos descritos na literatura, a determinação da complacência arterial baseada no modelo *windkessel* (Wk) de três elementos e na utilização do método de gradiente descendente para a determinação desse parâmetro. Complementando, o processamento dos sinais de reatividade vascular também foi iniciado no referido trabalho. Associado aos resultados, um banco de dados e sinais de ondas de pulso de indivíduos normotensos e hipertensos foi organizado.

O objetivo central do presente estudo foi dar continuidade ao referido trabalho, identificando as propriedades mecânicas arteriais através do estudo da propagação unidimensional de ondas de pressão arterial adquiridas de modo não-invasivo (Figura 1.1). Para isso, modelos mais complexos (com mais parâmetros e maior capacidade de interpretação) do sistema arterial foram testados, assim como métodos computacionais robustos para a minimização multiparamétrica.

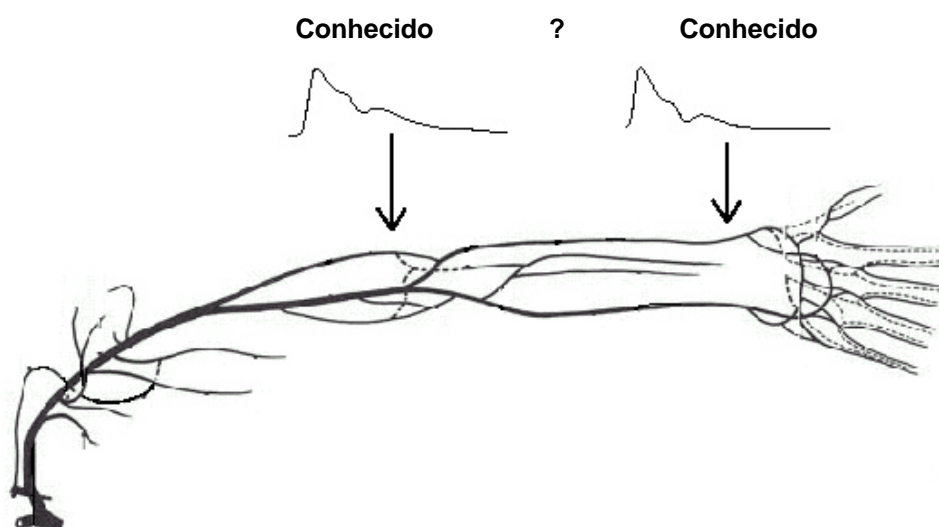


Figura 1.1: Proposta de identificação de segmentos arteriais utilizando sinais de ondas de pulso adquiridos em dois sítios arteriais superficiais.

De modo mais específico propôs-se:

- Estudar conjuntamente três métodos de avaliação do estado arterial – VOP, determinação de complacência e hiperemia reativa pós-oclusiva – de modo a proverem diagnósticos mais apurados;
- Programar e comparar modelos teóricos mais complexos que o clássico modelo *windkessel* de 3 elementos do sistema arterial, de modo a permitir a inclusão de elementos negligenciados nesse modelo (adoção de modelos *windkessel* de quatro elementos e de linha de transmissão) e algoritmos de minimização de erro mais robustos;
- Relacionar os resultados obtidos através dos três métodos com a avaliação clínica de indivíduos saudáveis normotensos e dos hipertensos.
- Desenvolvimento de um banco de sinais de pulsos arteriais periféricos e variáveis mecânicas do sistema vascular, devidamente rotulado e indexado, que será utilizado para fins didáticos e de pesquisa.

Na seqüência deste documento o Capítulo II compreende uma revisão sobre os métodos não-invasivos de avaliação do estado arterial. O Capítulo III apresenta a anatomia e a fisiologia do sistema arterial nos indivíduos normotensos, bem como a fisiopatologia da hipertensão arterial sistêmica, dando ênfase às artérias aqui estudadas. O Capítulo IV apresenta os métodos utilizados neste trabalho – VOP, determinação de parâmetros arteriais e hiperemia reativa pós-oclusiva – assim como os procedimentos computacionais para cada método e sua validação. No Capítulo V constam os resultados obtidos com indivíduos normotensos e hipertensos. O Capítulo VI é constituído da discussão dos resultados obtidos. Finalmente, o Capítulo VII apresenta as conclusões deste estudo.

## Capítulo II – Métodos Não-invasivos para Avaliação do Estado Arterial

A relevância clínica da avaliação do estado arterial, através de seus parâmetros anatômicos ou fisiológicos, deve-se a seu estreito relacionamento com as doenças cardiovasculares (CHENG *et al.*, 2002). Esta avaliação passou por um processo de aprimoramento que teve início milênios atrás e ainda está em processo evolutivo de refinamento técnico.

Os sinais utilizados nos procedimentos de avaliação da função e das características arteriais são, na maioria dos casos, pressão e fluxo sanguíneo. Diversos procedimentos foram desenvolvidos baseados nesses sinais, para estudo da estática e/ou da dinâmica arterial. Tais procedimentos podem ser inicialmente classificados como invasivos ou não-invasivos, de acordo com a intervenção necessária. Os métodos invasivos são mais dispendiosos, de execução lenta e causam desconfortos aos pacientes. Os procedimentos não-invasivos têm sobrepujado os invasivos por serem mais rápidos, com menor custo e com desconforto mínimo para o examinado (OLIVER & WEBB, 2003). COHN *et al.* (1995), comparando os resultados da análise da onda de pulso baseado em sinais invasivos e não-invasivos adquiridos simultaneamente, indicaram que o método não-invasivo tende a superestimar a complacência determinada. Além disso, os sinais de onda de pulso captados não-invasivamente exibiam menos componentes de alta frequência quando comparados aos adquiridos invasivamente. No entanto, MCVEIGH *et al.* (1999) reportaram outro trabalho com essa comparação e encontraram valores similares de complacência estimada utilizando sinais invasivos e não invasivos.

Os procedimentos de análise não-invasiva do estado arterial têm como objetivo a determinação de parâmetros relacionados com a rigidez do vaso, destacando-se a velocidade de onda de pulso e a complacência arterial. As sessões seguintes resumem esse processo.

### II.1 Palpação das Ondas de Pressão

A palpação dos pulsos pode ser considerada a forma mais simples de avaliação do estado fisiológico do sistema circulatório. O movimento das paredes arteriais é responsável pelos pulsos palpáveis. Apesar do deslocamento da parede

arterial ser da ordem de milímetros, a aplicação dos dedos na pele superficialmente às artérias altera seu diâmetro, aumentando a expansão radial (RUTHERFORD, 1995).

Os chineses utilizavam inicialmente a palpação do pulso para verificar se ainda existia vida ou não; posteriormente, como não era permitido a dissecação anatômica, o uso do pulso foi ampliado para o diagnóstico de doenças sistêmicas, inclusive a hipertensão arterial (BURTON, 1972; SHANGHAI COLLEGE OF TRADITIONAL MEDICINE, 1987).

Os livros de medicina tradicional chinesa (T'AO, 1953) descrevem seis tipos básicos de pulsos com frequência regular (rápido – lento; forte – fraco; superficial – profundo) e outros com frequência irregular (como variações dos 6 tipos regulares, totalizando 28 padrões diferentes) palpados em três sítios arteriais – artéria temporal, artéria radial e artéria pediosa. A combinação desses pulsos proporciona ao clínico tradicional chinês a detecção de desordens cardiovasculares (ou mesmo respiratórias e metabólicas) pela palpação dessas artérias. Verificou-se pela experimentação que a palpação da artéria radial correspondia à palpação das outras artérias, firmando-se então somente a primeira para o exame diagnóstico. A Figura 2.1 apresenta os locais de palpação dos pulsos na artéria radial segundo a medicina chinesa. Recentemente, JAN *et al.* (2003) estudaram os efeitos na onda de pulso provocados pela ligadura das artérias renais e esplênicas de ratos através da contribuição de componentes de frequência específicos na formação da composição espectral do pulso, relacionando-as com essa antiga técnica chinesa.

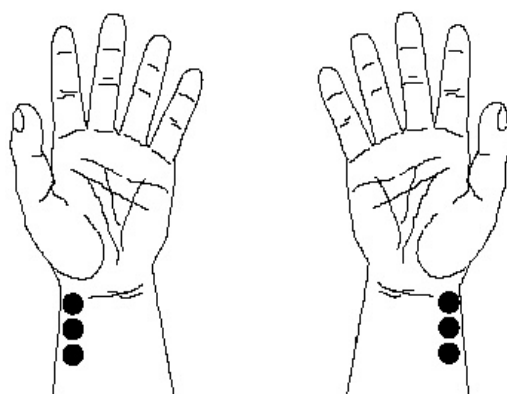


Figura 2.1: Locais de palpação do pulso segundo a medicina tradicional chinesa para detecção de desordens sistêmicas.

A técnica chinesa evoluiu a ponto de serem escritos tratados somente sobre esta arte. O *Mài Jīng*, escrito por *Wáng Shù-Hé* (180-270), é o livro mais antigo que trata especificamente do exame do pulso (e dos seus respectivos padrões patológicos) e mostra que, nesta época, seu estudo era bastante desenvolvido na medicina



tradicional da China (cerca de 200 variações de pulsos). Muito tempo se passou até que a importância do exame do pulso fosse novamente reconhecida; Galileu Galilei (1564-1642) desenvolveu o “pulsilógio”, um equipamento que consiste em um pêndulo de raio ajustável para oscilar com o mesmo período da frequência cardíaca (BURTON, 1972).

A medicina ocidental considera a palpação dos pulsos arteriais como conduta básica da avaliação do paciente com suspeita de doença cardiovascular (ANDREOLI *et al.*, 1990; BRAUNWALD, 1992). Assume-se que a força do pulso seja diretamente relacionada à pressão de pulso (RUTHERFORD, 1995).

A análise do pulso periférico expressa a mecânica da atividade cardíaca. Os critérios para análise clínica do pulso que melhor o descrevem são: ritmo (*pulsus regularis* ou *pulsus irregularis*), frequência (*pulsus frequens* ou *pulsus rarus*), dureza (*pulsus durus* ou *pulsus mollis*), celeridade (*pulsus celer* ou *pulsus tardus*) e amplitude (*pulsus magnus* ou *pulsus parvus*) (MAJOR & DELP, 1962). Um dos primeiros sinais de caracterização de distúrbio na fisiologia cardiovascular é a assimetria bilateral dos pulsos, que pode estar presente na aterosclerose, vasculite e dissecção aórtica. Dentre outras alterações palpáveis na artéria radial, podem-se: a) forte (na estenose aórtica supravalvar); b) fraco ou ausente (na insuficiência arterial); c) cheio (na coarctação da aorta); d) amplitude reduzida ou *pulsus parvus* (na redução no volume de ejeção); e) duplo pico sistólico – ou *bisferiens* – (na regurgitação aórtica com estenose); f) alternantes fortes e fracos com ritmo regular (na depressão severa da função miocárdica); g) alternantes fortes e fracos com ritmo irregular – ou bigeminantes – (nas contrações ventriculares prematuras); h) redução exagerada da força do pulso durante a inspiração normal – ou paradoxal – (na redução do volume ventricular ejetado e na transmissão da pressão negativa para a aorta) (BRAUNWALD, 1992).

A palpação dos pulsos possui como principais vantagens a execução simples, rápida e de custo muito reduzido. Porém, o treinamento necessário para o clínico distinguir alterações no pulso pode consumir muito tempo. Além disso, por ser um método com alto grau de subjetividade, podendo tornar-se questionável clinicamente.

## II.2 Estudo do Fluxo Sangüíneo

O estudo do fluxo sangüíneo foi abordado posteriormente às ondas de pressão. Willian Harvey (1579-1657) – anatomista, fisiologista e físico – publicou o livro

intitulado “*De Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus*”, no qual reforçou a importância do fluxo sanguíneo do pulmão ao átrio esquerdo e das arteríolas ao átrio direito (NICHOLS & O’ROURKE, 1998).

O estudo do fluxo sanguíneo pode ser acompanhado da aquisição de ondas de pressão. Ambos os sinais são utilizados em modelos (analogia eletro-hidráulica) do sistema cardiovascular para determinar parâmetros hemodinâmicos, tais como débito cardíaco e complacência arterial sistêmica.

Vários trabalhos utilizam ondas de fluxo (simuladas ou adquiridas) como entrada do modelo *windkessel* (Wk), sendo a saída (ondas de pressão) obtida através das equações de tensão e corrente, ou vice-versa (AVANZOLINI *et al.*, 1989, LI *et al.*, 1990, WESSELING *et al.*, 1993, STERGIOPULOS *et al.*, 1995, FOGLIARDI *et al.*, 1996, BURATTINI & NATALUCCI, 1998, STERGIOPULOS *et al.*, 1999).

## II.3 Velocidade de Onda de Pulso (VOP)

A velocidade com que as ondas de pulso percorrem o sistema arterial constitui uma medida clínica utilizada desde 1922 (BRAMWELL & HILL) como um marcador de disfunção do sistema arterial. Foi abandonada por algumas décadas por causa da falta de instrumentação adequada e pela dificuldade de realizar o cálculo manualmente. Com o avanço da tecnologia e sua disponibilidade a baixo custo, foi retomada e atualmente os sistemas de medição são informatizados e seu cálculo é totalmente automático. A reprodutibilidade desse método está na faixa de 10% a 14% (CHENG *et al.*, 2002).

Para o cálculo da VOP, uma referência temporal (ponto fiducial) precisa ser estabelecida. A literatura tem mostrado (CHENG *et al.*, 2002; FERREIRA, 2002; FERREIRA *et al.*, 2004a) mostra que, independentemente do ponto fiducial utilizado, a VOP é capaz de separar indivíduos normotensos de hipertensos, baseados em diferentes valores limítrofes, designados como pontos de corte. Além disso, tem sido observado que o ponto fiducial de menor erro estatístico (melhor compromisso entre o número de falsos positivos e de falsos negativos) e mais correlacionado com a complacência arterial é o obtido por meio do máximo da 1ª derivada do sinal de pressão arterial (FERREIRA *et al.*, 2004b).

A VOP é principalmente pressão-dependente, variando de forma não-linear com a pressão conforme a distensão desloca a carga entre os diferentes componentes da parede arterial (BLEASDALE *et al.*, 2003).

Os parâmetros mecânicos arteriais podem ser avaliados, de forma global, através da VOP. Porém, diferentes combinações entre tais parâmetros podem resultar em valores de VOP semelhantes, o que deixa a medida de VOP isolada em relativa desvantagem para o uso clínico.

## II.4 Complacência Arterial: Modelagem

Para a abordagem clínica da doença vascular, assim como no estudo da fisiologia cardiovascular e terapêutica medicamentosa, o uso de modelos matemáticos está cada vez mais estabelecido (GEORGE & BENEKEN, 1978). Essa forma de representação do sistema vascular permite a simulação de diversas condições fisiopatológicas de interesse. Vários modelos da circulação sangüínea humana foram propostos (AVANZOLINI *et al.*, 1989, LI *et al.*, 1990, WESSELING *et al.*, 1993, BURATTINI & NATALUCCI, 1998, SEGERS & VERDONCK, 2000). Os modelos podem ser lineares ou não-lineares, baseados em parâmetros concentrados ou distribuídos, e experimentados fisicamente ou através de métodos computacionais.

A modelagem permite estabelecer relações diretas entre o comportamento de variáveis mecânicas e elétricas, sendo os modelos representativos desse método os modelos Wk (com parâmetros concentrados) e os modelos baseados em linha de transmissão (LT, com parâmetros distribuídos). Nos modelos Wk, as artérias são consideradas câmaras de acomodação de sangue, enquanto que o modelo LT considera o sistema arterial como um tubo de tamanho finito dividido em segmentos (cada um composto por elementos representativos das propriedades mecânicas do segmento vascular).

Em ambas as teorias, o parâmetro mecânico de maior interesse clínico é a complacência, que se mostra alterada em distúrbios tais como hipertensão sistêmica, aterosclerose (processo patológico focal e oclusivo, localizado primariamente na camada íntima dos vasos) e a arteriosclerose (processo difuso e dilatador, primariamente na camada média) (O'ROURKE, 1995, KHDER *et al.*, 1997). Estas teorias têm sido empregadas sob diversos métodos, de modo a ampliar as informações sobre as condições clínicas do paciente. Os seguintes métodos de determinação de complacência têm sido estudados (STERGIOPOULOS *et al.*, 1995; STERGIOPOULOS, 1999):

- Determinação a partir do modelo Wk-2 (modelo Wk de 2 elementos):

- Decaimento (ajuste de uma função teórica à porção diastólica da onda de pressão);
- Área total sob a curva de pressão (modificação do método de decaimento, no qual se utiliza do cálculo integral no lugar de uma função exponencial);
- Pressão de pulso (utilizada para estimar a complacência através de um esquema iterativo que minimiza a diferença entre a pressão de pulso medida e a predita pelo modelo).
- Determinação a partir do modelo Wk-3 (modelo Wk de 3 elementos):
  - Métodos de ajuste de sinais teóricos (estimação de parâmetros baseado na aquisição de ondas de pressão e fluxo);
  - Integral (calculada durante a sístole).
- Determinação a partir do Wk-4 (modelo Wk de 4 elementos):
  - Relação entre pressão-fluxo na aorta.

O modelo Wk é considerado o mais antigo para estudo arterial (MAHMUD & FEELY, 2003). É utilizado desde 1899 (TOY *et al.*, 1985) para calcular o volume de ejeção a partir da pressão arterial, assumindo o princípio de que no sistema arterial, todas as variações de pressão são simultâneas. O modelo Wk-2 consiste em um resistor compondo a Resistência Periférica Total (RPT) em paralelo com um capacitor, que modela a complacência do sistema arterial. WESTERHOF (1968) (*apud* TOY *et al.*, 1985) propôs uma nova configuração do modelo, passando esse a compor o Wk modificado, ou Wk-3, onde uma resistência é colocada em série com o Wk-2 (formando a impedância característica do vaso) (Figura 2.2). Este modelo foi introduzido porque o WK-2 não é suficiente para descrever a impedância de entrada em altas frequências (QUICK *et al.*, 1998).

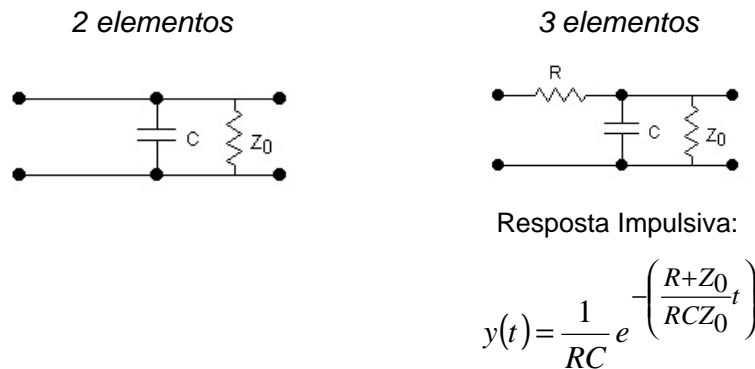


Figura 2.2: Modelos *windkessel* de 2 e 3 elementos. Os elementos R, C e  $Z_0$  representam, respectivamente, a resistência local, a complacência do segmento e a resistência periférica.

Apesar de sua ampla utilização, os modelos Wk-2 e Wk-3 apresentam algumas limitações na determinação de parâmetros. Por exemplo, os modelos subestimam a VOP medida, pois depende da magnitude e fase das ondas de reflexão (ondas cujos modelos Wk-2 e Wk-3 não conseguem explicar).

O Wk-3 parece não ser satisfatório como método de avaliação da complacência arterial. FOGLIARDI *et al.* (1996) relatam que, aplicada à estimativa de parâmetros baseada no ajuste da porção diastólica da onda de pulso, os parâmetros não podem ser validados por testes rigorosos, apesar de ajustar formas de ondas de pulso aceitáveis.

A proposta de BURATTINI & NATALUCCI (1998) para obter melhores formas de onda de pressão a partir do Wk-3 é a substituição do componente elástico (complacência linear) por um outro viscoelástico (complacência não-linear). LACOURSE *et al.* (1986) relatam que há diferenças não significativas entre os modelos lineares e não-lineares somente em frequências abaixo de 4 Hz.

FERREIRA (2002) desenvolveu um sistema de aquisição de ondas de pulso, de cálculo da VOP e de determinação de complacência, baseado na função de transferência (FT) do modelo Wk-3, sendo utilizado o método de gradiente descendente para a realização da determinação de parâmetros. Os resultados obtidos foram satisfatórios, considerando-se a simplicidade do modelo, embora a utilização de modelos e algoritmos mais complexos possa melhorá-los. A literatura relata que modelos Wk mais complexos, tais como os que incluem a inertância do sangue como parâmetro adicional (modelo Wk-4), são necessários para a melhora do ajuste de dados experimentais aos dados teóricos (TOY *et al.*, 1985). Entretanto, esses modelos não são capazes de fornecer informações sobre a topologia espacial do sistema arterial, mas sobre um segmento podem fornecer informações relevantes. Também não modelam a fase diastólica do pulso devido à presença de reflexões (QUICK *et al.*, 2001b).

Outra representação do sistema arterial pode ser feita através dos modelos de LT (NICHOLS & O`ROURKE, 1998). Esta forma de representação do sistema arterial é considerada uma das mais aproximadas da forma de propagação das ondas de pulso e fluxo arteriais, sendo considerada melhor do que os modelos Wk com parâmetros concentrados (LACOURSE *et al.*, 1986). Esse modelo ainda não foi utilizado com fins diagnósticos, mas apenas para simulação da fisiologia cardiovascular. O principal trabalho consiste no estudo de WESTERHOF *et al.* em 1962 (*apud* EINAV *et al.*, 1992), no qual todo o sistema arterial foi representado e cada segmento foi modelado por quantidades diferentes de seções. Em destaque, o segmento da artéria radial foi dividido em 4 seções (Figura 2.3).

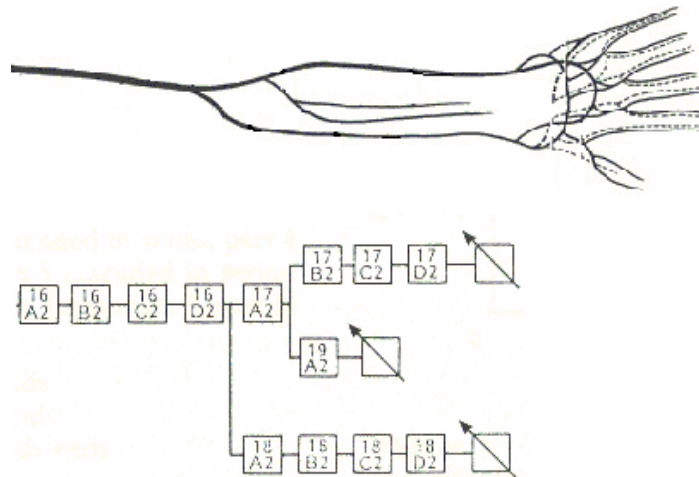


Figura 2.3: Trecho do modelo de linha de transmissão correspondente ao antebraço utilizado por WESTERHOF *et al.* (1962) para simular ondas de pressão. Modificado de EINAV *et al.*, 1992.

## II.5 Hiperemia Reativa Pós-oclusiva

A Hiperemia Reativa Pós-Oclusiva (HRPO) é uma manobra não-invasiva para avaliação da reatividade vascular (NICHOLS & O'ROURKE, 1998). Consiste na oclusão do fluxo sanguíneo para um segmento corporal (normalmente antebraço ou perna) durante 5 minutos pela aplicação de um manguito e subsequente desobstrução súbita do fluxo (BURTON, 1972; HERON *et al.*, 1995; RUTHERFORD, 1995; WEBER *et al.*, 1996; ANDERSON, 1999; BALDASSARRE *et al.*, 2001). O aumento do estresse de cisalhamento promove a chamada vasodilatação das arteríolas mediada pelo fluxo. Após a liberação do manguito, a variação do diâmetro arterial ou do fluxo sanguíneo é registrada para quantificação da função endotelial. A literatura normalmente avalia a vasodilatação mediada pelo fluxo cerca de 20-30 segundos após a liberação da oclusão, embora já existam metodologias que permitem o registro contínuo (entre 1-5 minutos) (BALDASSARRE *et al.*, 2001; FERREIRA *et al.*, 2003b; FERREIRA *et al.*, 2003c).

O NO está minimamente envolvido no aumento do fluxo sanguíneo da fase de pico da HRPO (10-30 segundos após a liberação do fluxo), mas possui papel importante na manutenção da vasodilatação na fase pós-pico (60 a 120 segundos). Pode-se considerar que o pico do fluxo sanguíneo na fase inicial da reatividade aumenta o estresse de cisalhamento, que pode liberar NO do endotélio (BALDASSARRE *et al.*, 2001).

WEBER *et al.* (1996), que avaliaram a função endotelial na artéria radial em indivíduos normotensos e hipertensos, encontraram um pequeno atraso entre o máximo de vasodilatação dentre esses indivíduos (sendo os hipertensos mais lentos para alcançar o pico de vasodilatação), assim como um retorno mais lento em direção ao diâmetro basal da artéria radial (Figura 2.4). Esses autores relatam ainda que a função endotelial pode não estar alterada em indivíduos hipertensos.

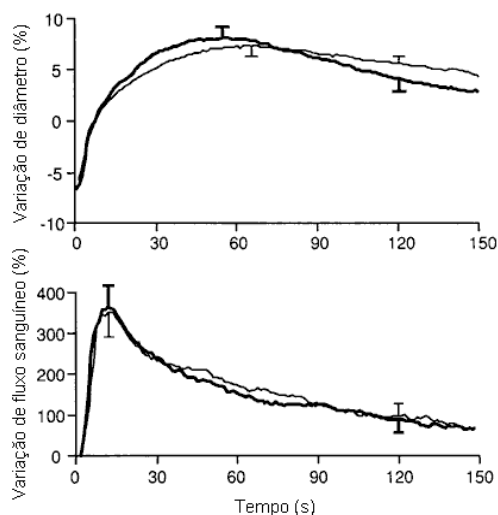


Figura 2.4: A manobra de hiperemia reativa não separa distintamente normotensos de hipertensos, quando avaliada pelo diâmetro da artéria radial e pela variação de fluxo para essa artéria. Linha grossa – normotensos; Linha fina – hipertensos (modificado de WEBER *et al.*, 1996).

## II.6 Análise da Morfologia da Onda de Pulso

A pletismografia avalia a complacência local, através da mensuração das variações de volume de uma extremidade (CHENG *et al.*, 2002) ou da impedância mecânica do segmento (ANDERSON, 1999).

A pletismografia é baseada na transmissão de luz infravermelha através do dedo, proporcionando uma forma de onda de “volume digital”. Esta técnica tem sido utilizada para avaliação da função endotelial em diabéticos e hipertensos. CHOWIENCZYK *et al.* (1999) desenvolveram um método que utiliza sinais de pletismografia para analisar o grau de dilatação arteriolar. O método calcula um índice de resistência ( $IP_{DVP}$ ) baseado na derivada do sinal de volume digital (Figura 2.5). MILLASSEAU *et al.* (2000) avaliaram a possibilidade de se utilizar o pulso radial com a mesma finalidade; seus resultados apontam que tanto o pulso de volume digital quanto

o de pressão na artéria radial são igualmente influenciados, podendo ambos ser utilizados.

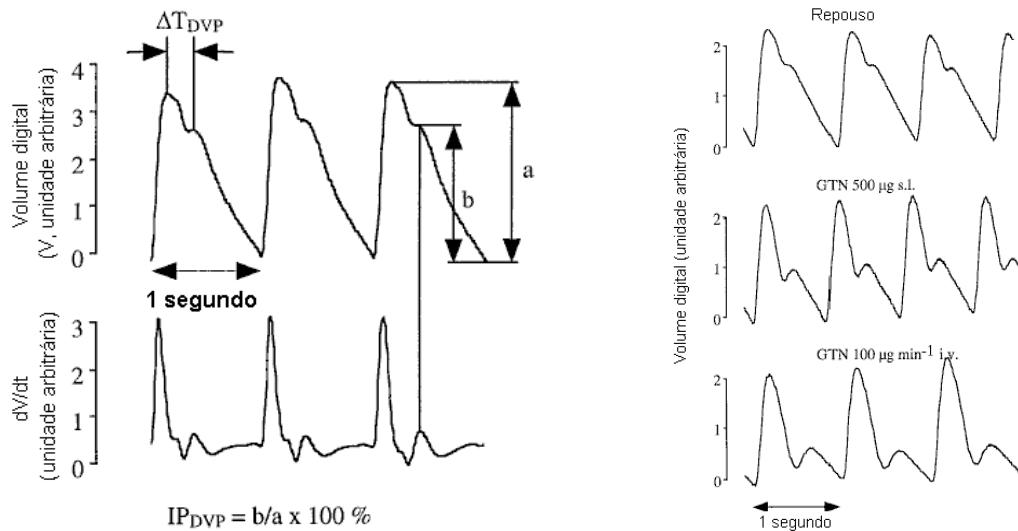


Figura 2.5: Esquerda: cálculo do índice de resistência ( $IP_{DVP}$ ) a partir da onda de volume digital. Superior: sinal de volume digital; inferior: derivada do sinal de volume digital com a localização do ponto de inflexão. Direita: alteração da amplitude da onda de reflexão após a administração de vasodilatadores. GTN – trinitrato de glicerina (modificado de CHOWIENCZYK *et al.*, 1999).

Utilizando a tonometria (técnica não-invasiva para estimação da pressão arterial) para adquirir sinais de pressão da artéria radial, HAYWARD *et al.* (2002a) encontraram também alterações na morfologia da onda de pulso e no fator de amplificação ( $Alx = IP_{DVP}$ ) quando substâncias vasodilatadoras (salbutamol e trinitrato de glicerina) foram aplicadas (Figura 2.6). Tais parâmetros apresentaram-se estatisticamente diferentes entre indivíduos saudáveis e outros com doença arterial coronariana. Esses autores sugerem ainda o uso do  $Alx$  como um indicador da função endotelial. Finalmente, DUPREZ *et al.* (2004) estudaram esses fenômenos na artéria radial calculando manualmente o índice de reflexão sistólico ( $SRI \equiv Alx \equiv IP_{DVP}$ ).

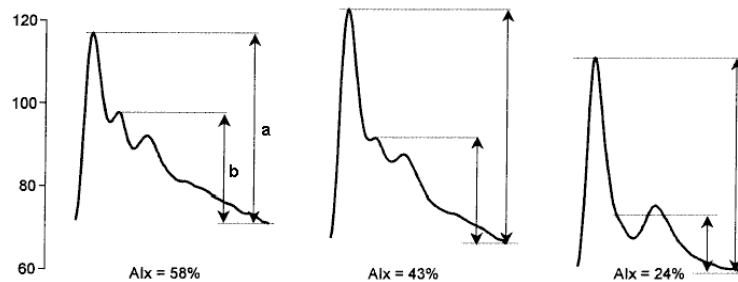


Figura 2.6: Morfologias e fatores de amplificação ( $Alx$ ) obtidos de um indivíduo em condições basais (esquerda) e após 5 minutos de aplicação de salbutamol (centro) ou trinitrato de glicerina (direita) (extraído de HAYWARD *et al.*, 2002a).



# Capítulo III – Fisiologia Arterial, Hemodinâmica e Fisiopatologia da Hipertensão Arterial Sistêmica

## III.1 Gênese da Onda de Pulso Arterial: Ciclo Cardíaco

A onda de pulso arterial é formada a partir da contração do ventrículo esquerdo (VE), precedidas pela estimulação elétrica dos átrios. Em cada batimento cardíaco, quatro fases da dinâmica cardíaca podem ser identificadas (com referência ao VE): (I) contração isovolumétrica; (II) ejeção sistólica; (III) relaxamento isovolumétrico; e (IV) enchimento diastólico. A presença das válvulas átrio-ventricular, pulmonar e aórtica determina o sentido do fluxo sanguíneo; tais válvulas se movimentam em consequência da diferença de pressão em ambos os lados (SILBERNAGL & DESPOPOULOS, 2003).

A Figura 3.1 ilustra um ciclo cardíaco completo, em relação às pressões aórtica e ventricular, ao volume sanguíneo ventricular e ao fluxo sanguíneo na aorta. Na fase I os ventrículos se contraem enquanto todas as válvulas permanecem fechadas, elevando rapidamente a pressão no VE. Quando a pressão intraventricular ultrapassar a pressão na aorta (em normotensos, aproximadamente em 80 mmHg), a válvula aórtica se abre e inicia-se a fase II com a ejeção do sangue na aorta em velocidade máxima, sendo que a pressão arterial atinge seu máximo (cerca de 120 mmHg em normotensos). Com a diminuição da excitação elétrica do miocárdio, a pressão intraventricular começa a cair e o volume de ejeção sistólico é ejetado mais lentamente; a pressão aórtica se reduz até que a válvula aórtica se feche (quando a pressão no VE é menor que na aorta). Na fase III, os átrios já se encontram cheios novamente; na fase IV, os átrios enchem os ventrículos rapidamente, os quais aguardam a excitação elétrica para iniciar um novo ciclo (SILBERNAGL & DESPOPOULOS, 2003).

A ejeção de sangue na aorta provoca a distensão de suas paredes proporcionalmente à sua complacência (Figura 3.2). Na circulação sistêmica, a propagação da onda de pulso ocorre pela troca de energia cinética (proveniente da ejeção ventricular) e potencial (recolhimento elástico da parede arterial propiciado pelos seus constituintes) (BLEASDALE *et al.*, 2003). Em indivíduos normotensos, cerca de 60% do sangue é escoado para o sistema arterial durante a sístole, enquanto que os 40% restantes ficam armazenados na aorta devido à sua capacidade elástica.

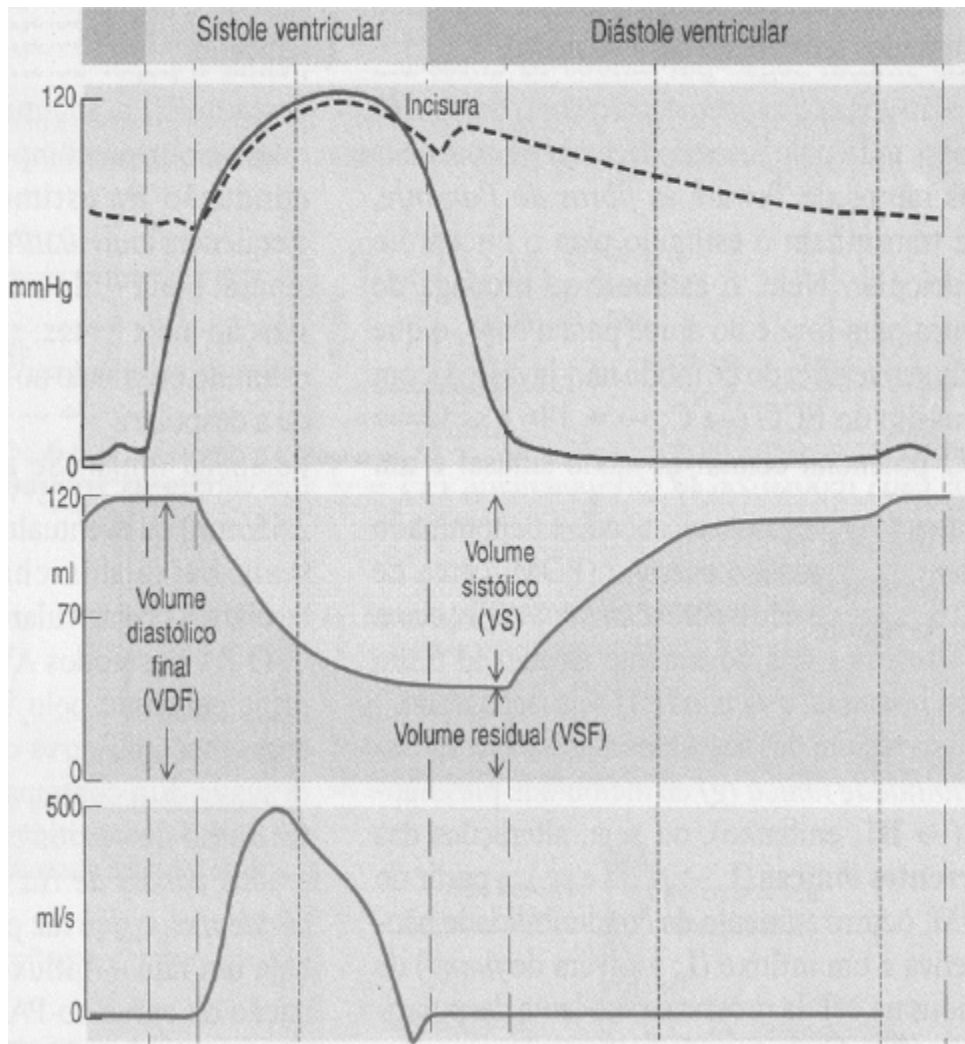


Figura 3.1: Pressão aórtica (superior, linha tracejada), pressão ventricular (superior, linha contínua), volume ventricular (centro) e fluxo sanguíneo na aorta (inferior) durante as fases de ação do coração (modificado de SILBERNAGL & DESPOPOULOS, 2003).

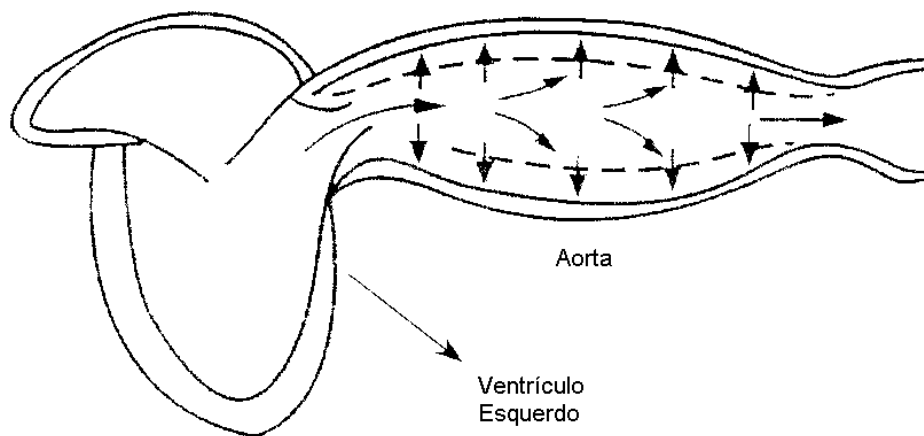


Figura 3.2: Distensão da parede aórtica mediante ejeção do sangue na luz do vaso durante a sístole ventricular (modificado de ASMAR, 1999).

## III.2 Anatomia e Função das Artérias

René Descartes (1596-1650), um dos principais precursores do método científico, descreveu o sistema arterial com algumas particularidades e erros: a) discordava com razão da nomenclatura das artérias pulmonares (na época chamadas “veias arteriosas”) e das veias pulmonares (chamadas de “artérias venosas”); b) descreveu a função das válvulas de impedir o refluxo de sangue para as câmaras cardíacas e vasos; c) relatou as diferenças entre as paredes das artérias e veias; d) acreditava que o sangue, por causa do calor na região torácica, evaporava-se no ventrículo direito e se condensava no átrio esquerdo.

Atualmente, a anatomia e fisiologia do sistema circulatório são particularmente bem definidas (SILBERNAGL & DESPOPOULOS, 2003). O sistema compõe-se de uma bomba (coração) com dois sistemas de vasos comunicantes em paralelo (circulações sistêmica e pulmonar) preenchidos com um líquido (sangue). Os vasos são divididos em artérias, responsáveis por levar sangue para os tecidos na periferia, e veias, que recebem o sangue dos tecidos periféricos e o conduzem de volta ao coração (Figura 3.3).

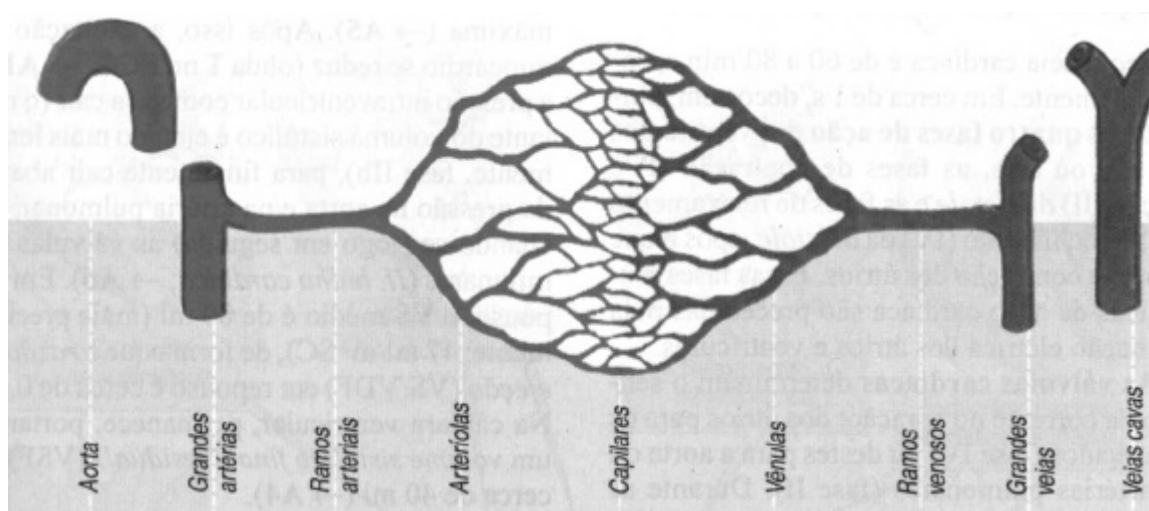


Figura 3.3: Sistema circulatório (extraído de SILBERNAGL & DESPOPOULOS, 2003).

As paredes arteriais possuem três camadas distintas. A camada *adventícia* é a mais externa, sendo composta por tecido colágeno e elástico. A segunda camada, *média*, é constituída de células de músculo liso. A camada mais interna, *íntima*, é formada por células endoteliais. Quanto menor a distância entre a artéria e o coração, maior a proporção de tecido elástico em relação ao colágeno (BURTON, 1972; SAFAR *et al.*, 2003). As diferentes proporções entre os tecidos nas artérias (Figura 3.4) e a

sua geometria contribuem para que a ejeção de sangue pulsátil do ventrículo esquerdo torne-se um fluxo contínuo nas arteríolas e capilares – o efeito WK – gerando assim a devida nutrição dos tecidos.

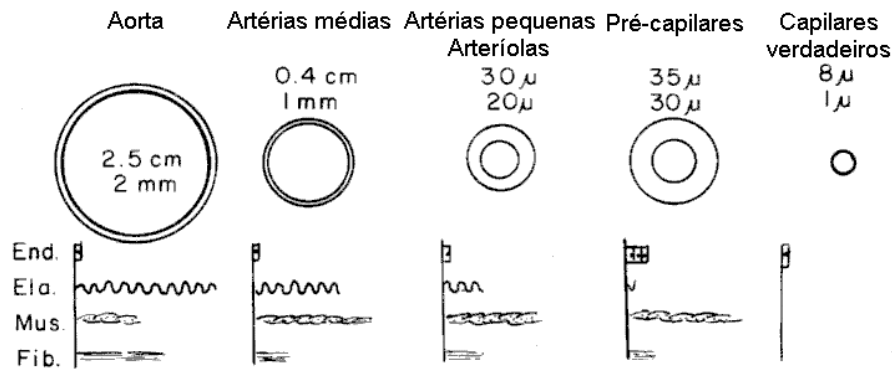


Figura 3.4: Proporções dos tecidos elástico, conjuntivo e muscular nos vasos arteriais e capilares (modificado de BURTON, 1972).

As artérias principais da extremidade superior (Figura 3.5) constituem um segmento quase retilíneo para o transporte do sangue a partir do coração para os tecidos desse segmento. A artéria braquial divide-se, na região anterior do cotovelo, em dois ramos: a) o ramo lateral compõe a artéria radial, que se prolonga até a região do processo estilóide do rádio no punho e constitui o principal ramo de suprimento arterial da mão para a maioria dos indivíduos; b) o ramo medial compõe a artéria ulnar, a qual também se prolonga até o punho e se reconecta à artéria radial no arco palmar (PUTZ & PABST, 1993). Esses segmentos arteriais são considerados de “médio calibre”, “artérias musculares” ou ainda “artérias de condução”.

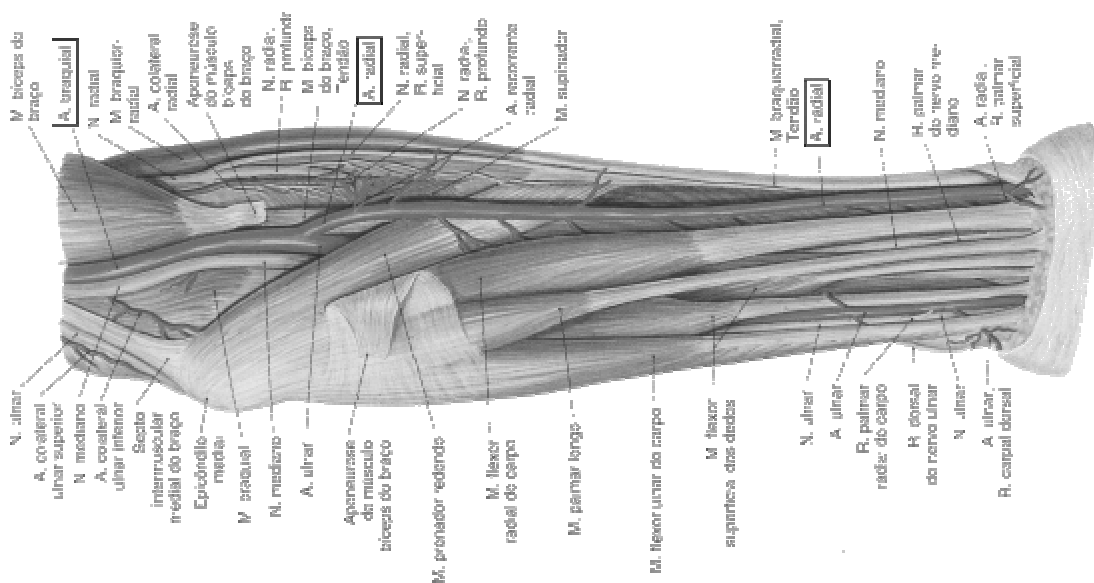


Figura 3.5: Anatomia do antebraço, vista anterior, exibindo os músculos e a irrigação arterial (modificado de PUTZ & PABST, 1993).

Simplificando, a Pressão Arterial (PA) resultante da ejeção ventricular pode ser dividida em dois componentes: a Pressão Arterial Média (PAM) e a Pressão de Pulso (PP) (CHENG *et al.*, 2002; MAHMUD & FEELY, 2003; SAFAR *et al.*, 2003; DUPREZ *et al.*, 2004). A PAM é dependente do débito cardíaco e da RPT. Como a redução de PAM entre a aorta ascendente e o antebraço é mínima na posição supino, aproximadamente 2-3 mmHg, pode ser considerada constante durante a transmissão nesse segmento (O'ROURKE, 1995). A RPT é determinada pela quantidade de arteríolas, bem como pela geometria e da relação raio/espessura das suas bifurcações (SAFAR *et al.*, 2003).

A morfologia da onda de pulso possui informações a respeito do sistema vascular por onde viaja, sendo tal fato evidenciado por diversos trabalhos. A Figura 3.6 exemplifica algumas dessas informações. O padrão normal da onda de pulso radial apresenta, na fase sistólica, um máximo seguido por um segundo pico sistólico. Após esta pequena inflexão, a incisura dicrótica evidencia o início de um terceiro pico já durante a fase diastólica. A amplificação das ondas de reflexão no pulso radial foi mostrada por VLACHOPOULOS *et al.*, (2001) utilizando cafeína como agente vasoconstritor. A redução das amplitudes das ondas de reflexão foi mostrada, por exemplo, por MAHMUD & FEELY (2003) com a administração de nitroglicerina.

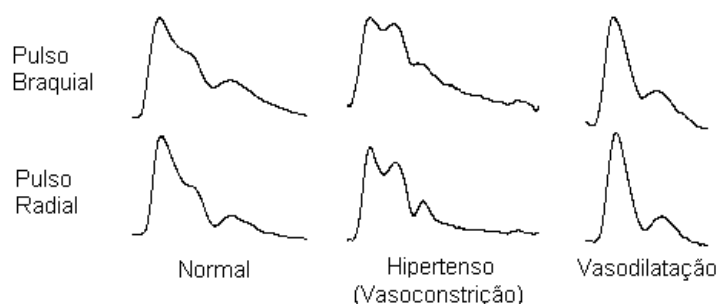


Figura 3.6: Morfologias típicas de ondas de pulso captadas nas artérias braquial (superior) e radial (inferior) em um indivíduo normal, um hipertenso (vasoconstrição periférica) e um hipertenso sob a ação de um medicamento vasodilatador (trinitrato de gliceril).

Pode-se dizer que a morfologia da onda de pulso transmitida é dependente: das reflexões da onda incidente (ver seção III.4 “Reflexão de Ondas no Sistema Arterial”); da geometria das artérias por onde o fluxo circula; da presença de bifurcações (Figura 3.7, esquerda); da dissipação de energia pelo efeito viscoelástico não-linear da parede arterial; e da atividade biológica vascular (balanço constrição-dilatação). Sobre isto, NEWMAN & GREENWALD (1980) relatam que, no sistema arterial, as reflexões devido a bifurcações e a modificação geométrica progressiva são menores que 10% e os principais sítios de reflexão são os leitos vasculares. Assim, o

fluxo arterial após as bifurcações assume um perfil característico em função da distância às bifurcações, uma vez que o padrão do fluxo é alterado (Figura 3.7, direita). Nesse caso, assume um perfil assimétrico ao longo do comprimento do vaso.

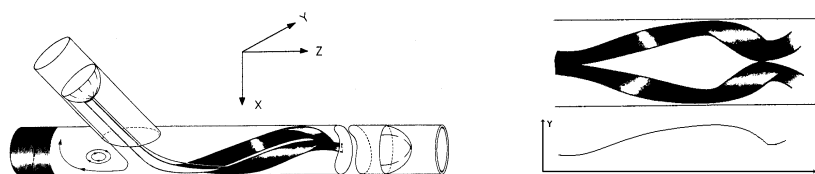


Figura 3.7: Esquerda - Modelo do padrão do fluxo sanguíneo na bifurcação. Direita – detalhe da forma da onda de fluxo após uma bifurcação. As listras demonstram o padrão de escoamento após a bifurcação (OJHA *et al.* [1990] *apud* RUTHERFORD, 1995).

A idade também interfere na morfologia da onda de pulso da artéria radial, mesmo em indivíduos normotensos (Figura 3.8). Segundo KELLY *et al.* (1989), a “primeira onda de reflexão” (segundo pico sistólico) atinge níveis progressivamente maiores provavelmente pelo aumento da rigidez arterial (ou pelo fenômeno de rarefação arteriolar que ocorre com o envelhecimento e é acelerado na HAS – SAFAR *et al.*, 2003).

Diversos trabalhos têm mostrado correlação inversamente proporcional entre idade e complacência aórtica, mas não entre idade e complacência e VOP da artéria radial (AVOLIO *et al.*, 1983 *apud* NICHOLS & O’ROURKE, 1998; O’ROURKE *et al.*, 2002). Entre os sexos, relata-se que não há diferença entre a distensibilidade aórtica de homens e mulheres até os 10 anos; após esta idade, o sexo masculino apresenta um maior aumento da rigidez aórtica (CHENG *et al.*, 2002). A Frequência Cardíaca (FC), por sua vez, não está associada a alterações na rigidez arterial (WILKINSON *et al.*, 2002).

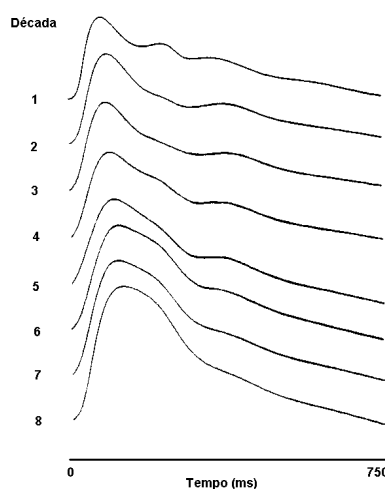


Figura 3.8: Aumento da amplitude da primeira onda de reflexão do pulso radial em consequência do aumento da rigidez no sistema arterial (modificado de KELLY *et al.*, 1989).

O endotélio vascular é responsável pela regulação local do fluxo sanguíneo (SILBERNAGL & DESPOPOULOS, 2003). Dentre suas ações estão a produção de substâncias vasodilatadoras e anti-aterogênicas – por inibição de adesão e agregação plaquetária, proliferação de células musculares lisas e adesão leucocitária (ANDERSON, 1999) – e a regulação da elasticidade arterial (FITCH *et al.*, 2001). A regulação é obtida através do equilíbrio entre fatores vasoconstritores e vasodilatadores (sendo o óxido nítrico – NO – o mais importante dentre os vasodilatadores) (ANDERSON, 1999). Em pessoas saudáveis, o efeito do NO é vasodilatador (SILBERNAGL & DESPOPOULOS, 2003).

Em resumo, a pulsatilidade, deformabilidade, atividade biológica e capacidade de remodelagem são características que distinguem o estudo do fluxo de líquido e da pressão nos sistemas biológicos dos tubos rígidos.

### III.3 Princípios de Hemodinâmica

Diversos físicos e fisiologistas contribuíram para o conhecimento da circulação sanguínea. O texto a seguir destaca alguns dos principais cientistas ainda não citados e suas contribuições para o estudo da hemodinâmica.

Talvez a equação mais conhecida pelos clínicos seja a lei de Poiseuille. Tal princípio só pode ser utilizado na circulação arterial para obtenção da mínima perda de energia, uma vez que sua validade está restrita a fluxo contínuo com perfil parabólico. Além disso, a resistência não permanece constante em diferentes faixas de fluxo. As perdas na presença de estenose também são subestimadas pela lei de Poiseuille; experimentalmente, alterações no fluxo e pressão não ocorrem até que haja uma redução de mais de 75% da área de seção transversa (ou 50% no diâmetro se a lesão for simétrica). Além disso, a seqüência de estenoses não afeta a resistência total. A perda de energia na parede do vaso parcialmente obstruído aumenta a velocidade do fluxo, causando uma diminuição na pressão arterial – e respeitando o princípio de Bernoulli. Além disso, a frente do pulso arterial (correspondente à fase de ejeção ventricular) apresenta uma taxa de crescimento mais lenta (RUTHERFORD, 1995).

O fenômeno ondulatório longitudinal pode ser explicado pela equação de D'Alembert para o caso tridimensional (equação 1). Resolvendo-se esta equação (baseado nos princípios de continuidade, quantidade de movimento e de uma hipótese constitutiva) a solução de D'Alembert para propagação unidimensional de ondas de pressão em meios homogêneos assume a forma apresentada na equação 2.

$$\frac{\partial^2 p}{\partial t^2} = c^2 \cdot \nabla^2 \cdot p, \quad (1)$$

$$p(x, t) = f(t - x/c) + g(t + x/c), \quad (2)$$

onde  $c$  é a velocidade de propagação da onda no sentido longitudinal e  $p$  representa a variável pressão.

Tal solução significa que, quando uma onda de pressão unidimensional é captada em função do tempo, a forma resultante é dada pela interação das ondas que caminham na direção positiva ( $f$ ) e negativa ( $g$ ) de  $x$ . Esse fato é considerado responsável pelas ondas de amplificação presentes nos idosos e nos hipertensos, resultando na elevação da pressão arterial.

Considere a função  $u(x - c \cdot t)$  de comprimento de onda igual a  $I_1$  ( $x_0 = I_1$ ) com velocidade de propagação  $c$  deslocando-se na direção positiva de  $x$ ; considere também a função  $v(x + c \cdot t)$ , com comprimento de onda igual a  $I_2$  (Figura 3.9, superior). Um captador na posição  $x = x_1$  gravaria as formas de onda  $u$  e  $v$  em função do tempo ( $f$  e  $g$ ) da seguinte maneira: a morfologia de  $f$  aparece “invertida” no tempo em relação ao deslocamento espacial, mas não a onda  $g$  (Figura 3.9, inferior). A forma de  $f$  é determinada pela perturbação inicial (condições iniciais dadas pelo fluxo na aorta).

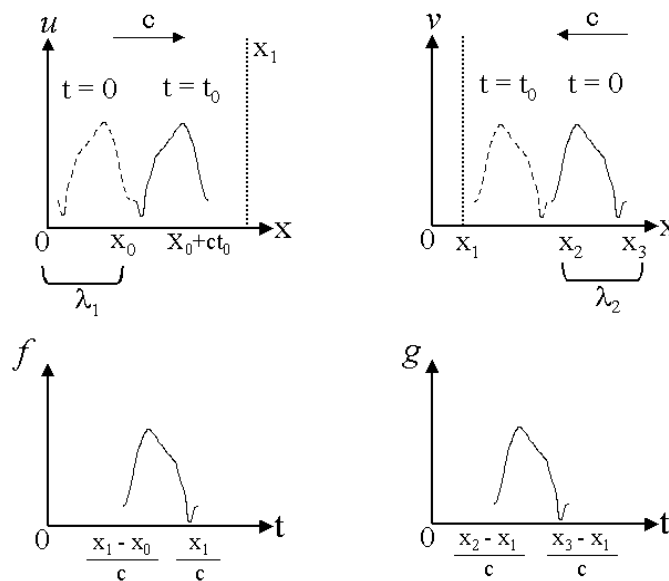


Figura 3.9: Superior – ondas assimétricas  $u$  (sentido positivo de  $x$ ) e  $v$  (sentido negativo de  $x$ ) deslocando-se no espaço  $x$ . Inferior – mesmas ondas captadas no sítio  $x_1$  em função do tempo, evidenciando a inversão da aparência da forma de onda.



### III.4 Reflexão de Ondas no Sistema Arterial

Existe um consenso em relação à propagação das ondas de pressão no leito arterial, no qual as ondas de pressão geradas pela contração ventricular são refletidas na periferia onde ocorra descasamento de impedância (leito arteriolar, estreitamento do vaso, bifurcações, modificações contínuas nas características elásticas arteriais) e adicionam-se quando viajam em um meio físico (NICHOLS & O'ROURKE, 1998). Entretanto, outros aspectos parecem ainda sem uma resposta satisfatória ou mesmo uma concordância entre as pesquisas. Alguns desses trabalhos são citados no texto a seguir, em ordem cronológica.

Os chineses podem ter sido os primeiros a vislumbrar a possibilidade do fluxo sanguíneo dos órgãos ter influência sobre o pulso radial (XUE & FUNG, 1989; KARAMANOGLU *et al.*, 1994). Aparentemente, BURTON (1972) não considerava a ocorrência de ondas de reflexão. Em sua ilustração sobre a propagação da onda de pulso através do sistema arterial e as alterações na sua morfologia pelas características do segmento percorrido, esse autor utiliza setas para indicar a direção de propagação no espaço (Figura 3.10). As setas indicam a mesma direção tanto para a pressão na fase sistólica quanto na diastólica. As alterações da morfologia, ainda segundo BURTON (1972), são devido à dependência da VOP na distensibilidade e desta à variação de pressão e grau de distensão do vaso: a distensibilidade diminui, aumentando a amplitude da onda de pulso. Quanto mais o vaso é distendido, mais rígido ele se torna, o que resulta no pico viajar mais rápido do que as partes mais inferiores do pulso.

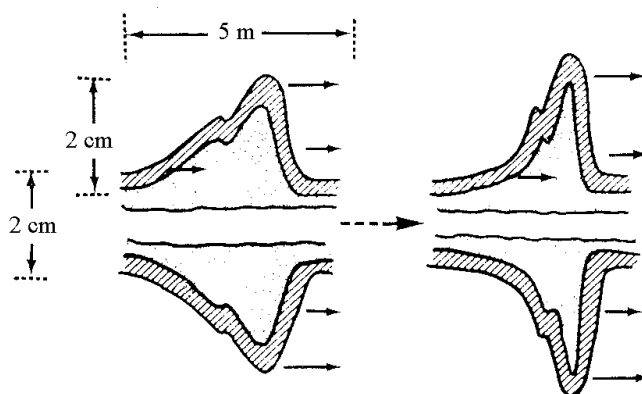


Figura 3.10: Ilustração sobre a propagação das onda de pulso. Efeito da não-linearidade da parede arterial e seu efeito na morfologia da onda de pulso: o pico viaja mais rápido que as partes mais inferiores (extraído de BURTON, 1972).

BERGER *et al.* (1994) sugeriram que as ondas de pressão adquiridas com os sensores não são simplesmente duas ondas (uma incidente e outra refletida), mas reflexões repetidas cada vez mais atenuadas de uma onda entre o VE (válvula fechada) e a RPT. KARAMANOGLU *et al.* (1994) sugeriram que a onda de reflexão tem origem nas ramificações abdominais da aorta aproximadamente ao nível do diafragma. RUTHERFORD (1995) escreveu somente sobre uma onda incidente na fase sistólica e outra refletida durante a diástole por efeito da RPT. MILLESSEAU *et al.* (2000) estudaram a onda de volume digital admitindo reflexões provenientes do tronco e da extremidade inferior do corpo.

NICHOLS & O'ROURKE (1998) consideraram as arteríolas (alta resistência) como o local principal de reflexão das ondas de pressão na circulação. Os autores atribuem esse fato à grande queda da PAM nesta região e ao efeito observado com a vasodilatação arteriolar induzida por medicamentos. Entretanto, também citam como possíveis locais de reflexão: a bifurcação aórtica ou os ramos pélvicos; e os leitos microvasculares nas metades superior e inferior do corpo.

Medidas experimentais de sinais de pressão e fluxo mostram que esses sinais estão relacionados pela impedância (QUICK *et al.*, 2001a). Em um meio que mantenha a impedância em um valor real e constante, a forma de onda de pressão é idêntica à forma de onda de velocidade escalonada pela impedância (Figura 3.11).

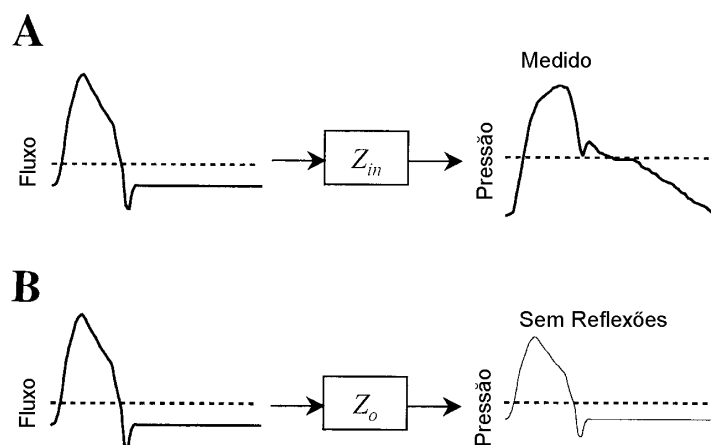


Figura 3.11: Esquema para determinação da reflexão (linha tracejada: pressão média). A: Pressão e fluxo medidos experimentalmente relacionadas pela impedância  $Z_{in}$ . B: pressão predita em um sistema sem reflexões relacionadas por  $Z_o = R$  (Modificado de QUICK *et al.*, 2001a).

HAYWARD *et al.* (2002a) utilizaram o termo Alx proposto por KELLY *et al.* (1989) para a avaliação da função endotelial; de acordo com os autores, o Alx quantifica a onda de reflexão em relação à onda incidente na morfologia do pulso da

artéria radial. DUPREZ *et al.* (2004) utilizaram o termo SRI para realizar a mesma avaliação apresentada por HAYWARD *et al.* (2002a). Recentemente, MILLASSEAU *et al.* (2003) consideraram a morfologia das ondas de pulso aórtica e radial como a soma de uma onda incidente e outra regressiva (Figura 3.12). Esses autores demonstraram que o Alx calculado no pulso radial apresenta uma associação forte ( $r=0,92$ ) aproximadamente linear com o Alx aórtico.

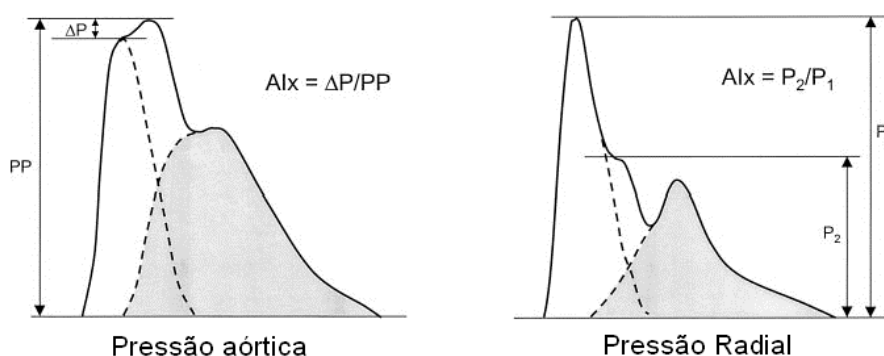


Figura 3.12: Ondas de pulso aórtica (esquerda) e radial (direita) e a representação das ondas incidente (áreas claras) e refletida (áreas sombreadas). Modificado de MILLASSEAU *et al.* (2003).

### III.5 Classificação da Pressão Arterial e Risco para Doença Cardiovascular (NIH, 2003)

A HAS é definida como a elevação da pressão arterial (PA) sistólica e/ou diastólica (BEERS & BERKOW, 2002). A classificação dos níveis de PA para indivíduos acima de 18 anos pode ser vista na Tabela I. A classificação é baseada na média de duas ou mais medidas de PA na posição sentada em duas ou mais visitas ao clínico. O tratamento é determinado pela categoria mais alta de PA (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH, 2003).

Tabela I: Classificação da Hipertensão Arterial Sistêmica (*National Institute of Health*, 2003).

Classificação de Pressão Arterial	Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	Pressão Arterial Diastólica (mmHg)
Normotenso	< 120	e < 80
Pré-Hipertenso	120-139	ou 80-89
Hipertenso Estágio 1	140-159	ou 90-99
Hipertenso Estágio 2	≥ 160	ou ≥ 100

O método indicado para a medida da PA no consultório é o auscultatório, utilizando um aparelho devidamente calibrado e validado. O indivíduo deve permanecer em repouso sentado por no mínimo 5 minutos em uma cadeira (não na maca) com os pés no chão e o braço apoiado ao nível do coração. A medida da PA na posição ortostática é indicada periodicamente, especialmente nos indivíduos com risco de hipotensão postural. O manguito do aparelho deve circundar pelo menos 80% do braço para que a medida seja mais precisa. Devem ser feitos ao menos duas medições. A Pressão Arterial Sistólica (PAS) é o ponto onde no qual o primeiro de dois ou mais sons é ouvido (fase 1); Pressão Arterial Diastólica (PAD) é o ponto antes do desaparecimento dos sons (fase 5). Os clínicos devem fornecer aos pacientes, por escrito e verbalmente, seus valores e alvos de PA.

Quando é necessária a medida da PA durante atividades diárias e o sono, indica-se a monitorização ambulatorial da pressão arterial, que tem suas principais indicações na avaliação de hipertensão do “jaleco branco” na ausência de lesões de órgãos-alvo e para avaliar pacientes com resistência aparente a medicamentos, sintomas de hipotensão com medicamentos anti-hipertensivos, hipertensão esporádica e disfunção autonômica.

### III.6 Avaliação do Paciente com Hipertensão Arterial Sistêmica (NIH, 2003)

A avaliação do paciente com HAS possui três objetivos: (i) acessar o estilo de vida e identificar outros riscos para doenças cardiovasculares ou outras doenças que possam afetar o prognóstico e o tratamento (Tabela II); (ii) revelar causas identificáveis da elevação da PA; e (iii) verificar a presença ou ausência de lesões de órgãos-alvo e doenças cardiovasculares.

Os dados necessários são adquiridos através da história médica do paciente, exame físico, testes laboratoriais de rotina e outros procedimentos diagnósticos. O exame físico deve incluir uma medida correta de PA, com verificação no braço contralateral; exame do fundo de olho; cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) (a medida da circunferência do abdome também pode ser útil); ausculta para murmúrios carotídeo, abdominal e femoral; palpação da glândula tireóide; exame do coração e dos pulmões; exame do abdome para rins alargados, massas e pulsação aórtica anormal; palpação das extremidades inferiores para edemas e pulsos; avaliação neurológica.

Tabela II: Fatores de risco para doenças cardiovasculares e lesões de órgãos-alvo.

Fatores de Risco	Lesões de Órgão-Alvo
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idade (55 para homens ou 65 para mulheres)</li> <li>• Hipertensão*</li> <li>• Fumo</li> <li>• Obesidade* (IMC <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Inatividade Física</li> <li>• Dislipidemia*</li> <li>• Diabetes melitos*</li> <li>• Microalbuminúria ou Taxa de Filtração Glomerular <math>\leq</math> 60 ml/min</li> <li>• História Familiar de doenças cardiovasculares prematuras (abaixo de 55 anos para homens ou 65 para mulheres)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coração <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertrofia ventricular esquerda</li> <li>• Angina ou infarto do miocárdio</li> <li>• Insuficiência cardíaca</li> </ul> </li> <li>• Cérebro <ul style="list-style-type: none"> <li>• AVC ou Isquemia Transiente</li> </ul> </li> <li>• Doença renal crônica</li> <li>• Doença arterial periférica</li> <li>• Retinopatia</li> </ul>

\* componentes da síndrome metabólica

Os testes laboratoriais recomendados antes do início do tratamento da HAS incluem: eletrocardiograma; urinálise; glicose sangüínea e hematócrito; potássio sérico, creatinina e cálcio; e perfil de lipídios (HDL, LDL e triglicerídios). Entre os procedimentos de auxílio ao diagnóstico, têm recebido destaque nos últimos anos a avaliação da rigidez arterial, através da determinação direta da complacência (ou distensibilidade) e da VOP.

### III.7 Hipertensão Arterial Sistêmica Primária e Secundária (BEERS & BERKOW, 2002)

A HAS pode ser classificada, quanto à etiologia, em primária ou secundária. A hipertensão primária (ou essencial) possui etiologia desconhecida, apesar das diversas alterações hemodinâmicas e fisiopatológicas que estão presentes na doença. Atualmente, sabe-se que fatores ambientais (dieta, ingestão de sal, obesidade, estresse) são capazes de influenciar os valores de PA em pessoas geneticamente predispostas.

A hipertensão primária pode ter origem monogênica ou poligênica; as formas monogênicas resultam de mutações que influenciam primariamente um sistema biológico (AVIV, 2002). As formas monogênicas conhecidas da HAS são:

- a) mutações que afetam os hormônios mineralocorticóides circulantes: aldosteronismo corrigível pelos glucocorticóides e síndrome do excesso aparente de mineralocorticóides;
- b) mutação dos receptores de mineralocorticóides: hipertensão exacerbada pela gestação;
- c) mutações que alteram os canais renais de transporte iônico: síndrome de Liddle.

Apesar das formas de hipertensão primária monogênica conhecidas, o consenso geral é que essa é uma desordem poligênica (SCHWARTZ *et al.*, 2004). A dificuldade de definição dos fenótipos tem sido atribuída a essa natureza poligênica e às interações gene-gene e gene-ambiente (AVIV, 2002).

Quando é possível identificar a etiologia da hipertensão (Tabela III), a doença é caracterizada como hipertensão secundária. Doenças do parênquima renal (por exemplo, glomerulonefrite crônica); o uso excessivo de álcool, contraceptivos orais, corticoesteróides e cocaína; uso prolongado de fármacos (imunossupressores, antiinflamatórios não-esteróides, hormônios, antidepressivos); e feocromocitoma (neoplasia rara produtora de catecolaminas) estão entre as causas identificáveis.

Tabela III: Causas Identificáveis de Hipertensão Arterial Sistêmica.

• Apnéia do sono	• Terapia com esteróides crônica e síndrome de Cushing
• Induzida por medicamentos	• Feocromocitoma
• Doença renal crônica	• Coarctação da aorta
• Aldosteronismo primário	• Doenças da tireóide ou paratireóide
• Doença renovascular	

A PA pode ser clinicamente interpretada como o produto do débito cardíaco pela RPT. Portanto, um aumento da RPT (por indução de vasoconstrição, explicado pela lei de Poiseuille [NICHOLS & O'ROURKE, 1998]), do DC (por taquicardia, por exemplo), ou ambos, pode elevar a PA e sustentá-la. Os mecanismos que interferem no débito cardíaco e na RPT estão representados na Figura 3.13.

O débito cardíaco é influenciado diretamente por mecanismos de realimentação (reflexo barorreceptor), do estado inotrópico do miocárdio (mecanismo de Frank-Starling) e dos rins (liberação de aldosterona e regulação da eliminação de sódio). A RPT modifica-se por regulação local de fluxo sanguíneo (autoregulação), por modulações simpáticas (constrição e dilatação arteriolar) e fatores humorais locais (vasodilatadores: bradicinina, prostaciclina, histamina e NO; vasoconstritor: prostaglandina). Considera-se, finalmente, a HAS como o resultado de múltiplos

fatores que não provém de uma única causa e que sustentam a PA elevada (Figura 3.13).

Por ser uma doença insidiosa, a HAS não apresenta sintomas até a ocorrência de lesões de órgãos-alvo. Os pacientes podem apresentar-se com aneurisma aórtico (que pode ser o primeiro sinal ou uma complicação), insuficiência ventricular esquerda e insuficiência renal (poliúria, noctúria, proteinúria, retenção de nitrogênio). A elevação da PAS sem a elevação da PAD é relatada como hipertensão sistólica isolada. Tal tipo de hipertensão pode refletir um débito cardíaco aumentado ou, nos idosos, uma perda da complacência da aorta e seus ramos.

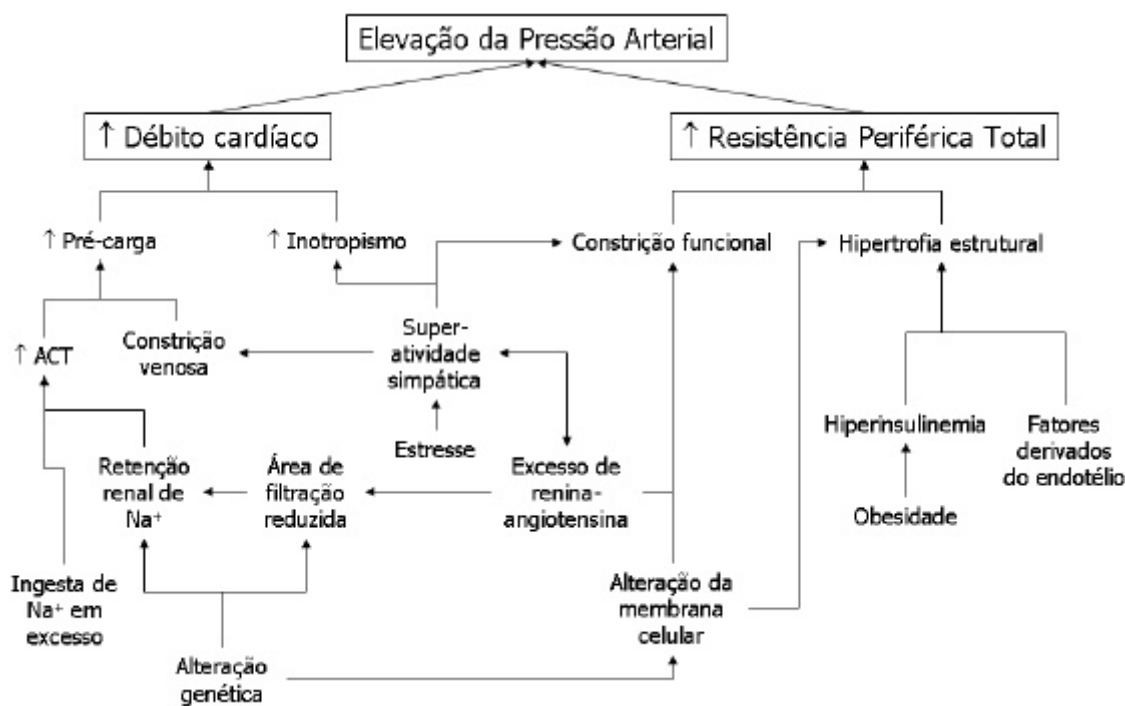


Figura 3.13: Mecanismos de elevação da pressão arterial sistêmica (modificado de BRAUNWALD, 1992).

A HAS afeta diretamente o sistema cardiovascular, principalmente as artérias – através do processo de remodelagem, caracterizado por modificações na parede vascular provocada por estímulos dinâmicos e tróficos. Hipertensos podem desenvolver hipertrofia e hiperplasia das células de músculo liso devido à hipertensão prolongada, que resulta em espessamento da parede arterial, diminuição do diâmetro interno, elevação da RPT e conseqüentemente da PA. Entre as formas de remodelagem, a mais importante clinicamente é hipertrofia interna (Figura 3.14), que se apresenta como: aumento da espessura da parede, aumento da razão espessura/raio e diminuição do raio (CHRYSANT, 1998; MOURAD *et al.*, 1998; WARD *et al.*, 2000; INTENGAN & SCHIFFRIN, 2000).

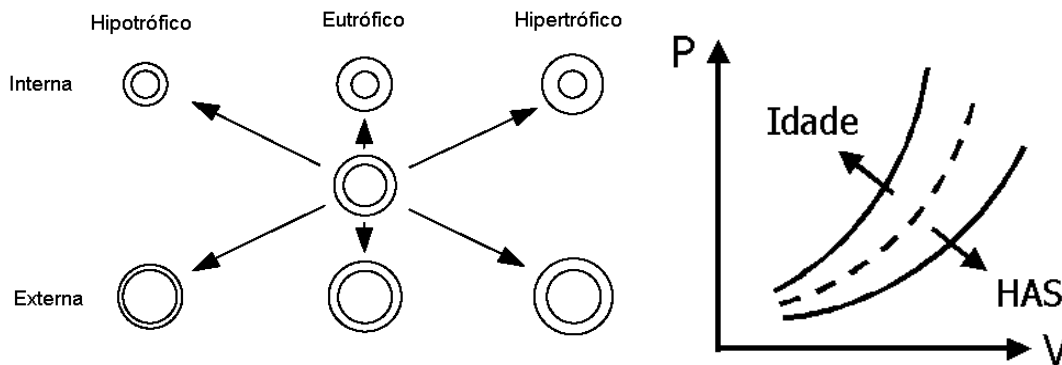


Figura 3.14: Esquerda – tipos de remodelagem arterial em função da modificação da espessura da parede e do diâmetro interno (modificado de CHRYSANT *et al.*, 1998). Direita – alterações na complacência arterial das artérias de médio calibre devidas à hipertensão ou envelhecimento (modificado de LAURENT *et al.*, 1996).

Contribuem para esta remodelagem a elevação crônica e sustentada da pressão de pulso (PP) intravascular, mecanismos neurais (via sistema simpático), fatores genéticos e humorais (angiotensina II, aldosterona, endotelinas 1 e 3 e o fator de crescimento transformador  $\beta_1$ ). Esse tipo de adaptação é reversível se identificada em estágios iniciais (CHRYSANT, 1998; MOURAD *et al.*, 1998). Evidências recentes sugerem que a rigidez arterial é afetada também pela quantidade e densidade de material tecidual e sua organização espacial (LAURENT *et al.*, 2005).

Esta remodelagem pode ser interpretada hemodinamicamente da seguinte forma. Segundo QUICK *et al.* (2001b), uma artéria particular pode ser substituída por outro vaso maior ou menor com complacência menor ou maior, respectivamente, sem alterar a razão entre pressão e fluxo na artéria aorta. Em conseqüência, um ramo qualquer do sistema pode ter infinitas combinações de parâmetros que resultam na mesma impedância de entrada ( $Z_{in}$ ) do sistema arterial.

Outro mecanismo associado à HAS é a formação de aterosclerose, uma doença da camada íntima da artéria com alterações subseqüentes da camada média (Figura 3.15). Acredita-se que o processo de aterosclerose inicia-se na adolescência com o desenvolvimento de lesões na camada íntima (ANDERSON, 1999), depósito de lipídios, proliferação das células da musculatura lisa, acúmulo de macrófagos e linfócitos-T e produção de grande quantidade de tecido conjuntivo (colágeno, fibras elásticas e proteoglicanas). Esse processo pode evoluir para a formação de estenoses ou placas fibróticas oclusivas (WHITE & CAVAYE, 1993; PASQUALUCCI *et al.*, 1999). De acordo com GERHARD *et al.* (1996), a artéria radial não é tipicamente afetada por ateromas.



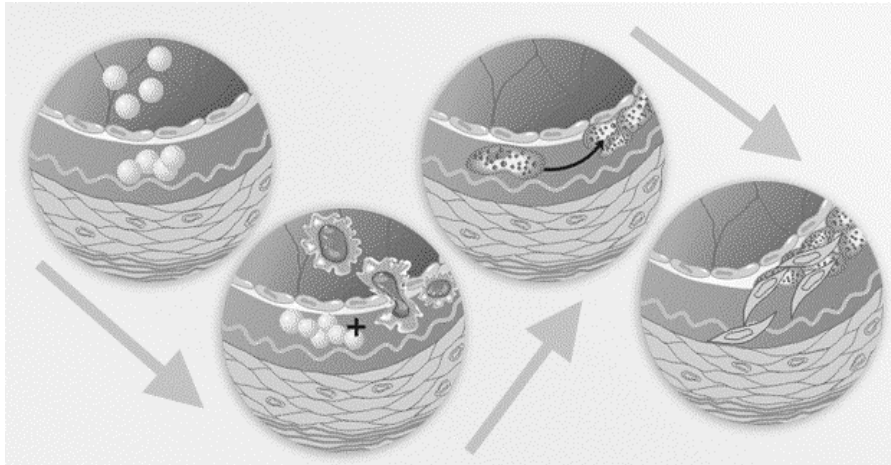


Figura 3.15: Formação da placa aterosclerótica. Depósito de colesterol e a migração celular no espaço subíntimo geram a formação de placas fibróticas.

Dentre as características anatomo-funcionais das artérias que possuem relevância clínica pode-se citar: diâmetro interno, espessura íntima-média e complacência. A literatura apresenta divergência em relação à complacência na HAS, especialmente nos indivíduos não tratados. Enquanto alguns autores apresentam resultados de complacência arterial diminuída, outros mostram que não há alteração da complacência na artéria radial (Tabela IV).

Alguns trabalhos mostram ainda que pode ocorrer um aumento paradoxal no valor desse parâmetro, na presença de hipertrofia da camada média (Figura 3.14), já que o componente muscular tem mais elasticidade que o componente colágeno (LAURENT, 1995; WEBER *et al.*, 1996; KHDER *et al.*, 1997; MOURAD *et al.*, 1998); também pode ser explicado como um mecanismo autoregulatório que tende a preservar a capacidade de armazenamento sistólico (KHDER *et al.*, 1996). A alteração da complacência também depende do tipo de artéria estudada; hipertensos podem apresentar redução na complacência das artérias elásticas (aorta, carótidas) e complacência inalterada ou elevada nas artérias musculares (radial) de hipertensos não tratados (KHDER *et al.*, 1997).

Tabela IV: Parâmetros da artéria radial encontrados na literatura.

Parâmetro	Diâmetro		Espessura	Complacência	Complacência Isobárica
	Interno	Médio	Íntima-média	Operacional	a 100 mmHg (cross-sectional)
	$(10^6 m)$		$(10^6 m)$	$(10^8 m^2 \cdot kPa^{-1})$	$(10^8 m^2 \cdot kPa^{-1})$
Controle		$2442 \pm 399^{[1]}$	$196 \pm 25^{[1]}$	$1,81 \pm 0,87^{[1]}$	$1,32 \pm 0,62^{[1]}$
		$2749 \pm 660^{[2]}$		** $3,61 \pm 0,42^{[2]}$	** $2,85 \pm 0,39^{[2]}$
		$2770 \pm 700^{[3]}$		** $4,21 \pm 0,51^{[3]}$	** $2,67 \pm 0,34^{[3]}$
		$2472 \pm 405^{[4]}$		$1,99 \pm 1,10^{[4]}$	
		$2926 \pm 121^{[5]}$		$3,11 \pm 0,45^{[5]}$	
		$2530 \pm 320^{[6]}$	$280 \pm 50^{[6]}$	$2,71 \pm 2,09^{[6]}$	$2,10 \pm 1,55^{[6]}$
		$2970 \pm 110^{[7]}$			
		$2413 \pm 348^{[8]}$		** $3,20 \pm 2,00^{[8]}$	** $3,00 \pm 2,90^{[8]}$
		$2494 \pm 386^{[9]}$	$254 \pm 56^{[9]}$		
Hipertensos (remodelagem)	$1900 \pm 330^{[1]}$		$269 \pm 40^{[1]}$	$1,03 \pm 0,52^{[1]}$	$1,52 \pm 0,81^{[1]}$
Hipertensos (Hipertrofia)	$2567 \pm 329^{[1]}$		$317 \pm 42^{[1]}$	$1,82 \pm 0,84^{[1]}$	$2,62 \pm 1,16^{[1]}$
				** $2,80 \pm 1,55^{[8]}$	** $3,50 \pm 1,95^{[8]}$
Hipertensos nunca tratados	$2995 \pm 570^{[2]}$		-	** $3,99 \pm 0,43^{[2]}$	** $4,46 \pm 0,44^{[2]}$
	$2470 \pm 324^{[8]}$				
	$2958 \pm 67^{[9]}$				
Hipertensos tratados	$3003 \pm 680^{[2]}$		-	** $3,70 \pm 0,33^{[2]}$	** $3,19 \pm 0,33^{[2]}$
	$2543 \pm 363^{[4]}$			$2,06 \pm 1,40^{[4]}$	
	$5030 \pm 59^{[10]}$				
Doença Arterial Coronariana Insuficiência Cardíaca Congestiva	$2443 \pm 366^{[6]}$		$266 \pm 54^{[6]}$	-	-
	$2830 \pm 700^{[3]}$		-	** $6,74 \pm 0,94^{[3]}$	** $3,66 \pm 0,55^{[3]}$

\*\*  $10^{-3} mm^2 \cdot mmHg^{-1}$ ; [1] MOURAD *et al.*, 1998; [2] KHDER *et al.*, 1997; [3] KHDER *et al.*, 1996; [4] BLACHER *et al.*, 1997; [5] JOANNIDES *et al.*, 1997; [6] GIRERD *et al.*, 1998; [7] LAURENT, 1995; [8] JOANNIDES *et al.*, 1995; [9] WEBER *et al.*, 1996; [10] GIRERD *et al.*, 1996.

# Capítulo IV – Materiais e Métodos

## IV.1 Métodos

### IV.1.1 Velocidade de Onda de Pulso (VOP)

A VOP pode ser obtida (equação 3) por meio da determinação do intervalo de tempo ( $\Delta t$ ) que um mesmo ponto característico da onda de pulso (ponto fiducial) precisa para percorrer um determinado segmento arterial ( $\Delta x$ , distância na superfície corporal de P1 a P2), estando diretamente correlacionada com os parâmetros mecânicos que determinam a forma da onda de pressão de pulso (Figura 4.1).

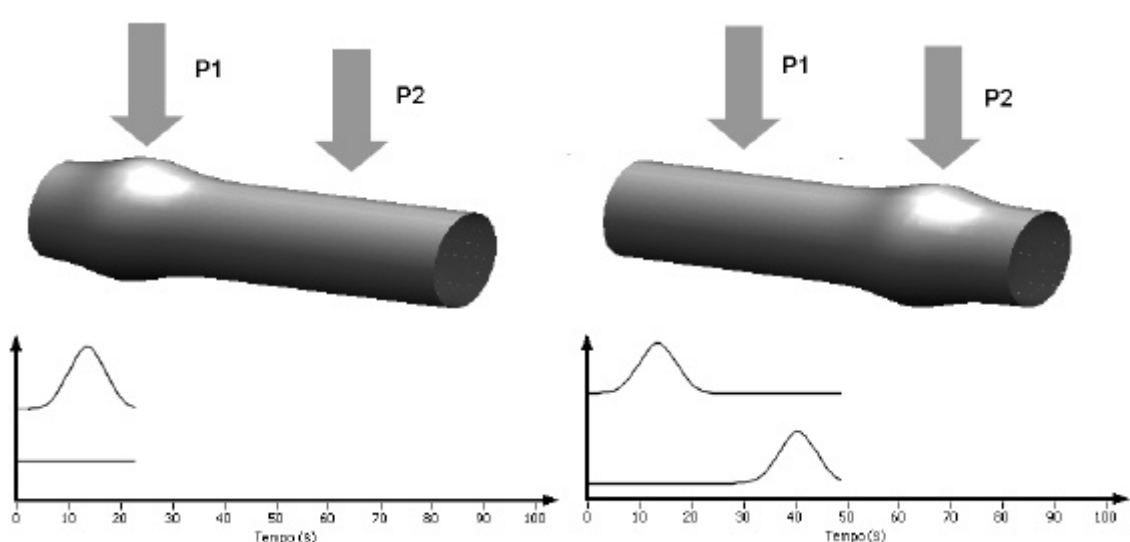


Figura 4.1: Princípio de cálculo da VOP. Superior: esquema da propagação da onda de pulso ao longo da artéria em dois instantes. Inferior: Registro da passagem da onda de pulso nos sítios arteriais indicados pelas setas (P1 e P2, respectivamente).

$$VOP = \frac{\Delta x}{\Delta t}, \text{ m/s.} \quad (3)$$

Os pontos fiduciais mais descritos na literatura (BRAMWELL & HILL, 1922; NICKOLS & O'ROURKE, 1998; ASMAR *et al.*, 1995; ASMAR, 1999) são: mínimo ou ponto de pressão diastólica, “pé”, máximo da 2ª derivada, máximo da 1ª derivada e pico ou ponto de pressão sistólica (Figura 4.2). As VOP's calculadas por esses métodos serão caracterizadas pelas siglas  $VOP_{\min}$ ,  $VOP_{\text{pé}}$ ,  $VOP_{2aD}$ ,  $VOP_{1aD}$  e  $VOP_{\max}$ , respectivamente.

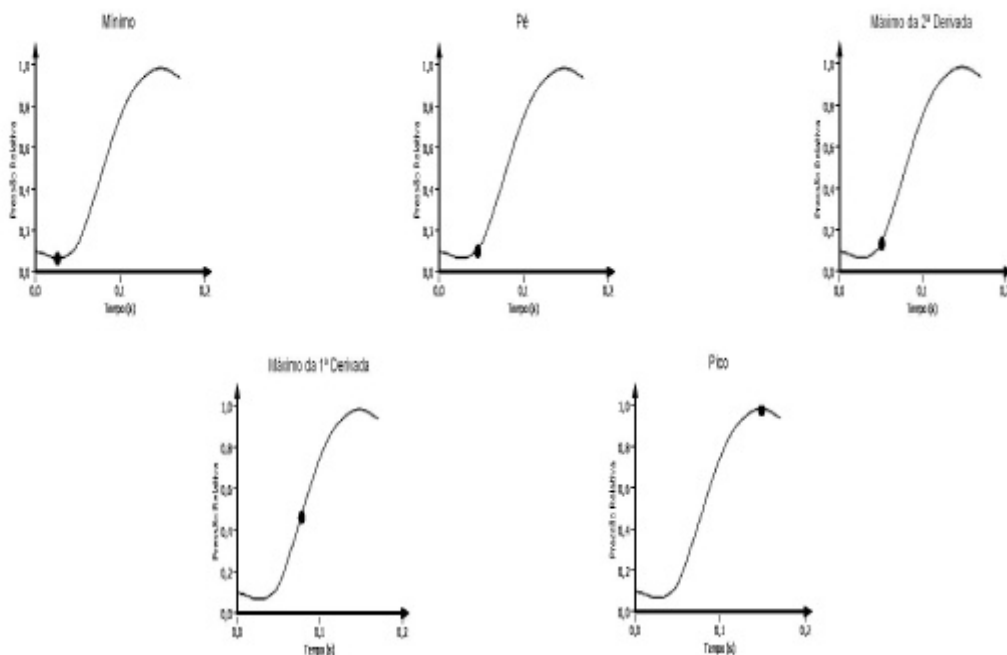


Figura 4.2: Pontos fiduciais utilizados como referência temporal para a medição de VOP.

A VOP é influenciada por diversos fatores, tais como atividade física, dieta, sexo, idade, ciclo respiratório, rigidez arterial, resistência arterial e ponto fiducial. Além desses fatores, a frequência cardíaca (FC) parece também contribuir para o valor da VOP. Medindo a VOP carótida-femoral, LANTELME *et al.* (2002) observaram uma correlação positiva entre FC e VOP; a hipótese é baseada nas características viscoelásticas e inerciais da parede arterial: a taquicardia diminui o tempo disponível para o recolhimento elástico, resultando em enrijecimento arterial. Esses autores sugerem um fator de correção para a VOP baseado na FC. Entretanto, esta hipótese tem sido refutada por alguns autores (HAYWARD *et al.*, 2002b) e atribuída ao método empregado (instrumento Complior<sup>®</sup>).

Apesar do consenso de que a VOP aumenta com a rigidez arterial, a VOP também pode estar abaixo do valor normal esperado. Nesse caso, o fenômeno é causado por uma obstrução crítica – seja pela atenuação durante a transmissão e/ou pelo aumento do percurso devido à circulação colateral (RUTHERFORD, 1995).

A VOP deve ser calculada por meio da detecção de um único ponto fiducial por pulso de pressão. Devido às diferentes morfologias que os pulsos periféricos podem assumir, a detecção dos pontos fiduciais usando limiar como o único critério pode erroneamente marcar mais de um (ou nenhum) ponto fiducial no mesmo pulso. Esse problema foi parcialmente resolvido pelo algoritmo proposto em FERREIRA (2002) para localização dos picos, que ainda apresentava limitações nos métodos que utilizam derivadas.

Uma versão aperfeiçoada daquele algoritmo foi desenvolvida, permitindo a exclusão de pontos fiduciais erroneamente marcados. A estrutura geral permanece: determinação dos candidatos a ponto fiducial através de ultrapassagem de um limiar, exclusão dos pontos falsos e seleção dos verdadeiros. A principal diferença está na exclusão dos falsos pontos fiduciais. A versão anterior calculava a média do intervalo entre todos os candidatos a ponto fiducial e comparava seus intervalos a um valor de 50% da média de todos os intervalos: caso a diferença dos intervalos fosse maior, existiria uma referência verdadeira (isto é, um ponto fiducial relacionado a um batimento cardíaco). O novo algoritmo proposto baseia-se no conceito de período refratário (PR) e é uma simplificação da proposta de NAVAKATIKYAN *et al.* (2002): não pode haver mais de um pulso em um determinado *intervalo de tempo* (relacionado ao PR do potencial de ação do músculo cardíaco e dependente da FC); conseqüentemente haverá somente um ponto fiducial por pulso. Caso haja mais de um candidato à referência dentro do período refratário, o algoritmo seleciona o de maior amplitude e descarta os outros, continuando a busca até o fim do sinal a partir do último candidato a pico verdadeiro. Esse novo algoritmo está incluso nos cinco métodos automáticos desenvolvidos previamente, permitindo o cálculo da VOP em sinais anteriormente desconsiderados para análise.

De modo a reduzir a intervenção do operador para esse processamento adicional, este trabalho propõe ainda a estimação do PR de forma automática. Após a leitura de um arquivo com sinais de pressão gravados, uma rotina executa a correlação cruzada entre o sinal de pressão proximal e senóides com freqüências equivalentes ao intervalo de 50 a 100 b/min com incremento unitário. A freqüência da senóide de maior correlação é considerada a mais próxima da FC do indivíduo. A partir desta estimativa de freqüência cardíaca, o PR é calculado como 2/3 desta estimativa (permitindo que a variabilidade da freqüência cardíaca seja considerada). A FC é então calculada a partir da média dos intervalos de tempo entre os pontos fiduciais das ondas de pressão, assim como em MCKINLEY *et al.* (2003).

#### **IV.1.2 Determinação das Propriedades Mecânicas Arteriais: Analogia Eletro-hidráulica**

A determinação de propriedades mecânicas das artérias é de grande interesse na cardiologia clínica (LI *et al.*, 1990; EINAU *et al.*, 1992; BURATTINI & NATALUCCI, 1998). O estudo da propagação das ondas de pulso no sistema arterial pode ser

conduzido com base na analogia com modelos elétricos. O sistema arterial (ou segmento) pode ser modelado utilizando-se a analogia eletro-hidráulica, onde os pares pressão–tensão e fluxo–corrente são equivalentes. Os parâmetros elétricos de resistência (ohm), capacitância (farad), indutância (henry) e impedância terminal (ohm) representam, respectivamente, resistência vascular local ( $R$ , dina·s/cm<sup>5</sup>), complacência ( $C$ , cm<sup>5</sup>/dina), inertância ( $L$ , g/cm<sup>4</sup>) e resistência periférica associada ( $Z_0$ , dina·s/cm<sup>5</sup>) (EINAV *et al.*, 1992). O segmento arterial modelado é considerado linear e invariante no tempo. Para uma única artéria, o fluido pode ser tratado como homogêneo e incompressível; é considerado ainda como um fluxo unidimensional e irrotacional em um vaso circular (LJUNG, 1994; CHEN *et al.*, 1997).

#### Modelo Windkessel de 4 Elementos

O modelo Wk-4 (Figura 4.3) tem sido utilizado na literatura para a identificação de parâmetros do circuito arterial a partir de ondas de pressão e fluxo sanguíneos (AVANZOLINI *et al.*, 1989, ESSLER *et al.*, 1999). STERGIOPULOS *et al.* (1999) relataram que a utilização de um componente de inertância associado com a resistência característica do vaso melhora as formas de onda de pressão e de fluxo sanguíneo, quando comparadas com as obtidas com o modelo Wk-3.

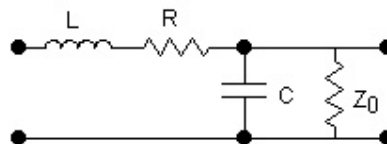


Figura 4.3: Modelo *Windkessel* de 4 elementos. Os elementos  $R$ ,  $L$ ,  $C$  e  $Z_0$  representam, respectivamente: inertância, resistência local, complacência do segmento e resistência periférica.

A justificativa para a inclusão da inertância no modelo é descrita claramente por NICHOLS & O'ROURKE (1998). A massa de fluido deve ser pensada em estado de repouso no início do ciclo – como efetivamente está na aorta ascendente ao fim da diástole. Quando uma força na forma de pressão é aplicada, a massa inicialmente parecerá resistir ao movimento por causa de sua inércia. Na medida em que a massa ganha aceleração, sua quantidade de movimento também aumenta e continuará a aumentar com o aumento do gradiente de pressão. Com o aumento do gradiente transversal da velocidade, o atrito viscoso também aumenta. Se o gradiente de

pressão repentinamente se tornar zero, a quantidade de movimento do sangue deverá mantê-lo em movimento até que as forças viscosas opostas conduzam-no ao repouso.

Pode-se demonstrar (FERREIRA *et al.*, 2003a) que a função de transferência  $H_{Wk4}(s)$  e a resposta impulsiva  $h_{Wk4}(t)$  do modelo Wk-4 são dadas pelas equações 4 e 5, respectivamente:

$$H_{Wk4}(s) = \frac{Z_0}{s^2(LZ_0C) + s(RZ_0C + L) + Z_0 + L}, \quad (4)$$

$$h_{Wk4}(t) = Z_0 \frac{e^{-\frac{Den+RZ_0C+L}{2LZ_0C}t} - e^{-\frac{Den+RZ_0C+L}{2LZ_0C}t}}{Den}, \quad (5)$$

$$\text{onde: } Den = R^2Z_0^2C^2 - 2RZ_0CL + L^2 - 4LZ_0^2C$$

Nesse modelo, os parâmetros  $R$ ,  $L$  e  $C$  são calculados a partir das equações 6-8 (NICHOLS & O'ROURKE, 1998; RUTHERFORD, 1995; DIOURTE *et al.*, 1999; QUICK *et al.*, 2001b), para serem utilizados como valores iniciais nas rotinas de minimização de erro:

$$R = \frac{8 \cdot \mathbf{h}}{\mathbf{p} \cdot r^4} \Delta x, \quad (6)$$

$$L = c_u \frac{\mathbf{r}}{\mathbf{p} \cdot r^2} \Delta x, \quad (7)$$

$$C = \frac{\mathbf{p} \cdot r \cdot \Delta D}{2 \cdot PP} \Delta x, \quad (8)$$

onde  $\mathbf{h}$  é a viscosidade do sangue (0,035 dina·s/cm<sup>2</sup> em um hematócrito de aproximadamente 40-45% [LACOURSE *et al.*, 1986; NICHOLS & O'ROURKE, 1998; SRIVASTAVA & SAXENA, 1994; HOEKS *et al.*, 1995; RUTHERFORD, 1995; GIRERD *et al.*, 1996]),  $r$  é o raio da artéria (cm) durante um pulso,  $\Delta D$  é a variação de diâmetro em um ciclo cardíaco,  $c_u$  é um coeficiente referente ao perfil de velocidade parabólico do fluxo sanguíneo na artéria radial (4/3 [RUTHERFORD, 1995; STERGIOPULOS *et al.*, 1999]),  $\mathbf{r}$  é a densidade do sangue (1,056 g/cm<sup>3</sup> [RUTHERFORD, 1995; BANK *et al.*, 1999]), PP é a pressão de pulso (PAS-PAD, dina/cm<sup>2</sup>) e  $\Delta x$  é a distância (cm) mensurada entre os locais de colocação dos transdutores. O segmento de qualquer vaso sanguíneo é virtualmente constante e a

viscosidade média do sangue pode ser considerada constante ao longo do vaso de raio constante; assim, a resistência vascular  $R$  é marcadamente influenciada pelo raio da artéria (NICHOLS & O'ROURKE, 1998).

Para a estimação do Wk-3 e Wk-4, o raio (no caso, da artéria radial) foi mantido fixo (0,1463 cm) em continuidade ao trabalho anterior; a partir do raio calculam-se os outros parâmetros fixos ( $R$  e  $L$ ) e então a complacência arterial pode ser estimada (FERREIRA, 2002).

#### Modelo de Linha de Transmissão (LT)

Um modelo de LT (Figura 4.4) aplicado ao sistema arterial baseia-se em tubos elásticos não-uniformes, ramificados e distribuídos, terminados em resistências periféricas regionais (TOY *et al.*, 1985; FERREIRA *et al.*, 2004c). Tal modelo representa um segmento arterial de comprimento  $\Delta x$  subdividido em  $N$  seções, cada uma de tamanho  $dx$ . Cada seção  $k$  é constituída de três elementos ( $R_k$ ,  $L_k$  e  $C_k$ ), sendo que as seções são dispostas em cascata e terminadas em uma impedância  $Z_0$  (representando o leito vascular associado ao segmento arterial estudado).

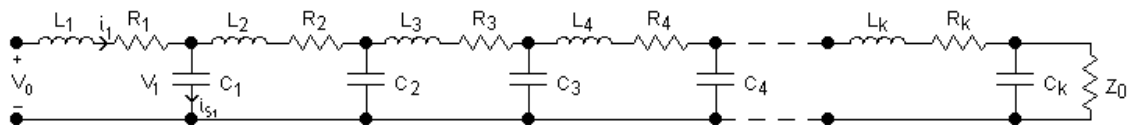


Figura 4.4: Modelo análogo de linha de transmissão para um segmento arterial com  $k$  seções, cada uma composta por elementos  $L$ ,  $R$ ,  $C$  e terminado com a impedância  $Z_0$ .

Não foram encontradas referências sobre o tamanho ideal da LT para estimação de parâmetros, ou seja, o número  $k$  de seções necessário para a obtenção dos melhores resultados diagnósticos. WESTERHOF *et al.* (1969) (*apud* EINAV *et al.*, 1992) utilizaram um modelo de LT para simular onda de pressão em todo o sistema arterial; a artéria radial foi representada por 4 seções. Sabidamente, existem relações entre o número de parâmetros e a qualidade do ajuste (QUICK *et al.*, 2001b), e ainda o tempo de processamento computacional, a capacidade de interpretação dos mesmos e a aplicação clínica do método.

O modelo utilizado neste trabalho é baseado na teoria das LT e em informações anatômicas do leito vascular em estudo, além de apresentar parâmetros clinicamente relevantes dos vasos. Propôs-se um modelo simplificado a parâmetros distribuídos do segmento arterial braquial-radial (BR) (Figura 4.5), o qual compreende



o principal percurso de sangue para a mão através do antebraço. A artéria braquial se ramifica acima do cotovelo para originar as artérias radial e ulnar. Ambas as artérias seguem pelo antebraço até alcançar o punho, onde se reconectam no arco palmar. A partir daí, várias derivações ocorrem até a formação do leito capilar (PUTZ & PABST, 1993). O modelo é constituído por três seções: a primeira, representa uma pequena porção da artéria braquial; a segunda, toda a extensão da artéria radial; e a terceira, a impedância vascular da mão.

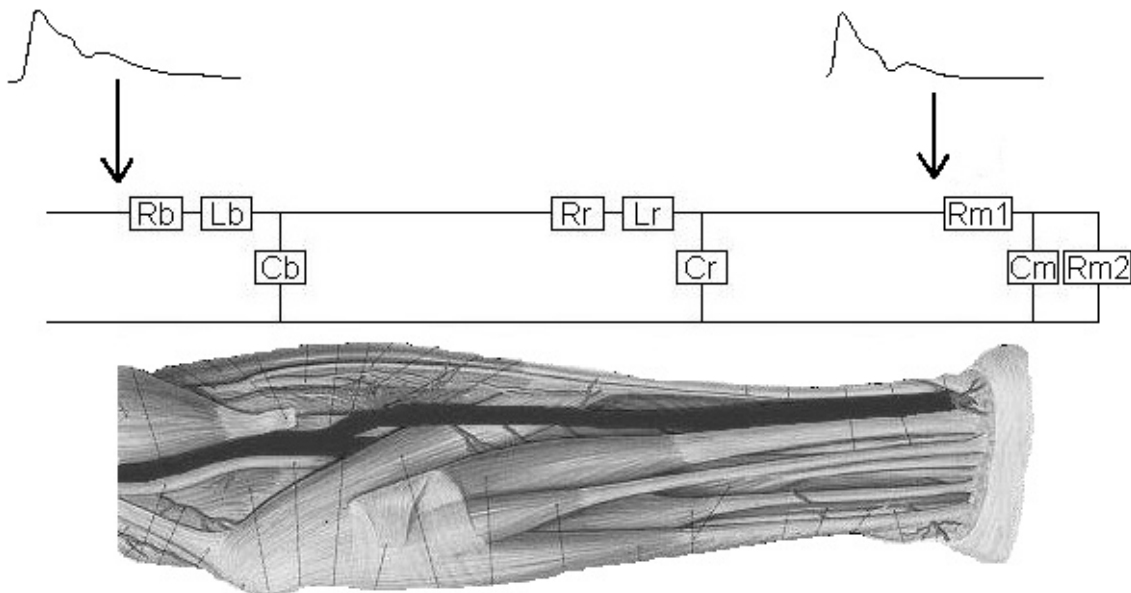


Figura 4.5: Modelo análogo a parâmetros distribuídos para o segmento arterial do antebraço.

A FT do modelo LT-3 foi obtida no domínio de Laplace adotando os passos a seguir. A impedância da última seção ( $Z_m$ , impedância da mão) foi primeiramente obtida através da associação em paralelo entre a complacência das arteríolas da mão ( $C_m$ ) e da resistência arteriolar ( $R_{m2}$ ), conectadas em série com a resistência de pequenos vasos ( $R_{m1}$ ):

$$Z_m(s) = \frac{sR_{m1}R_{m2}C_m + R_{m1} + R_{m2}}{sR_{m2}C_m + 1} \quad (9)$$

A seguir, a impedância na entrada da seção da artéria radial ( $Z_r$ ) foi calculada através da associação em paralelo da complacência da artéria radial ( $C_r$ ) e  $Z_m$ , em série com a resistência ( $R_r$ ) e inertância do sangue ( $L_r$ ) da mesma artéria:

$$Z_r(s) = Rr + sLr + \frac{sRm1Rm2Cm + Rm1 + Rm2}{s^2CrRm1Rm2Cm + s(CrRm1 + CrRm2 + Rm2Cm) + 1} \quad (10)$$

A impedância na seção que modela a artéria braquial ( $Z_b$ ) foi calculada através da associação em paralelo da complacência da artéria braquial ( $Cb$ ) e  $Z_r$ , em série com a resistência ( $Rb$ ) e inertância do sangue ( $Lb$ ) da mesma artéria:

$$Z_b(s) = Rb + sLb + \frac{Rr + sLr + \frac{sRm1Rm2Cm + Rm1 + Rm2}{s^2CrRm1Rm2Cm + s(CrRm1 + CrRm2 + Rm2Cm) + 1}}{sCb \left( Rr + sLr + \frac{Rm1 \cdot Rm2 \cdot s \cdot Cm + Rm1 + Rm2}{s^2CrRm1Rm2Cm + s(CrRm1 + CrRm2 + Rm2Cm) + 1} + \frac{1}{sCb} \right)} \quad (11)$$

Finalmente, a FT do modelo proposto LT-3  $H_{LT-3}(s)$  foi calculada como o produto da FT da artéria braquial para a radial,  $H_{b-r}(s)$ , pela FT da artéria radial para a impedância da mão,  $H_{r-m}(s)$  (equação 12). Após agrupamento por ordem polinomial, a FT geral é dada pela equação 13:

$$H_{LT-3}(s) = H_{b-r}(s)H_{r-m}(s) \quad (12)$$

$$H_{LT-3}(s) = \frac{K_1s + K_2}{K_3s^5 + K_4s^4 + K_5s^3 + K_6s^2 + K_7s + K_8} \quad (13)$$

onde os coeficientes  $K_1$  to  $K_8$  são determinados pelos elementos do modelo ( $Rb$ ,  $Rr$ ,  $Rm1$ ,  $Rm2$ ,  $Lb$ ,  $Lr$ ,  $Cb$ ,  $Cr$ , and  $Cm$ ).

Como a resposta impulsiva não pode ser calculada analiticamente (uma vez que a FT apresenta termos de ordem superior a 2), foram necessárias algumas etapas para a estimação de parâmetros. Com a FT em (9) e a versão experimental da onda de pressão proximal (braquial), a onda de saída teórica (pulso distal) pode ser calculada pela multiplicação da transformada de Fourier dessa onda proximal e  $H_{LT-3}(s)$ . Aplicando a transformada inversa de Fourier a esse produto, a onda teórica distal pode ser comparada com seu par experimental, e através de algoritmos de minimização de erro, os parâmetros do modelo são obtidos. Os primeiros 20 harmônicos foram utilizados, uma vez que a partir do 10º harmônico a energia residual do sinal pode ser negligenciada (NICHOLS & O'ROURKE, 1998).

O algoritmo de minimização utilizado foi o gradiente descendente (PRESS *et al.*, 1992), sendo os valores iniciais:

$$Rb = \frac{8 \cdot h \cdot S_b}{p \cdot r_b^4}, Rr = \frac{8 \cdot h \cdot S_r}{p \cdot r_r^4}, \left( \frac{dina \cdot s}{cm^5} \right), \quad (14)$$

$$Lb = c_u \frac{r \cdot S_b}{p \cdot r_b^2}, Lr = c_u \frac{r \cdot S_r}{p \cdot r_r^2}, \left( \frac{g}{cm^4} \right), \quad (15)$$

$$Cb = \frac{p \cdot r_b \cdot \Delta D_b \cdot S_b}{PP}, Cr = \frac{p \cdot r_r \cdot \Delta D_r \cdot S_r}{PP}, \left( \frac{cm^5}{dina} \right), \quad (16)$$

$$Rm1 = 1,06e^4 dina \cdot s / cm^5, \quad (17)$$

$$Rm2 = 4,22e^4 dina \cdot s / cm^5, \quad (18)$$

$$Cm = 3,5e^{-6} cm^5 / dina, \quad (19)$$

onde os comprimentos, raios internos e variações de diâmetro das artérias braquial e radial são representados por  $S_b$ ,  $S_r$ ,  $r_b$ ,  $r_r$ ,  $\Delta D_b$ ,  $\Delta D_r$ , respectivamente. Como o segmento medido superficialmente compreendia a distância superficial entre os transdutores, e para reduzir a quantidade de parâmetros a serem minimizados, assumiu-se que  $S_b = \text{segmento}/20$  e  $S_r = \text{segmento} - S_b$ , devido ao posicionamento dos transdutores na aquisição dos sinais.

A proposta de fixar o raio e estimar os parâmetros mecânicos utilizada para o Wk-4 pode não ser muito precisa, uma vez que a literatura relata as adaptações da artéria radial com modificações em seu diâmetro (CHRYSANT, 1998; MOURAD *et al.*, 1998). Além disso, GIRARD *et al.* (1996) afirmam que para se estudar a geometria vascular *in vivo* é necessário medir o diâmetro interno das artérias. Assim, propôs-se para o modelo LT-3 que o raio seja estimado e os parâmetros ( $R$ ,  $L$  e  $C$ ) calculados a partir desse raio segundo as equações 14-16. Os valores de  $Rm1$ ,  $Rm2$  e  $Cm$  foram obtidos da literatura (URQUIZA *et al.*, 2000).

Para limitar o espaço de busca multiparamétrico, a fim de evitar parâmetros não-realísticos, limites baseados em dados reais (patológicos) foram impostos para os raios. A partir dos dados da Tabela IV ("Parâmetros da artéria radial encontrados na literatura"), pode-se estimar uma variação máxima de 25% no diâmetro da artéria radial. Esta estimativa foi utilizada para limitar o espaço de busca de parâmetros dos raios das artérias, resultando no seguinte intervalo de busca: raio(braquial)=[0,2800; 0,5200]; raio(radial)=[0,1190; 0,2210].

### IV.1.3 Quantificação da Função Endotelial: Hiperemia Reativa Pós-Oclusiva (HRPO)

O sistema de aquisição de sinais de pressão arterial desenvolvido em FERREIRA (2002) foi utilizado para adquirir continuamente sinais nas artérias braquial e radial durante a manobra de HRPO (FERREIRA *et al.*, 2003b; FERREIRA *et al.*, 2003c).

#### IV.1.3.1 Quantificação através da Amplitude dos Pulsos

O aspecto geral de um sinal gravado de pulso radial pode ser visto na Figura 4.6 (superior). Baseado na variação da PP batimento a batimento, foi proposto um modelo para quantificação desse parâmetro. Após uma investigação eurística do ajuste por diferentes funções matemáticas de envoltória da série de pressões de pulso, calculadas automaticamente (detecção de picos e vales) a partir dos pulsos normalizados (Figura 4.6, centro), optou-se pela utilização da função tangente hiperbólica (equação 20). O ajuste dos parâmetros é feito seguindo o método de minimização de erros multiparamétrico, que está descrito na seção IV.1.4 (Minimização de Funções).

$$PP(t) = PP_0 + \Delta PP \cdot [1 + \tanh(K \cdot t - t_0)] \quad (20)$$

Além do estudo da PP, foi investigada também a utilização do ajuste, empregando o método de mínimos quadrados, de uma reta à série de pontos correspondentes respectivamente, ao mínimo diastólico e ao pico sistólico da onda de pulso radial identificados automaticamente em cada batimento na seqüência de pulsos (Figura 4.6, inferior). Os coeficientes angulares destas retas de regressão foram convertidos em ângulos (*A<sub>sis</sub>* e *A<sub>dia</sub>*, respectivamente) e utilizados para quantificar a variação da amplitude da onda de pulso radial durante a HRPO (FERREIRA *et al.*, 2003b; FERREIRA *et al.*, 2003c).

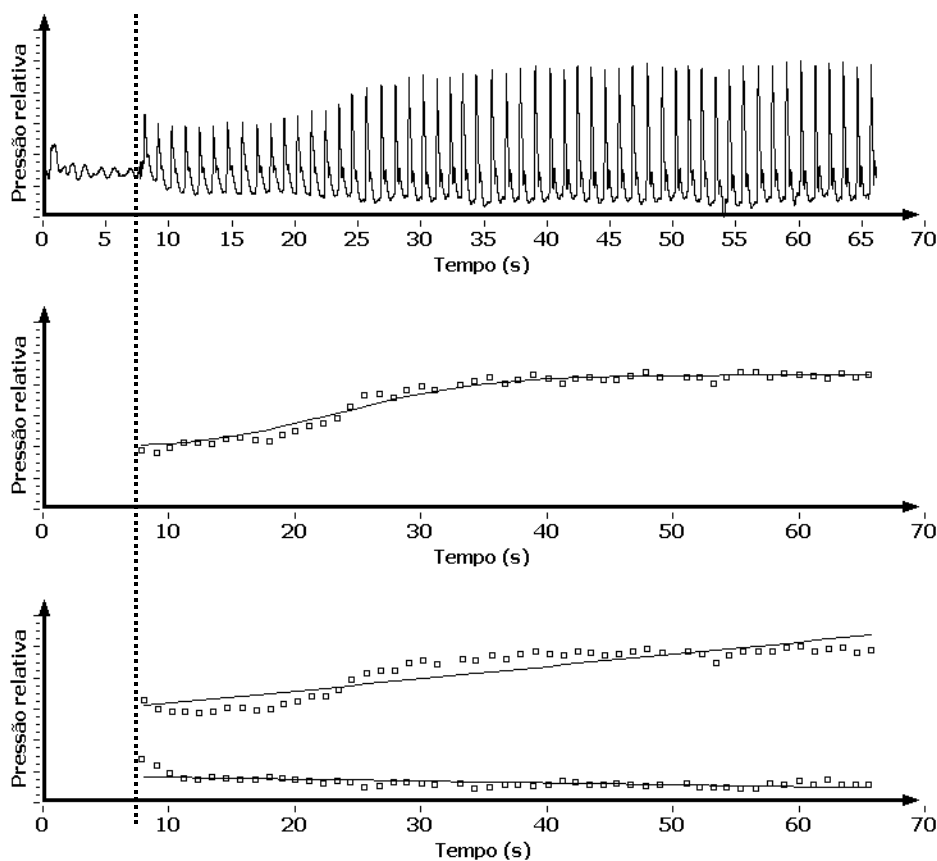


Figura 4.6: Superior - Aspecto típico das ondas de pressão radial durante a manobra de hiperemia reativa obtida de um indivíduo normotenso após a liberação da pressão no manguito (linha vertical tracejada). Centro - Modelagem da série de pressões de pulso da artéria radial com a função tangente hiperbólica durante a hiperemia reativa ( - Pressão de pulso calculada; linha contínua – ajuste da equação 16 aos valores de pressão de pulso). Inferior - Quantificação da variação das seqüências de máximos e mínimos ( - Picos e vales; linha contínua – ajuste por regressão linear aos picos e vales).

#### IV.1.3.2 Quantificação através da Morfologia dos Pulsos

Baseado nos trabalhos de CHOWIENCZYK *et al.* (1999) e MILLASSEAU *et al.* (2000), propõe-se uma nova abordagem para obtenção da análise da morfologia da onda de pulso radial, exposta a seguir.

Assume-se que a onda incidente em um sítio  $x_0$  possa ser representada matematicamente pela soma de duas funções gaussianas, as quais representam as modificações de pressão nas fases de ejeção ventricular rápida e lenta, respectivamente (equação 21, Figura 4.7-A). Como mostrado no Capítulo III, através da solução de D'Alembert, fluxo e pressão estão correlacionados pela interação construtiva (para pressão) ou destrutiva (para velocidade) e pela impedância

característica do meio. A forma da onda progressiva (condição inicial) será alterada durante a transmissão: haverá atraso (diferentes  $t_{0_i}$ ) e atenuação (variação do  $A_i$ ).

A partir da onda progressiva uma reflexão foi adicionada, formada pela RPT (equação 22, Figura 4.7-B). O sinal capturado no tempo em um determinado sítio  $x_0$  é a soma da onda progressiva e dos componentes regressivos (Figura 4.7-C). A onda de pressão captada então pode ser representada pela equação 23, ou seja, a soma das ondas progressiva e de vários componentes de ondas regressivas.

$$f(x_0, t) = A_1 \cdot e^{\left[ -\frac{(t-t_{01})^2}{s_1^2} \right]} + A_2 \cdot e^{\left[ -\frac{(t-t_{02})^2}{s_2^2} \right]}, \quad (21)$$

$$g(x_0, t) = A_3 \cdot e^{\left[ -\frac{(t-t_{03})^2}{s_3^2} \right]} + A_4 \cdot e^{\left[ -\frac{(t-t_{04})^2}{s_4^2} \right]}, \quad (22)$$

$$P(x_0, t) = f(x_0, t) + g(x_0, t). \quad (23)$$

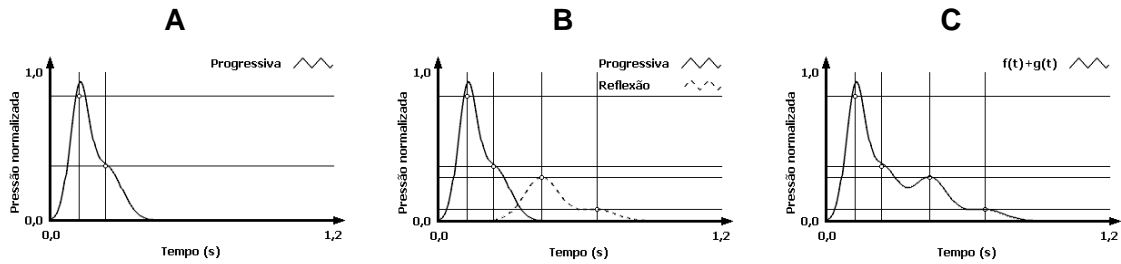


Figura 4.7: A) Função gaussiana modelando a morfologia da onda de pressão progressiva. B) Onda de pressão progressiva (linha contínua) e regressiva (linha tracejada). C) Interação construtiva das ondas progressiva e regressiva (compare com a Figura 3.6).

A morfologia da onda de pulso é variável (principalmente durante a manobra de reatividade vascular), e os métodos de minimização são na sua maioria dependentes dos valores iniciais dos parâmetros a serem estimados. Dessa forma, optou-se por realizar a inicialização manualmente – através de cursores no gráfico do sistema de processamento dos sinais – dos parâmetros  $A_i$ ,  $t_{0_i}$  e  $s^2$ . Após tal inicialização, a estimação dos parâmetros é concluída pelo método de minimização multiparamétrico (ver seção IV.1.4.5). Utilizando-se as rotinas de minimização de funções a serem apresentadas na próxima seção (IV.1.4), podem-se obter os parâmetros  $A_i$ ,  $t_{0_i}$  e

$s^2$  de modo a obter um pulso simulado e calcular os índices de reflexão conforme as equações 24-25.

$$IR_{1,2} = \frac{A_2}{A_1} \times 100\% \quad (24)$$

$$IR_{1,3} = \frac{A_3}{A_1} \times 100\% \quad (25)$$

Esse método diferencia-se do trabalho de CHOWIENCZYK *et al.* (1999) por avaliar o índice em relação à amplitude dos componentes da onda de pulso, e não da interação desses componentes. Esta metodologia é baseada na interpretação de que a onda de pulso resultante é a soma de vários pulsos individuais com coeficientes e tempos de reflexão diferenciados. Desse modo, o cálculo das posições e amplitudes do pulso direto e tais reflexões propiciaria uma estimativa mais adequada das características arteriais, resultando no índice mais representativo do estado clínico do indivíduo.

#### **IV.1.4 Minimização de Funções (PRESS *et al.*, 1992)**

Normalmente, o uso de modelos parametrizados para explicação de fenômenos fisiológicos necessita de métodos numéricos de minimização de funções. Os parâmetros que caracterizam os modelos podem ser obtidos através da “minimização de funções” ou “otimização paramétrica”. Como neste trabalho a utilização desses algoritmos visa diminuir a diferença (função erro) entre os sinais reais e os sinais teóricos, o termo minimização de funções será preferido.

A minimização pode ser inicialmente dividida em categorias sob dois critérios: a) uso de derivadas e b) restrição do espaço de busca. Quando o algoritmo não calcula derivadas é denominado “busca direta”, e quando utiliza é nomeado “busca indireta”. Em relação ao espaço de busca, pode ser “irrestrita” ou “restrita”.

Existem vários métodos de minimização de funções, sendo que todos eles compartilham o mesmo conceito principal: dada uma função  $y$  dependente de uma ou mais variáveis independentes, encontre valores para essas variáveis de modo que  $y$  assumo seu valor mínimo a partir do menor número de avaliações da função  $y$ . O

ponto extremo (mínimo) pode ser global (verdadeiramente o menor valor da função) ou local (o menor ponto em um dado intervalo), como mostrado na Figura 4.8.

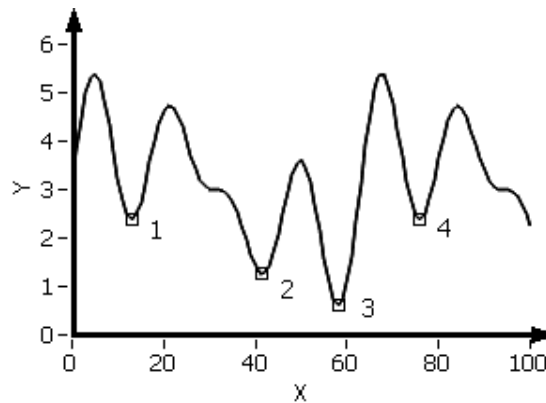


Figura 4.8: Extremos de uma função  $y$ . O ponto 3 é o mínimo global, enquanto que os pontos 1, 2 e 4 são mínimos locais.

Dentre os métodos de minimização de funções com uma variável, os mais utilizados são:

- a) Busca da Seção de Ouro (*Golden Section Search*, GSS);
- b) Método de Brent, sem Derivada (*Brent's Method*, BM);
- c) Análise de Intervalo (*Interval Analysis*, IA);
- d) Gradiente Descendente (*Steepest Descent*, SD).

Os dois primeiros métodos unidimensionais utilizam uma sub-rotina em comum chamada Separando o Mínimo (*Bracketing a Minimum*, BAM).

Os métodos utilizados nos casos multidimensionais são:

- a) Simplex (*Downhill Simplex*, DS);
- b) Gradiente Descendente (*Steepest Descent*, SD).

Os códigos dos algoritmos programados podem ser analisados no Anexo I.

#### IV.1.4.1 Separando o Mínimo (BAM)

A separação do mínimo é uma parte essencial de qualquer método de minimização unidimensional. Considera-se “separado o mínimo” de uma função somente quando existir um trio de pontos (dois deles dados como parâmetros iniciais)  $ax < bx < cx$ , tal que  $y(bx) < y(ax)$  e  $y(bx) < y(cx)$ . Desse modo, sabe-se que a função apresenta um mínimo no intervalo  $[ax, cx]$ .

Não existe um algoritmo único para BAM. Normalmente, inicia-se a partir de dois valores iniciais como prováveis soluções  $ax$  e  $bx$  (Figura 4.9-A); o algoritmo



calcula então um terceiro ponto,  $cx$ , atualiza os pontos na direção de minimização da função  $y$  (o ponto  $bx$  será a abscissa cuja coordenada for o melhor mínimo alcançado) e continua o processo dando passos cada vez maiores (Figura 4.9-B). O algoritmo termina quando  $y(cx)$  adquire um valor mais alto que  $y(bx)$  (Figura 4.9-C).

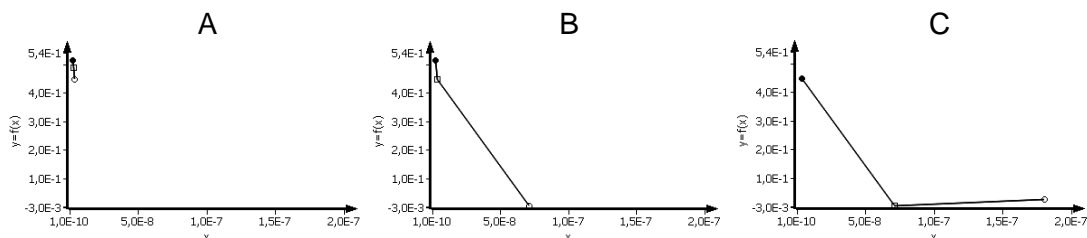


Figura 4.9: Separando o Mínimo. Dados 2 pontos iniciais  $ax$  e  $bx$ , o algoritmo calcula um 3º ponto  $cx$  (A) e prossegue na busca com passos maiores (B-C) até que o  $cx$  seja maior que  $bx$  (F). Legenda: •  $ax$ ; ○  $bx$ ; ○  $cx$ .

#### IV.1.4.2 Busca da Seção de Ouro (GSS)

Após a separação do mínimo pelo método BAM, sabe-se apenas que existe um mínimo no intervalo  $[ax, cx]$ ; ainda resta escolher uma estratégia para determinar o novo ponto, dados  $ax$ ,  $bx$  e  $cx$ . Supondo que  $bx$  seja uma fração  $W$  do caminho entre  $ax$  e  $cx$  (equação 26-27) e que a próxima tentativa é uma fração adicional  $Z$  (equação 28), o próximo segmento separado será de tamanho  $W+Z$  (relativo ao atual) ou  $1-W$ .

$$W = \frac{bx - ax}{cx - ax}, \quad (26)$$

$$1 - W = \frac{cx - bx}{cx - ax}, \quad (27)$$

$$Z = \frac{x - bx}{cx - ax}. \quad (28)$$

Para minimizar o pior caso, escolhe-se  $Z$  de modo a tornar as duas frações iguais, obtendo:

$$Z = 1 - 2W. \quad (29)$$

Verifica-se que o novo ponto é simétrico a  $bx$  no intervalo, com  $|bx-ax|=|x-cx|$ . Esse fato implica em que o ponto calculado recaia sobre o maior dos dois segmentos.

Porém, esse deveria ser escalado da mesma distância de  $bx$  e  $cx$  como  $bx$  de  $ax$  para  $cx$  (equação 30).

$$\frac{Z}{1-W} = W. \quad (30)$$

As equações 26-29 geram a seguinte equação quadrática com sua respectiva raiz não nula:

$$W^2 - 3W + 1 = 0 \therefore W = \frac{3 - \sqrt{5}}{2} \approx 0,38197. \quad (31)$$

Em resumo, o ponto ótimo de separação do intervalo  $[ax;cx]$  tem seu ponto intermediário  $bx$  a uma distância fracionária de 0,38197 de um dos extremos (por exemplo,  $cx$ ) e 0,61803 do outro extremo (por exemplo,  $ax$ ). Estas frações são chamadas de *Seção de Ouro* (*Golden Section*). A GSS garante que cada avaliação nova da função vai separar o mínimo em um intervalo de 0,61803 vezes o intervalo anterior. Deve ser ressaltado que tal método de convergência é linear (Figura 4.10).

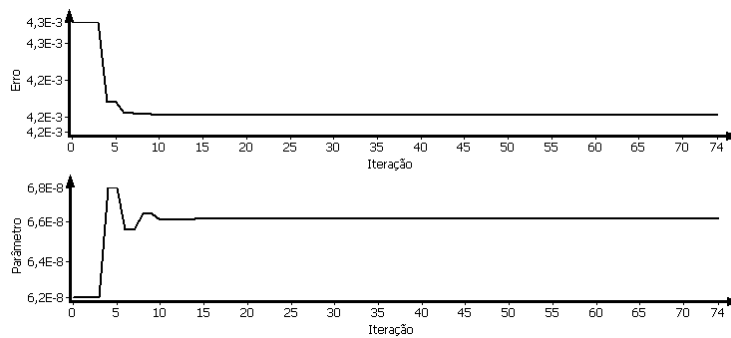


Figura 4.10: Superior – Erro de estimação obtido com o método de Busca da Seção de Ouro. Inferior – convergência do parâmetro com o erro minimizado com esse método.

#### IV.1.4.3 Método de Brent (BM)

Esse método para minimização de funções utiliza interpolação parabólica para determinação do mínimo da função objetiva (Figura 4.11). O algoritmo acompanha o valor da função em seis pontos diferentes ao mesmo tempo, definidos a seguir:  $a$  e  $b$  separam o mínimo;  $x$  é o ponto com o menor valor da função encontrado até o momento;  $w$  é o ponto com o segundo menor valor encontrado;  $v$  é o valor anterior a  $w$ ;  $u$  é o ponto onde a função foi mais recentemente avaliada. A interpolação parabólica é feita então entre  $x$ ,  $v$  e  $w$  (menor valor total, valor anterior e segundo

menor valor total, respectivamente). Para um novo ponto ser aceito esse deve estar no intervalo [a,b] e deve ainda ser uma melhora no valor da função objetiva.

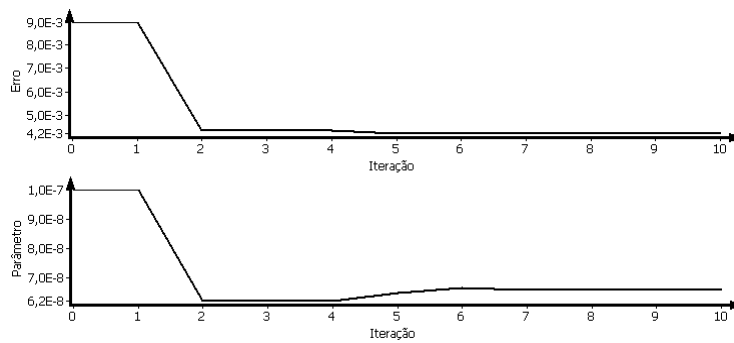


Figura 4.11: Superior – Erro de estimação obtido com o método de Brent. Inferior – convergência do parâmetro com erro minimizado com esse método.

#### IV.1.4.4 Análise de Intervalo

Esta é descrita como uma das alternativas para minimização de erros com convergência global (GAU & STADTHERR, 1999), uma vez que somente o menor erro calculado no intervalo paramétrico é considerado (Figura 4.12). Um intervalo real  $Z$  é definido por um conjunto de números reais entre (incluindo) limites inferior  $Z^I$  e superior  $Z^S$ , conforme a definição 32:

$$Z = [Z^I, Z^S] = \{z \in \mathfrak{R} \mid Z^I \leq z \leq Z^S\} \quad (32)$$

Um vetor real  $Z = (Z_1, Z_2, Z_3, \dots, Z_n)^T$  tem  $n$  intervalos reais. Os intervalos precisam ser abrangentes o suficiente para garantir todas as soluções fisicamente possíveis. Uma vez que intervalos iniciais (e não valores iniciais) são necessários, esse método é essencialmente independente da inicialização.

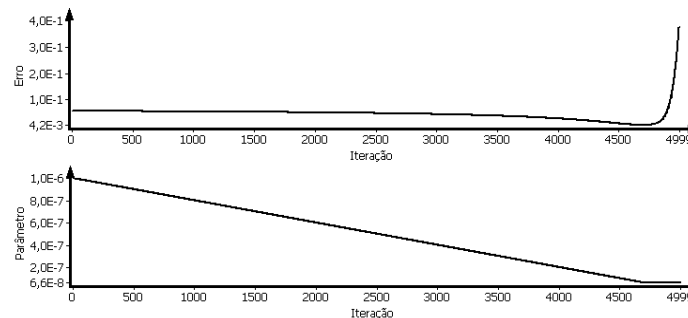


Figura 4.12: Superior – Erro de estimação obtido com o método de Análise de Intervalo. Inferior – convergência do parâmetro com erro minimizado nesse método.

#### IV.1.4.5 Gradiente Descendente (SD)

Os algoritmos de SD buscam o mínimo local mais próximo de uma função que presumidamente pode ter seu gradiente computado. A busca se inicia em um ponto  $P_0$  (valor inicial) e, quantas vezes forem necessárias, move-se de  $P_i$  a  $P_{i+1}$  para minimizar o gradiente local, com passos proporcionais a  $-\nabla f(P_i)$ . Uma vez que o algoritmo parte de um ponto inicial e a minimização do gradiente é a partir desse ponto, esse método é dependente de  $P_0$  (Figura 4.13).

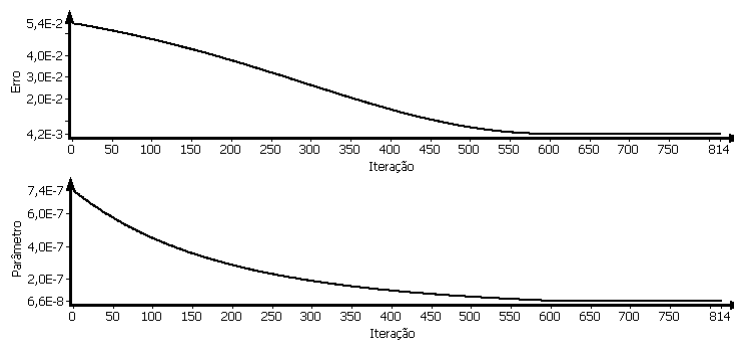


Figura 4.13: Superior – Erro de estimação obtido com o método de Gradiente Descendente (unidimensional). Inferior – convergência do parâmetro com erro minimizado nesse método.

#### IV.1.4.6 Simplex (DS)

O primeiro algoritmo de DS foi descrito por SPENDLEY *et al.* (1962). Um simplex é um conjunto de  $n + 1$  pontos em  $R^N$  (em  $R^2$  é um triângulo, em  $R^3$  é um tetraedro). Esse é um dos métodos mais empregados para minimização de funções, apesar de não haver garantia de convergência global.

O objetivo do algoritmo é substituir o “pior” vértice do simplex (aquele com o maior valor de erro) na direção dos “melhores” vértices (menor valor de erro) utilizando cálculos chamados *reflexões*, com a expectativa de uma eventual minimização da função erro nesse novo vértice. A função é avaliada nos  $n + 1$  pontos que definem o simplex, construindo um novo simplex adjacente ao anterior (GILLI & WINKER, 2003). Para acelerar a busca, outros cálculos foram acrescentados (PRESS *et al.*, 1992): expansão, contração (interna e externa) e encolhimento (Figura 4.14).

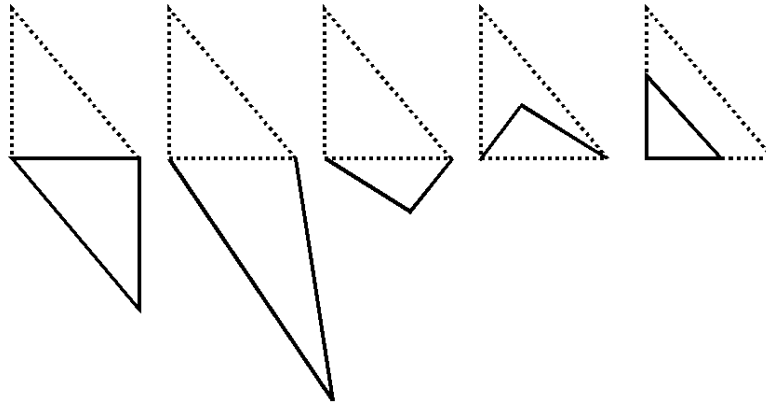


Figura 4.14: Esquerda para direita – reflexão, expansão, contração externa, contração interna e encolhimento (linha pontilhada: simplex original; linha contínua: novo simplex).

## IV.2 Validações dos Métodos: Simulações Computacionais

A validação dos vários modelos e métodos computacionais seguiu o esquema da Figura 4.15. Sinais simulados de pressão radial foram gerados a partir de sinais de pressão braquial reais adquiridos dos grupos que participaram do estudo (ver seção “IV.3.1 Casuística”). Cada sinal de pulso radial simulado foi composto de 10 batimentos cardíacos obtidos por meio da aplicação dos pulsos reais braquiais em cada um dos modelos considerados na seção “IV.1 Métodos”. Os valores dos parâmetros utilizados estão apresentados na Tabela V.

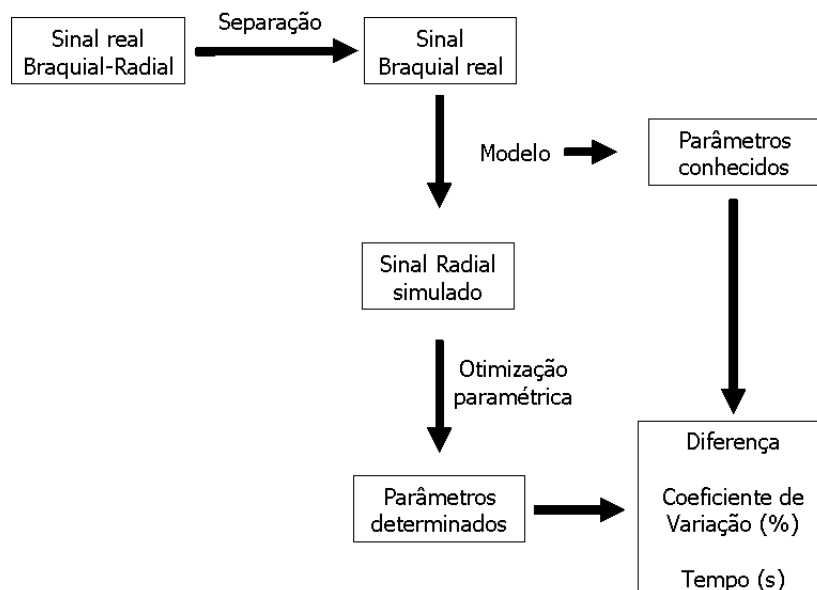


Figura 4.15: Fluxograma para simulação e validação dos métodos computacionais.

Tabela V: Parâmetros utilizados para a simulação computacional de ondas de pulso da artéria radial segundo os modelos Wk-3 e Wk-4. Valores calculados com raio da artéria radial = 0,1463 cm.

Sinais	R (dina.s.cm <sup>-5</sup> )	L (g.cm <sup>-4</sup> )	C (cm <sup>-5</sup> /dina)
1	4,28E+03	4,61E+02	5,00E-05
2	4,28E+03	4,61E+02	4,46E-05
3	4,28E+03	4,61E+02	3,91E-05
4	4,28E+03	4,61E+02	3,37E-05
5	4,28E+03	4,61E+02	2,82E-05
6	4,28E+03	4,61E+02	2,28E-05
7	4,28E+03	4,61E+02	1,73E-05
8	4,28E+03	4,61E+02	1,19E-05
9	4,28E+03	4,61E+02	6,44E-06
10	4,28E+03	4,61E+02	1,00E-06

Em cada modelo, foram testados os métodos de minimização de erro descritos anteriormente (seção “IV.1.4 Minimização de Funções”), com o intuito de se investigar os mais robustos. Tal investigação foi feita através da comparação dos seguintes critérios: menor diferença entre o parâmetro simulado e aquele estimado; menor coeficiente de variação percentual da série estimada; menor tempo de processamento.

Para a avaliação do modelo simplificado a parâmetros distribuídos LT-3, ondas de pulso distais (artéria radial) foram simuladas utilizando sinais reais de ondas de pulso proximais (artéria braquial). Quatro séries de simulações foram testadas, sendo que cada série foi testada com cinco valores diferentes. Para cada série, um dos cinco valores compreendeu a modificação de um parâmetro enquanto os outros três eram mantidos constantes (Tabela VI). Cada condição simulada foi composta de cinco pulsos reais.

Tabela VI: Parâmetros utilizados para a simulação computacional de ondas de pulso da artéria radial segundo o modelo LT-3.

Simulação	Parâmetro Simulado			
	$r_b$	$r_r$	$\Delta D_b$	$\Delta D_r$
Série 1	variável	fixo	fixo	fixo
Série 2	fixo	variável	fixo	fixo
Série 3	fixo	fixo	variável	fixo
Série 4	fixo	fixo	fixo	variável

## IV.3 Materiais

### IV.3.1 Casuística

Os sinais de pressão dos indivíduos participantes foram coletados na Divisão de Hipertensão Arterial do Instituto Nacional de Cardiologia – MS semanalmente no período de Julho/2000 a Dezembro/2005. O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética desta Instituição para a execução do estudo. Todos os indivíduos participantes deram seu consentimento verbal na presença de pelo menos duas testemunhas após serem informados da natureza do estudo e do protocolo a ser realizado. A composição dos sinais experimentais coletados que formam o banco de dados pode ser vista na Tabela VII.

Tabela VII: Distribuição dos sinais por exame e grupo que compõem o banco de dados, formado a partir dos dados coletados no Instituto Nacional de Cardiologia.

	<b>BR</b>	<b>EB</b>	<b>ER</b>	<b>EF</b>	<b>CF</b>	<b>HR</b>	<b>Total exames</b>	<b>Total indivíduos</b>
<b>Normotensos</b>	65	15	21	9	15	42	<b>167</b>	<b>65</b>
<b>Hipertensos</b>	188	12	18	6	24	133	<b>381</b>	<b>193</b>
<b>Síndrome metabólica</b>	19	1	1	0	1	18	<b>40</b>	<b>19</b>
<b>Gestantes</b>	87	20	20	2	6	65	<b>200</b>	<b>88</b>
<b>Marcapasso</b>	14	14	14	0	0	0	<b>42</b>	<b>14</b>
<b>Hipertensos tratados</b>	41	36	36	3	1	16	<b>133</b>	<b>41</b>
<b>Outros</b>	78	5	8	7	6	55	<b>160</b>	<b>79</b>
<b>Total</b>	<b>492</b>	<b>103</b>	<b>118</b>	<b>27</b>	<b>53</b>	<b>329</b>	<b>1123</b>	<b>499</b>

BR: braquial-radial; EB: ECG-braquial; ER: ECG-radial; EF: ECG-femoral; CF: carótida-femoral; HR: braquial-radial durante a hiperemia reativa pós-oclusiva.

Indivíduos normotensos e com hipertensão arterial sistêmica primária foram incluídos no estudo e separados em dois grupos: Grupo Controle (GC, formado pelos normotensos) e Grupo Experimental (GE, formado pelos hipertensos). Não foram excluídos os indivíduos com histórico familiar (materno/paterno/bilateral) de HAS. Os indivíduos do GC compreenderam alunos de graduação e os do GE pacientes cadastrados no INC para tratamento anti-hipertensivo.

Os critérios de inclusão no GC foram baseados na Tabela II: 18-50 anos, índice de massa corporal entre 18,5 e 29,9 kg/m<sup>2</sup> (normal e sobrepeso), ausência de histórico de complicações cardiovasculares e eletrocardiograma de repouso normal. Indivíduos

com diagnóstico de doenças sistêmicas foram excluídos desse estudo. Os critérios de inclusão no GE foram: 18-50 anos, índice de massa corporal entre 18,5 e 29,9 kg/m<sup>2</sup> e diagnóstico clínico de HAS primária. Indivíduos que estavam sob tratamento farmacológico não foram excluídos e seu tratamento basal não foi suspenso, uma vez que a HAS não se apresentava controlada. Tabagistas que fizeram uso do cigarro em pelo menos 3 horas antes do estudo foram excluídos (BORTEL et al., 2002).

### IV.3.2 Equipamentos

Sinais de ondas de pulso das artérias braquial e radial foram captados não invasivamente através do sistema desenvolvido em FERREIRA (2002). Brevemente, o sistema consiste em transdutores piezelétricos modelo HP 21050-A presos com tiras elásticas e conectados a um pré-amplificador desenvolvido para este estudo. Esse circuito está ligado a uma placa de aquisição da *National Instruments*<sup>TM</sup> modelo AT-MIO-16E. A taxa de amostragem utilizada foi 1,0 kHz por canal.

Para gravar e processar os sinais, um programa foi escrito em linguagem LabVIEW<sup>TM</sup> (National Instruments<sup>®</sup>) versão 6.0 para Windows<sup>®</sup>. O programa contém toda a metodologia descrita na seção “V.1 Métodos” em módulos que permitem o processamento em separado dos sinais de pressão, incluindo:

- Cadastro de informações clínicas referentes ao indivíduo estudado e ao protocolo;
- Aquisição simultânea de dois sinais de pressão arterial (ou um sinal de eletrocardiograma e outro de pressão arterial) por tempo controlado pelo operador;
- Cálculo da VOP com os seguintes pontos fiduciais: mínimo, pé, 2<sup>a</sup> derivada máxima, 1<sup>a</sup> derivada máxima, pico e manual;
- Estimação da complacência arterial utilizando os modelos Wk-3, Wk-4 e LT-3 com as rotinas de minimização de função: busca da seção de ouro, método de Brent, análise de intervalo, gradiente descendente e simplex;
- Ajuste dos modelos de tangente hiperbólica à pressão de pulso, assim como dos ângulos sistólico e diastólico para as seqüências de picos e vales do sinal de hiperemia reativa;
- Modelagem das ondas progressiva e regressiva para quantificação dos índices de reflexão  $IR_{1,2}$  e  $IR_{1,3}$ ;



- Simulação de sinais de pulso radial segundo os modelos Wk-3, Wk-4 e LT-3 a partir de sinais reais de pulso braquial;
- Processamento estatístico do banco de dados dos pacientes, incluindo: histogramas, cálculo de medidas centrais e de dispersão e coeficiente de correlação e determinação de Pearson.

### IV.3.3 Delineamento do Estudo e Protocolo Experimental

O protocolo seguiu as recomendações dadas por BORTEL *et al.* (2002). O estudo foi dividido em duas fases. Precedendo a gravação dos sinais, o paciente era submetido à anamnese e exame físico para constatação do seu estado clínico. A pressão arterial foi medida com um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio enquanto o indivíduo repousava em decúbito dorsal por 5-10 minutos para estabilização hemodinâmica. A PAM foi calculada de acordo com a definição usual (pressão arterial diastólica mais um terço da pressão de pulso).

A primeira fase (observacional transversal) é composta da aquisição dos sinais de pressão em condições de repouso. A segunda fase (intervenção transversal) compreendia a realização da oclusão do fluxo sanguíneo e a gravação do sinal de pressão após a liberação da oclusão. Antes das gravações, os sinais eram monitorados para garantir a boa qualidade dos mesmos e a ausência de artefatos de movimento.

Na fase 1, os indivíduos repousavam em decúbito dorsal (supino) por no mínimo 10 minutos antes da obtenção dos sinais. Os transdutores piezelétricos eram posicionados na pele sobre as artérias braquial (cotovelo) e radial (punho), ambas no antebraço direito (Figura 4.16). Os sinais eram então gravados simultaneamente por pelo menos 30 segundos para compor mais de um ciclo respiratório e reduzir as influências de rápida duração.

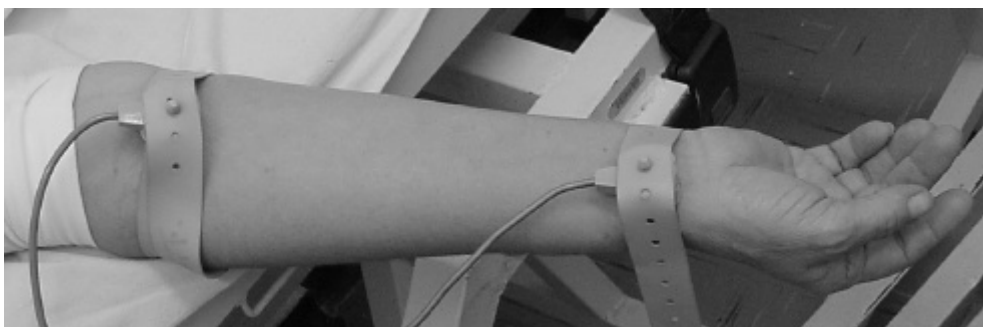


Figura 4.16: Posicionamento dos transdutores para aquisição dos pulsos braquial e radial.

Para a realização da fase 2, o indivíduo foi mantido na mesma posição e o manguito do aparelho de pressão foi colocado (desinflado) ao redor do braço direito. Com os sinais de pressão estáveis no monitor, inflou-se o manguito à pressão mínima de 200 mmHg (ou 10 mmHg acima da pressão sistólica quando esta era maior que 200 mmHg) (WU *et al.*, 2000) objetivando obstruir o fluxo sanguíneo por 5 minutos. A ausência de ondas de pressão durante a monitorização evidenciava a obstrução ao fluxo sanguíneo. Após 5 minutos de isquemia, a pêra do manguito era retirada, de modo que esse fosse esvaziado abruptamente. A partir do esvaziamento do manguito os sinais de pressão braquial e radial eram gravados simultaneamente por aproximadamente 65 segundos.

#### IV.3.4 Processamento dos Sinais

Inicialmente, a VOP de cada indivíduo foi calculada na seqüência de pulsos (em pelo menos 10 batimentos) adquiridos na fase 1 do protocolo (condições basais) com todos os métodos automáticos de localização de ponto fiducial programados (mínimo, pé, máximo da 2ª derivada, máximo da 1ª derivada e pico).

Após o cálculo da VOP, a complacência foi estimada nos sinais acima citados utilizando os modelos Wk-3, Wk-4 e LT-3 com a rotina de minimização de função que obteve o melhor resultado geral na comparação dos métodos.

Os sinais adquiridos na 2ª fase do protocolo experimental eram modelados segundo a equação 26 (tangente hiperbólica). Também foram obtidos os ângulos para as seqüências de picos e vales desses sinais em relação ao tempo (*Asise Adia*). Finalizando, as alterações na morfologia dos pulsos durante a HRPO foram quantificadas utilizando o índice de reflexão proposto na seção (IV.1.3 Hiperemia Reativa Pós-Oclusiva), utilizando-se uma onda de pulso do início da seqüência e outra do final da seqüência de batimentos.

#### IV.3.5 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada no programa SPSS 10.0 para Windows®. Os dados clínicos e antropométricos (idade, IMC, pressões sistólica e diastólica e frequência cardíaca) foram comparados utilizando-se o teste *two independent-samples Kolmogorov-Smirnov* para verificação de diferença entre médias. Os valores de

complacência estimada, utilizando cada modelo, foram comparados utilizando o teste *two independent-samples Kolmogorov-Smirnov* para verificação de diferenças entre as médias.

Os modelos foram comparados para verificação de melhora na simulação do pulso radial utilizando o Critério de Informação de Akaike (CIA, equação 33) (LJUNG, 1994; STERGIOPULOS *et al.*, 1999), uma vez que os modelos possuem diferentes quantidades de parâmetros. Segundo esse critério, quanto menor o seu valor mais adequado é o modelo para representar o sistema em estudo.

$$CIA = N \cdot \ln(RSS) + 2P \quad (33)$$

$$RSS = \sum_{i=1}^N (P_{Pi} - P_{mi})^2$$

$P_p$  = sinal predito pelo modelo;  $P_m$  = sinal real;  $N$  = número de amostras no sinal;

$P$  = número de parâmetros no modelo;  $RSS$  = soma residual dos quadrados.

Para a validação do LT, foi avaliado o erro de estimação (%) para os parâmetros fixos e o coeficiente de determinação de Pearson ( $R^2$ ) para os intervalos de parâmetros.

Valores nas tabelas são exibidos como média  $\pm$  DP. Os resultados gráficos estão exibidos no formato média  $\pm$  SE (*standart error*). O coeficiente de correlação de *Spearman* foi utilizado para verificação de correlação entre as variáveis antropométricas e os resultados do processamento dos sinais. Os valores de correlação e seus respectivos graus de associação são: 0,0 (sem associação);  $\pm 0,01$  a  $\pm 0,20$  (associação desprezível);  $\pm 0,21$  a  $\pm 0,40$  (associação fraca);  $\pm 0,41$  a  $\pm 0,70$  (associação moderada);  $\pm 0,71$  a  $\pm 0,99$  (associação forte);  $\pm 1,00$  (associação perfeita) (WHO, 2001). Todos os testes foram bicaudais e o valor de significância estatística adotado foi  $p < 0,05$ .

## Capítulo V – Resultados

### V.1 Validação do Sistema: Simulação Computacional

#### V.1.1 Comparação de Algoritmos de Minimização para os Modelos Windkessel

Os sinais gerados (fases sistólicas) para a comparação dos algoritmos de minimização unidimensionais dos modelos Wk-3 e Wk-4 segundo os valores das Tabelas V e VI podem ser visibilizados na Figura 5.1.

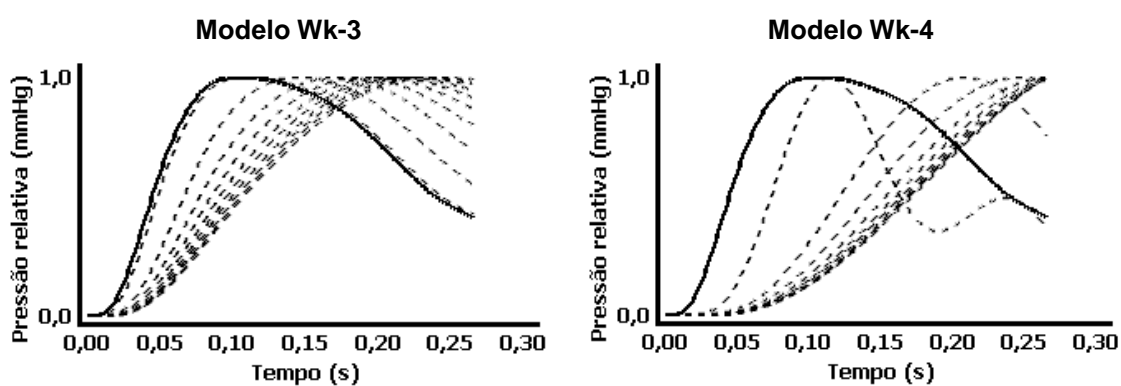


Figura 5.1: Ilustração dos sinais simulados computacionalmente para a comparação entre os algoritmos unidimensionais. Linha contínua: sinal de pressão braquial real; linhas tracejadas: sinais de pressão radial simulados com dez diferentes valores de complacência arterial.

Os resultados da simulação computacional para a comparação entre os algoritmos em cada modelo podem ser vistos na Figura 5.2. Todos os algoritmos foram capazes de determinar a complacência para ambos os modelos, retornando na média o valor simulado de cada série de batimentos. Além disso, o algoritmo BM obteve em média o menor tempo de processamento (0,038 e 0,164 s para os modelos Wk-3 e Wk-4, respectivamente) em associação com o menor coeficiente de variação percentual para a série de 10 pulsos. Assim, esse método foi utilizado para a determinação dos parâmetros nos grupos de indivíduos estudados pelo modelo Wk-4.

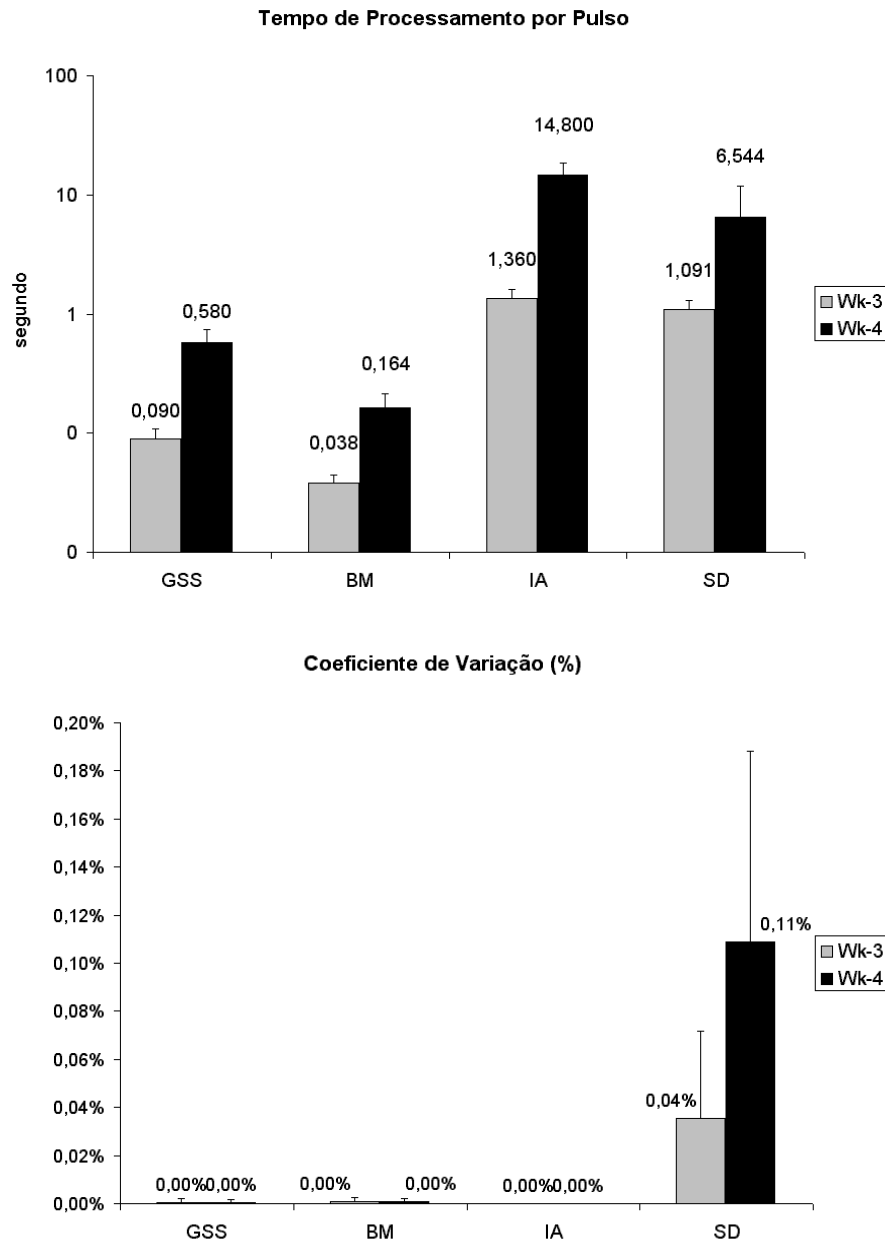


Figura 5.2: Superior – Tempo de processamento de uma seqüência de 10 pulsos simulados com cada algoritmo. Inferior – Coeficiente de variação (%) de uma seqüência de 10 pulsos simulados com cada algoritmo.

### V.1.2 Comparação de Algoritmos de Minimização para o Modelo de Parâmetros Distribuídos

Os resultados da simulação computacional do algoritmo gradiente descendente foram publicados em FERREIRA *et al.* (2006b). Os valores de erro médio quadrático de estimação (%), do coeficiente de determinação de Pearson ( $R^2$ ) e os intervalos de estimação estão apresentados na Tabela VIII.

Tabela VIII: Valores da estimação dos parâmetros geométricos do modelo arterial nas simulações.

Séries	$r_b$ ( $\mu\text{m}$ )	$r_r$ ( $\mu\text{m}$ )	$\Delta D_b$ ( $\mu\text{m}$ )	$\Delta D_r$ ( $\mu\text{m}$ )
Simulado	2900-3300	1900	250	50
Estimado	2824-2941	1847	255	49
Erro %	6,9	2,8	2,0	2,4
R <sup>2</sup>	0,88*	-	-	-
Intervalo	-	1813-1890	249-258	48-50
Simulado	2900	1400-1800	250	50
Estimado	2827	1410-1823	269	51
Erro %	2,5	2,4	7,5	2,0
R <sup>2</sup>	-	0,98*	-	-
Intervalo	2814-2855	-	261-278	50-52
Simulado	2900	1900	125-225	50
Estimado	2851	1956	144-220	51
Erro %	1,7	3,0	4,9	2,8
R <sup>2</sup>	-	-	0,99**	-
Intervalo	2840-2871	1881-2035	-	50-53
Simulado	2900	1900	250	10-50
Estimado	2978	1979	271	12-50
Erro %	2,7	4,2	8,4	2,7
R <sup>2</sup>	-	-	-	1,00**
Intervalo	2824-3191	1890-2151	251-301	-

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

A Tabela VIII mostra que o menor erro de estimação encontrado para os parâmetros fixos foi 1,7% (série 3,  $r_b$ ), enquanto que o maior foi 8,4% (série 4,  $\Delta D_b$ ). Para os intervalos, o menor erro de estimação encontrado foi 2,4% (série 2,  $r_r$ ) e o maior foi 6,9% (série 1,  $r_b$ ). Os coeficientes R<sup>2</sup> encontrados estão no intervalo 0,88-1,00, todos com significância estatística ( $p < 0,05$ ). As figuras 5.3 e 5.4 apresentam as regressões lineares entre os parâmetros simulados e suas respectivas estimativas.

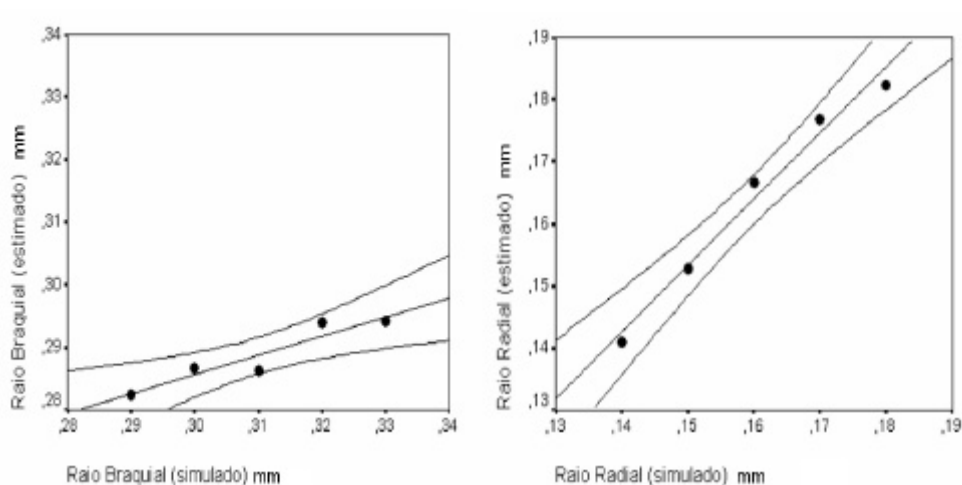


Figura 5.3: Regressões lineares entre os raios simulados e os estimados com o modelo LT-3.

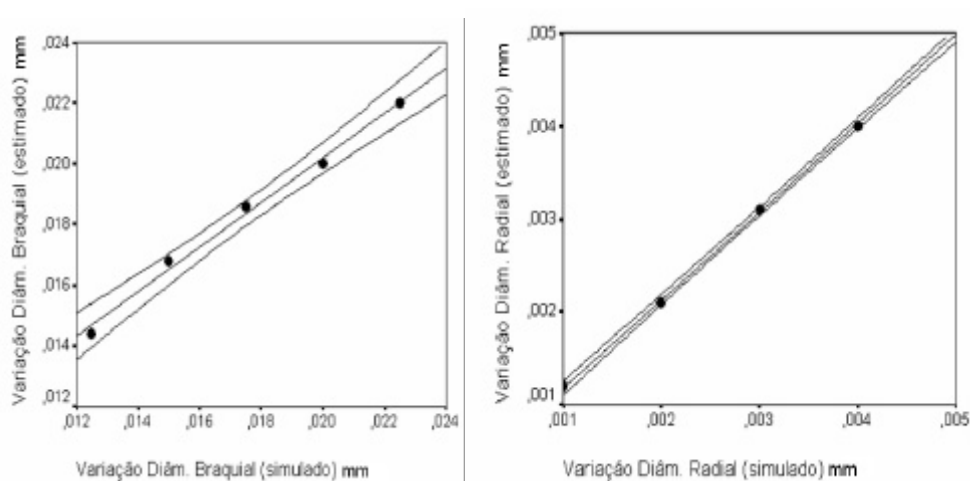


Figura 5.4: Regressões lineares entre as variações de diâmetro simulados e os estimados com o modelo LT-3.

O algoritmo DS não apresentou resultados satisfatórios, principalmente devido à ocorrência de divergências logo nas primeiras iterações. Assim, seus resultados não foram comparados com o algoritmo SD.

## V.2 Estudo Clínico

Os dados clínicos e antropométricos referentes aos indivíduos estudados (separados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão) em ambos os grupos estão na Tabela IX.

Tabela IX: Valores médios e desvio padrão dos dados clínicos e antropométricos dos grupos estudados.

	Normotensos		Hipertensos	
		Total	Estágio I	Estágio II
N (M/F)	63 (30/33)	52 (27/25)	12 (8/4)	40 (19/21)
Idade (anos)	29,32 ± 8,59	40,90 ± 9,09**	33,83 ± 10,54	43,03 ± 7,53**
PAS (mmHg)	118,94 ± 9,82	170,88 ± 26,99**	147,67 ± 5,63**	177,85 ± 26,98**
PAD (mmHg)	71,76 ± 8,26	103,90 ± 18,57**	87,50 ± 5,84**	108,82 ± 18,27**
PP (mmHg)	47,17 ± 7,89	66,98 ± 15,81**	60,17 ± 5,67**	69,03 ± 17,29**
PAM (mmHg)	87,49 ± 7,99	126,23 ± 20,42**	107,56 ± 5,11**	131,83 ± 19,97**
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,57 ± 2,48	24,89 ± 2,54**	25,84 ± 1,62**	24,61 ± 2,71**
FC (b/min)	68,08 ± 11,06	72,70 ± 14,19	69,02 ± 9,48	72,70 ± 14,19*

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

## V.2.1 Velocidade de Onda de Pulso: Comparação dos Métodos e entre Grupos

A VOP BR calculada apresentou valores médios menores para as mulheres em comparação aos homens, porém sem diferença estatisticamente significativa no GC. No GE, somente o método  $VOP_{max}$  apresentou diferença estatisticamente significativa entre os sexos ( $p < 0,05$ ) (Tabela X). Portanto, no segmento BR, a VOP pode ser considerada independente do sexo e assim os resultados dizem respeito aos grupos não dividido por sexos.

Tabela X: Valores médios e desvio padrão de VOP (m/s) calculados com os diversos métodos de detecção de ponto fiducial em ambos os grupos separados por sexo.

Grupo	Sexo	$VOP_{min}$	$VOP_{pé}$	$VOP_{2aD}$	$VOP_{1aD}$	$VOP_{max}$
Controle	Homens	11,83 ± 4,25	12,97 ± 6,78	8,80 ± 3,21	8,72 ± 2,73	12,79 ± 6,19
	Mulheres	11,45 ± 4,94	11,23 ± 5,28	7,69 ± 2,33	7,40 ± 2,54	12,80 ± 6,67
Experimental	Homens	13,59 ± 3,93	16,36 ± 5,95	10,16 ± 3,11	10,93 ± 4,04	18,42 ± 5,80
	Mulheres	12,86 ± 4,70	12,96 ± 6,94	10,68 ± 5,22	9,58 ± 4,68	9,26 ± 4,68*

\* $p < 0,05$ .

A VOP apresentou diferença estatisticamente significativa entre os GC e GE quando os métodos  $VOP_{2aD}$  (GC: 8,23±2,83 m/s e GE: 10,41±4,24 m/s;  $p < 0,01$ ) e  $VOP_{1aD}$  (GC: 8,03±2,70 m/s e GE: 10,28±4,37 m/s;  $p < 0,01$ ) foram utilizados como ponto fiducial (Figura 5.5). Os métodos  $VOP_{min}$  (GC: 11,63±4,59 m/s e GE: 13,24±4,29 m/s),  $VOP_{pé}$  (GC: 12,06±6,05 m/s e GE: 15,00±6,51 m/s) e  $VOP_{max}$  (GC: 12,80±6,39 m/s e GE: 14,71±7,00 m/s) para determinação de pontos fiduciais não foram estatisticamente diferentes ( $p > 0,05$ ) entre os grupos comparados.

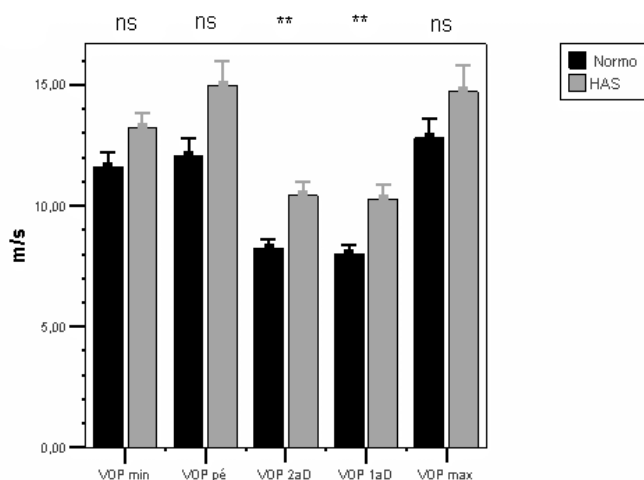


Figura 5.5: Comparação de métodos de cálculo da VOP braquial-radial entre GC e GH (\*\* $p < 0,01$ ; ns=não significativo).



As correlações obtidas entre a VOP e as variáveis clínicas coletadas do GC e GE podem ser vistas nas Tabelas XI e XII, respectivamente.

Tabela XI: Coeficientes de correlação de Spearman entre as variáveis clínicas e os valores de VOP calculados com os diversos métodos de detecção de ponto fiducial no grupo controle.

Variável clínica	VOP <sub>min</sub>	VOP <sub>pé</sub>	VOP <sub>2aD</sub>	VOP <sub>1aD</sub>	VOP <sub>max</sub>
Idade	0,15	-0,23	0,02	-0,14	-0,25
PAS	0,00	0,09	0,15	0,15	0,07
PAD	0,11	0,09	0,32*	0,23	0,06
PP	-0,14	0,01	-0,16	-0,06	0,03
PAM	0,09	0,12	0,29*	0,23	0,09
IMC	0,10	0,03	0,12	0,07	-0,01
FC	0,18	-0,03	-0,10	-0,15	-0,08

\* $p < 0,05$ .

Tabela XII: Coeficientes de correlação de Spearman entre as variáveis clínicas e os valores de VOP calculados com os diversos métodos de detecção de ponto fiducial no grupo experimental.

Variável clínica	VOP <sub>min</sub>	VOP <sub>pé</sub>	VOP <sub>2aD</sub>	VOP <sub>1aD</sub>	VOP <sub>max</sub>
Idade	0,05	0,21	0,03	0,19	0,15
PAS	0,00	0,12	0,19	<b>0,39**</b>	0,03
PAD	0,13	0,30*	0,15	<b>0,36**</b>	0,27
PP	-0,04	-0,01	0,10	0,25	-0,02
PAM	0,08	0,26	0,17	<b>0,40**</b>	0,20
IMC	-0,08	0,22	0,11	0,15	<b>0,37*</b>
FC	-0,01	-0,05	0,12	0,04	-0,08

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

#### V.2.2 Comparação entre Wk-3, Wk-4 e LT-3

FERREIRA *et al.*, 2003a realizaram a comparação entre os modelos Wk-3 e Wk-4, baseada no CIA (equação 27) e no valor de complacência estimada nos grupos controle (normotensos, GC) e experimental (hipertensos, GE). Os resultados mostraram que o modelo Wk-4 é mais adequado para a modelagem de segmentos arteriais quando comparado com o Wk-3, utilizando como entrada e saída apenas a fase sistólica do pulso (Figura 5.6). Aplicando-se o Wk-3, os valores de complacência arterial estimados foram estatisticamente diferentes entre os grupos GC e GE (GC:  $1,25 \pm 1,42 \times 10^{-5}$  cm<sup>5</sup>/dina; GE:  $0,79 \pm 0,61 \times 10^{-5}$  cm<sup>5</sup>/dina;  $p < 0,01$ ). Quando utilizado o Wk-4, os valores de complacência arterial estimados também apresentam diferença

estatisticamente significativa entre os grupos estudados (GC:  $1,24 \pm 0,51 \times 10^{-6} \text{ cm}^5/\text{dina}$ ; GE:  $1,14 \pm 0,94 \times 10^{-6} \text{ cm}^5/\text{dina}$ ;  $p < 0,01$ ).

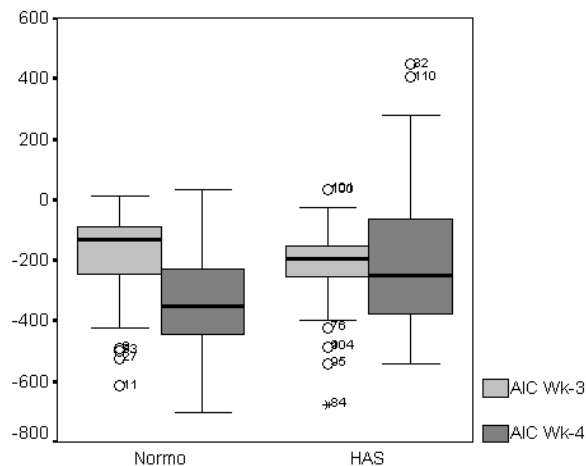


Figura 5.6: Comparação entre os modelos Wk-3 e Wk-4 para estimação da complacência arterial em indivíduos normotensos e hipertensos. (AICW3: critério de informação de Akaike para o Wk-3; AICW4: critério de informação de Akaike para o Wk-4). Os círculos numerados representam *outliers*.

A investigação sobre a possibilidade de aplicação do modelo de LT para predição do pulso radial baseado no sinal de pressão braquial real foi publicada em FERREIRA *et al.* (2004c), utilizando-se o método de variável de estado para solução das equações do circuito análogo. Esse trabalho mostrou a capacidade do modelo de LT de representar a forma de onda dos pulsos adequadamente (Figura 5.7), o que os modelos Wk-3 e Wk-4 não representam.

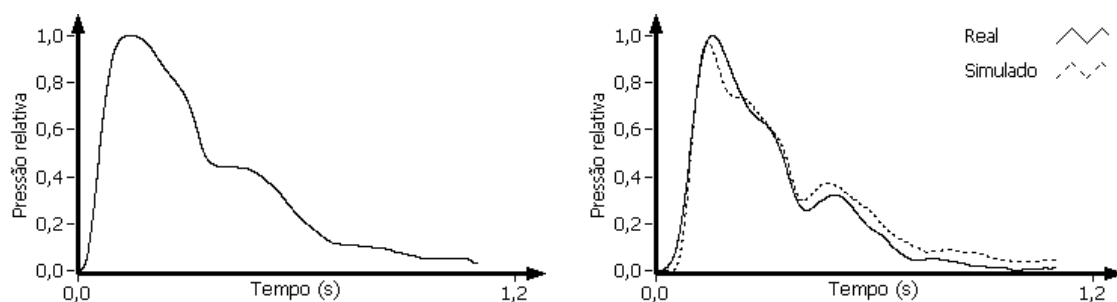


Figura 5.7: Sinais de pulso braquial real (esquerda) e radial real e predito pela LT (direita).

A Figura 5.8 ilustra sinais reais de ondas de pulso BR de um indivíduo representativos do GC e as respectivas saídas teóricas dos modelos Wk-3, Wk-4 e LT-3, após a estimação dos parâmetros.

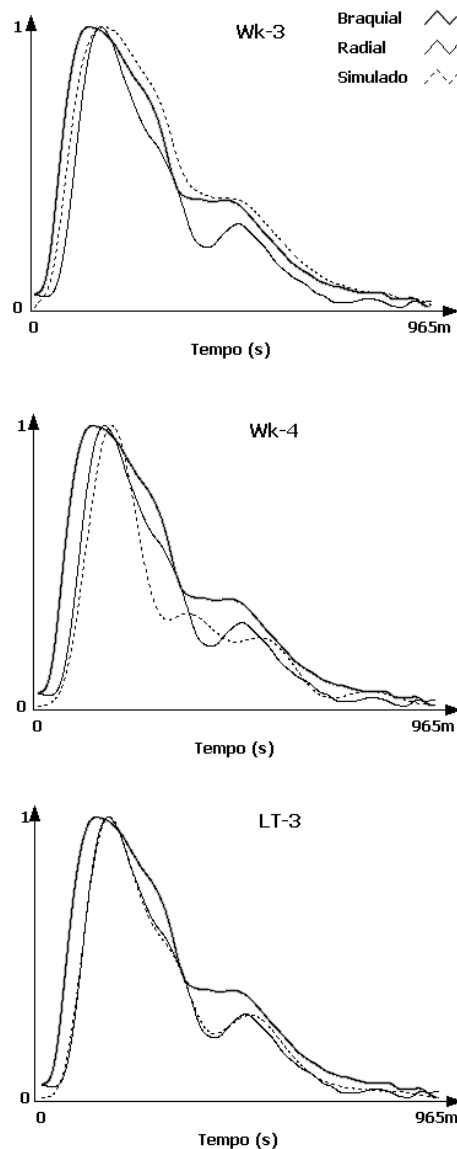


Figura 5.8: Sinais reais de onda de pulso de um indivíduo representativo do grupo controle obtidos após determinação de parâmetros com os modelos Wk-3, Wk-4 e LT-3.

A FT do modelo LT-3 com os valores resultantes do GC, exibida na Figura 5.9, caracteriza um filtro passa-baixa com um fator de qualidade  $Q$  (1,79) acima do valor crítico de 0,5 (limite para um sistema sub-amortecido). Esse filtro possui na frequência zero um módulo que tende para a unidade, condizente com a hipótese da desprezível variação de PAM na extremidade superior (KARAMANOGLU *et al.*, 1995). Apesar do comportamento geral passa-baixa, pode-se verificar que à medida em que a frequência aumenta o módulo da FT aumenta, atingindo um máximo em 5,54 Hz (com amplificação de 2,23 no GC), para finalmente diminuir progressivamente com o aumento da frequência. A fase negativa da FT indica o atraso entre os harmônicos componentes do pulso nas artérias braquial e radial. A fase diminui para um mínimo próximo de 10 Hz e apresenta um valor assintótico nas altas frequências, indicando

um atraso de grupo constante. Os resultados da FT referentes aos padrões de adaptação na hipertensão arterial sistêmica primária (hipertrofia ou remodelagem) foram submetidos para publicação (FERREIRA *et al.*, 2006c).

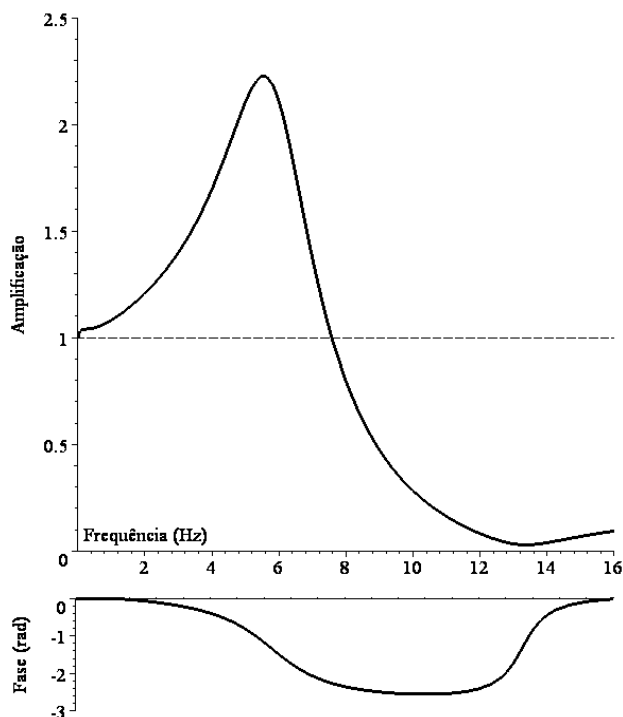


Figura 5.9: Módulo e fase da função de transferência calculada com os valores médios estimados do grupo controle.

A evolução temporal da adaptação pela qual as artérias passam quando submetidas a uma pressão de pulso elevada pode ser explicada com base no estudo das funções de transferência do LT-3. A influência da pressão de pulso e da modificação dos parâmetros geométricos na função de transferência estão exemplificados na Figura 5.10. O aumento da pressão de pulso central aumenta a frequência de ressonância e reduz o fator de amplificação (Figura 5.10, A→B). Aplicando a hipótese de hipertrofia interna (redução do raio e aumento da variação de diâmetro) a frequência de ressonância é reduzida e a amplificação é mais reduzida ainda (B→C). A partir desta adaptação, a remodelagem caracterizada por hipertrofia externa (raio preservado e aumento na variação de diâmetro) desloca novamente a frequência de ressonância e restaura parcialmente a amplificação proporcionada pela função de transferência.

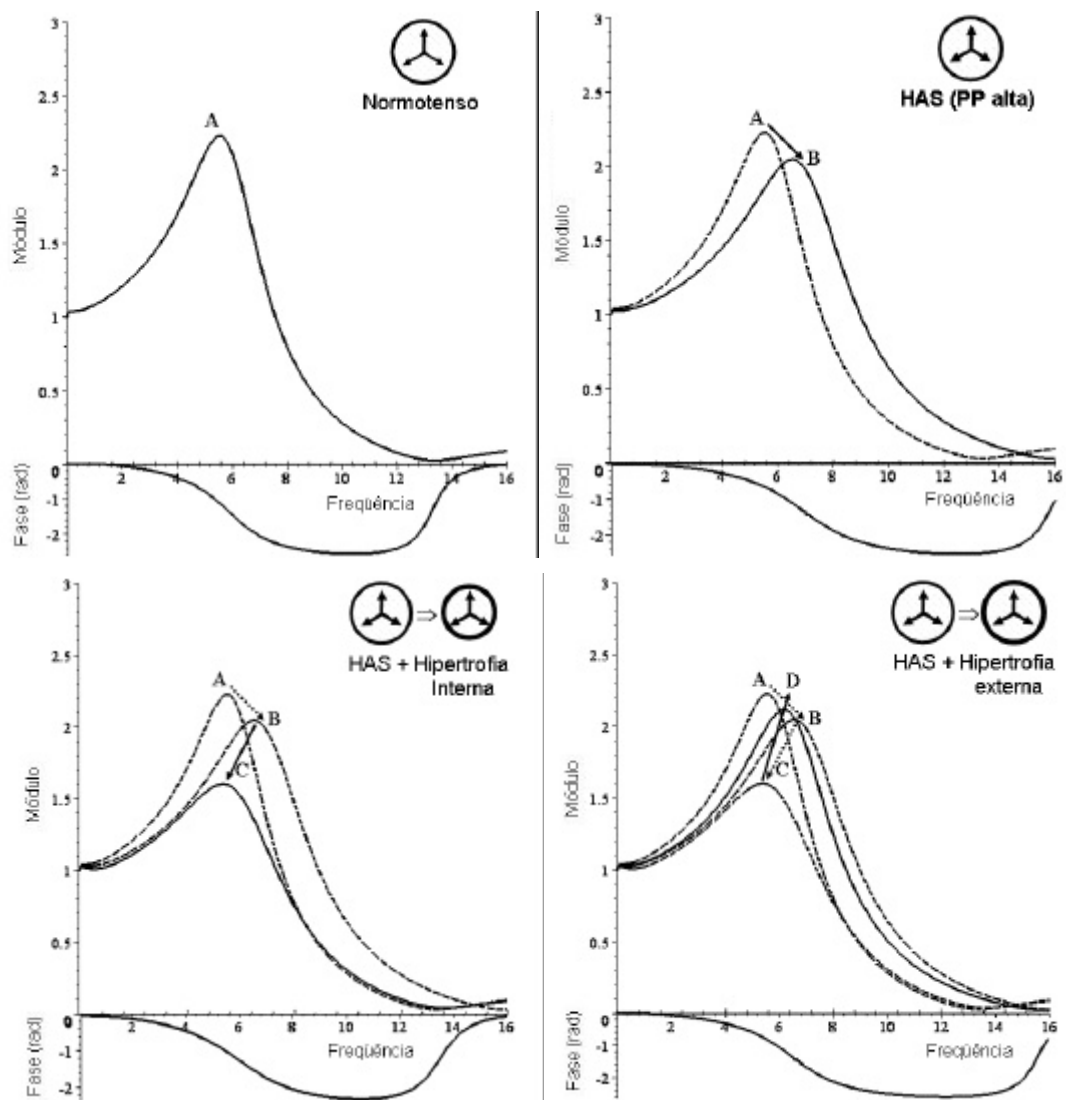


Figura 5.10: Módulo e resposta de fase da função de transferência do segmento braquial-radial obtida com os parâmetros do grupo de normotensos (A, esquerda superior) e pressão de pulso elevada (A→B, superior direita). Ajustes compensatórios dos parâmetros dos modelos da artéria radial para acomodar a elevação da pressão de pulso na hipertrofia interna (B→C, inferior esquerda) e hipertrofia externa (C→D, inferior direita). As funções de transferências dos estágios anteriores (linhas tracejadas) são exibidas para comparação com a função atual (linhas contínuas). A resposta da fase é exibida somente para a simulação atual.

A comparação entre o modelo Wk-4 e o LT-3 para estimação da complacência arterial foi publicada em FERREIRA *et al.* (2006a). Os resultados mostram que o modelo de parâmetros distribuídos proposto LT-3, ainda segundo o CIA (equação 27), ajusta melhor o pulso completo – fases sistólica e diastólica – do que o Wk-4 ajusta somente a fase sistólica (Figura 5.11). A complacência da artéria radial estimada pelo modelo LT-3 também foi diferente com significância estatística entre os grupos estudados (GC:  $2,32 \pm 0,95 \times 10^{-6} \text{ cm}^5/\text{dina}$ ; GE:  $1,99 \pm 1,13 \times 10^{-6} \text{ cm}^5/\text{dina}$ ;  $p < 0,05$ ).

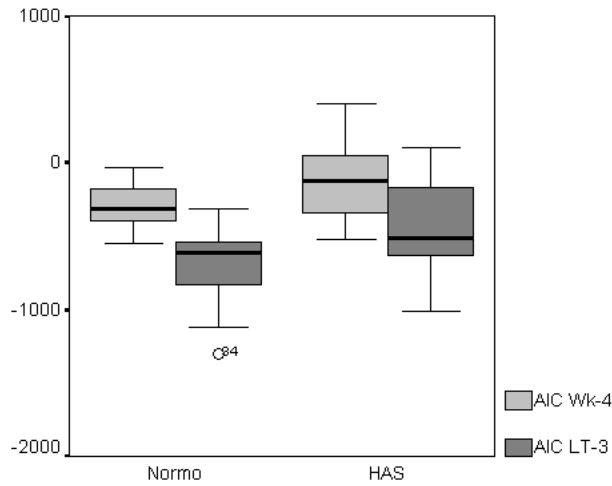


Figura 5.11: Comparação entre os modelos Wk-4 e LT-3 para estimação da complacência arterial em indivíduos normotensos e hipertensos. (AICW3: critério de informação de Akaike para o Wk-3; AICW4: critério de informação de Akaike para o Wk-4). Os círculos numerados representam *outliers*.

Em resumo, diferenças estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ ) foram encontradas entre os GC e GE quando todos os modelos foram utilizados (Figura 5.12).

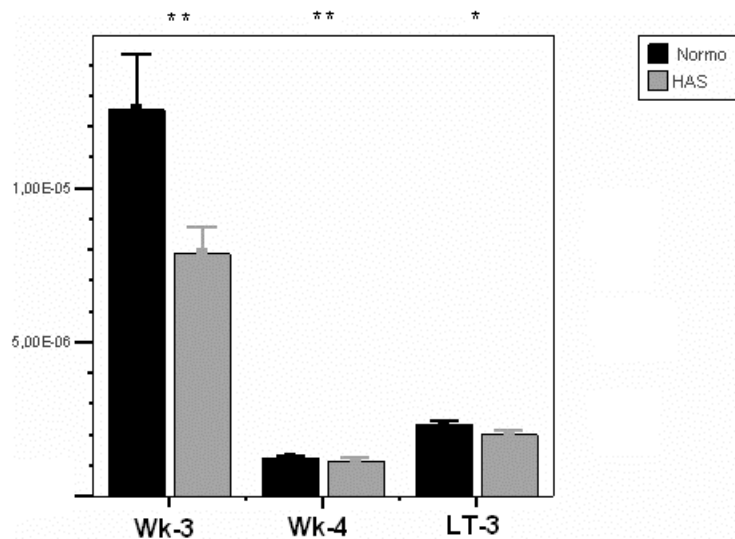


Figura 5.12: Comparação entre os valores estimados de complacência dos modelos Wk-3, Wk-4 e LT-3 ( $*p < 0,05$ ;  $**p < 0,01$ ).

Dentre os parâmetros geométricos estimados com o modelo LT-3, o raio da artéria radial ( $r_r$ ), que apresenta atualmente maior relevância clínica no estudo das alterações induzidas pela HAS) pode ser visto na Figura 5.13. Foi encontrada

diferença estatisticamente significativa entre o  $r_r$  dos grupos estudados (GC:  $0,1922 \pm 0,0268$  cm; GE:  $0,1712 \pm 0,0300$  cm;  $p < 0,01$ ). Deve-se notar que esse dado foi acompanhado pela complacência estimada pelo LT-3, a qual apresentou diferença estatística significativa entre os grupos, em condições operacionais (não-isobáricas) (GC:  $2,32 \pm 0,95 \times 10^{-6}$  cm<sup>5</sup>/dina e GE:  $1,99 \pm 1,13 \times 10^{-6}$  cm<sup>5</sup>/dina;  $p < 0,05$ ).

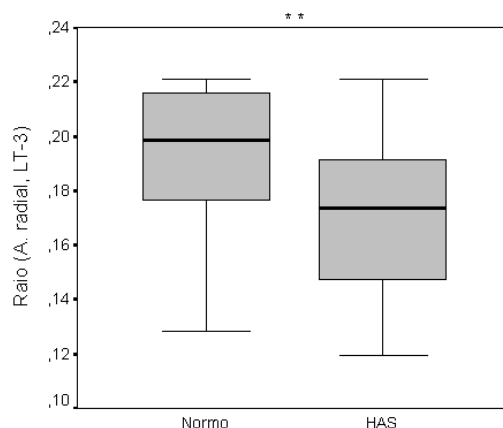


Figura 5.13: Parâmetros geométricos estimados com o modelo LT-3 para os grupos de normotensos e hipertensos (\*\* $p < 0,01$ ).

As correlações, quando considerados os GC e o GE, entre as variáveis clínicas coletadas e a complacência estimada com o modelo LT-3, e com o raio estimado da artéria radial, podem ser vistas nas Tabelas XIII e XIV, respectivamente.

Tabela XIII: Coeficientes de correlação de Spearman entre as variáveis clínicas e os valores estimados de complacência pelo LT-3 e de raio da artéria radial no grupo controle.

Variável clínica	Complacência (A. radial)	Raio (A. radial)
Idade	-0,03	-0,16
PAS	0,00	0,06
PAD	-0,07	0,01
PP	0,11	0,08
PAM	-0,06	0,04
IMC	0,00	0,15
FC	-0,01	0,06

Tabela XIV: Coeficientes de correlação de Spearman entre as variáveis clínicas e os valores estimados de complacência pelo LT-3 e de raio da artéria radial no grupo experimental.

Variável clínica	Complacência (A. radial)	Raio (A. radial)
Idade	-0,19	-0,14
PAS	-0,20	-0,10
PAD	<b>-0,35*</b>	-0,13
PP	-0,06	0,04
PAM	<b>-0,33*</b>	-0,16
IMC	-0,08	0,16
FC	-0,15	0,11

\* $p < 0,05$ .

### V.2.3 Reatividade Vascular: Tangente Hiperbólica, Ângulos Sistólico *Asis* e Diastólico *Adia* e Índices de Reflexão $IR_{1,2}$ e $IR_{1,3}$

Resultados sobre os efeitos da HRPO na onda de pulso radial analisados pela equação 20 nos GC e GE foram apresentados em FERREIRA *et al.* (2003b) e FERREIRA *et al.* (2003c). Os resultados finais para a variação de amplitude ( $\Delta PP$ ), tempo de estabilização da amplitude ( $K$ ) e pressão inicial ( $PP_0$ ) dos pulsos podem ser vistos na Figura 5.14. O GC apresentou maior variação na amplitude das ondas de pressão normalizadas com significância estatística (GC:  $0,237 \pm 0,077$ ; GE:  $0,166 \pm 0,106$ ;  $p < 0,01$ ) e um menor valor de pressão inicial normalizada também estatisticamente significativo (GC:  $0,302 \pm 0,136$ ; GE:  $0,416 \pm 0,167$ ;  $p < 0,01$ ). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o tempo de estabilização da amplitude entre os grupos estudados (GC:  $0,118 \pm 0,043$ ; GE:  $0,144 \pm 0,098$ ;  $p > 0,05$ ). A Figura 5.15 demonstra o efeito dos valores médios entre os grupos estudados com a equação 20.



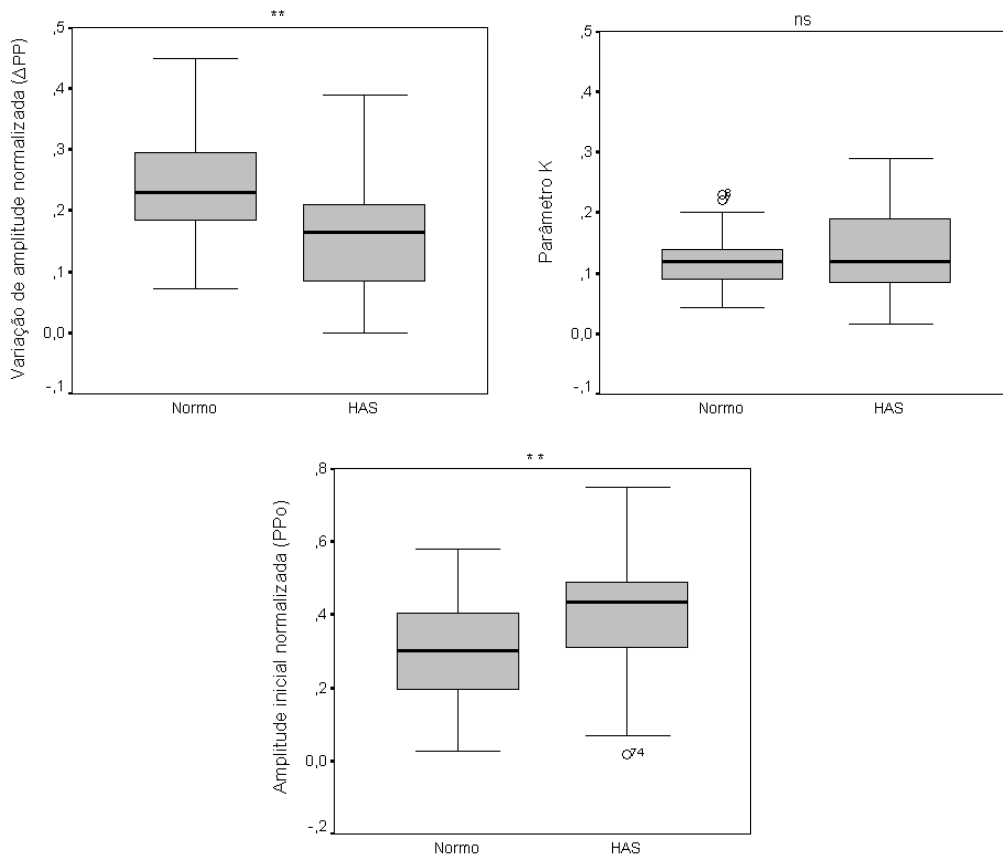


Figura 5.14: Resultados do modelo da equação 20 para os grupos estudados. Direita superior – Box-plot da pressão relativa inicial. Esquerda superior – Box-plot do tempo de estabilização. Inferior – Box-plot da variação de amplitude normalizada (\*\* $p < 0,01$ ; ns=não significativo). Os círculos numerados representam *outliers*.

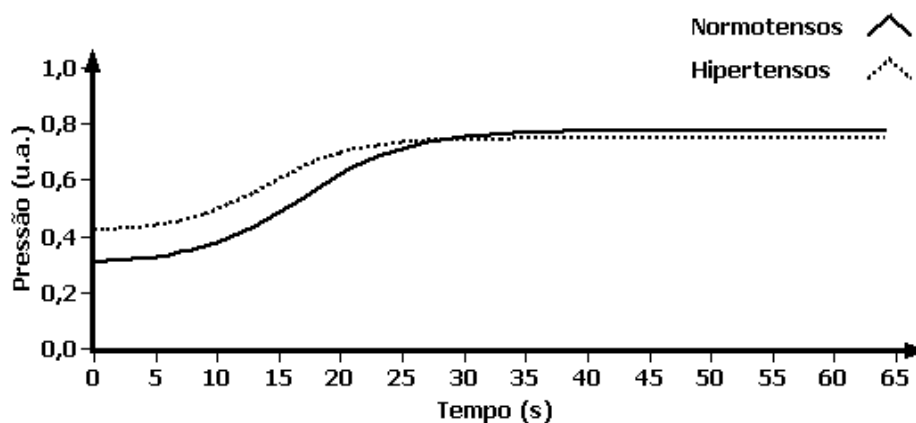


Figura 5.15: Modelo da equação 20 (tangente hiperbólica) com os parâmetros médios obtidos com os grupos controle (normotensos) e experimental (hipertensos). O GC apresenta menor valor inicial e maior variação de amplitude, mas apresentam tempos de estabilização semelhantes.

Os resultados sobre a quantificação das alterações sobre a onda de pulso radial durante a HRPO (*Asis* e *Adia*) foram apresentados em FERREIRA *et al.* (2003b) e FERREIRA *et al.* (2003c). Os resultados finais sobre o *Asis* e *Adia* dos grupos estudados podem ser vistos na Figura 5.16. O *Asis* apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos comparados (GC:  $0,36 \pm 0,11^\circ$ ; GE:  $0,23 \pm 0,14^\circ$ ;  $p < 0,01$ ), enquanto o *Adia* não apresentou diferença estatisticamente significativa (GC:  $-0,12 \pm 0,08^\circ$ ; GE:  $-0,09 \pm 0,10^\circ$ ;  $p > 0,05$ ).

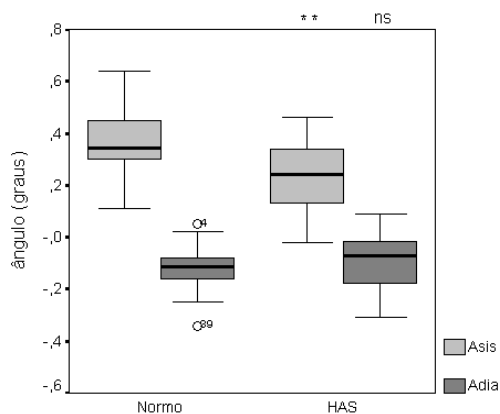


Figura 5.16: Box-plot dos resultados dos ângulos sistólico e diastólico (*Asis* e *Adia*) para os grupos controle (GC) e experimental (GE) (\*\* $p < 0,01$ ; ns=não significativo). Os círculos numerados representam *outliers*.

Os resultados referentes aos índices de reflexão  $IR_{1,2}$  e  $IR_{1,3}$  podem ser vistos na Figura 5.17. O GC apresentou valores de  $IR_{1,2}$  menores que o GE com significância estatística (GC:  $65,8 \pm 20,2$  %; GE:  $104,2 \pm 34,1$  %;  $p < 0,01$ ), mas não para o  $IR_{1,3}$  (GC:  $37,5 \pm 11,1$  %; GE:  $44,3 \pm 15,2$  %;  $p > 0,05$ ).

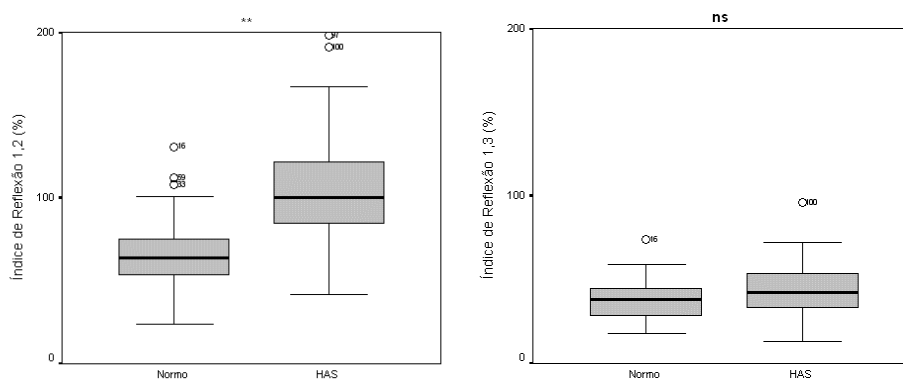


Figura 5.17: Box-plot dos resultados dos índices de reflexão  $IR_{1,2}$  (direita) e  $IR_{1,3}$  (esquerda) para os grupos controle (GC) e experimental (GE) (\*\* $p < 0,01$ ; ns = não significativo). Os círculos numerados representam *outliers*.

A comparação entre os  $IR_{1,2}$  e  $IR_{1,3}$  calculados imediatamente após a liberação da pressão no manguito e em 60 segundos após tal liberação pode ser vista na Figura 5.18. Em relação ao  $IR_{1,2}$  no GC, observou-se diferença estatisticamente significativa para as seguintes comparações: medida basal e início (t=0 s) (basal:  $61,9 \pm 18,6$  %; início:  $98,2 \pm 27,8$  %;  $p < 0,01$ ); medida basal e fim (t=60 s) da HRPO (basal:  $61,9 \pm 18,6$  %; fim:  $77,3 \pm 18,4$  %;  $p < 0,01$ ). Para o GE, observou-se diferença estatisticamente significativa somente para o par basal e início (t=0 s) da HRPO (basal:  $109,1 \pm 35,6$  %; início:  $146,1 \pm 47,3$  %;  $p < 0,01$ ), enquanto que a comparação entre basal e fim (t=60 s) não apresentou diferença estatisticamente significativa (basal:  $109,1 \pm 35,6$  %; fim:  $108,4 \pm 28,7$  %;  $p > 0,05$ ). Em relação ao  $IR_{1,3}$ , observou-se diferença estatisticamente significativa para a comparação entre a medida basal e início (t=0 s) da HRPO no GC (basal:  $36,3 \pm 11,7$  %; início:  $63,8 \pm 27,7$  %;  $p < 0,05$ ) e no GE (basal:  $44,7 \pm 16,1$  %; início:  $90,8 \pm 44,4$  %;  $p < 0,01$ ). A comparação entre a medida basal e ao fim da HRPO (t=60 s) não apresentou diferença estatisticamente significativa em ambos os grupos: GC (basal:  $36,3 \pm 11,7$  %; fim:  $36,1 \pm 14,4$  %;  $p > 0,05$ ) e GE (basal:  $44,7 \pm 16,1$  %; fim:  $44,2 \pm 17,9$  %;  $p > 0,05$ ).

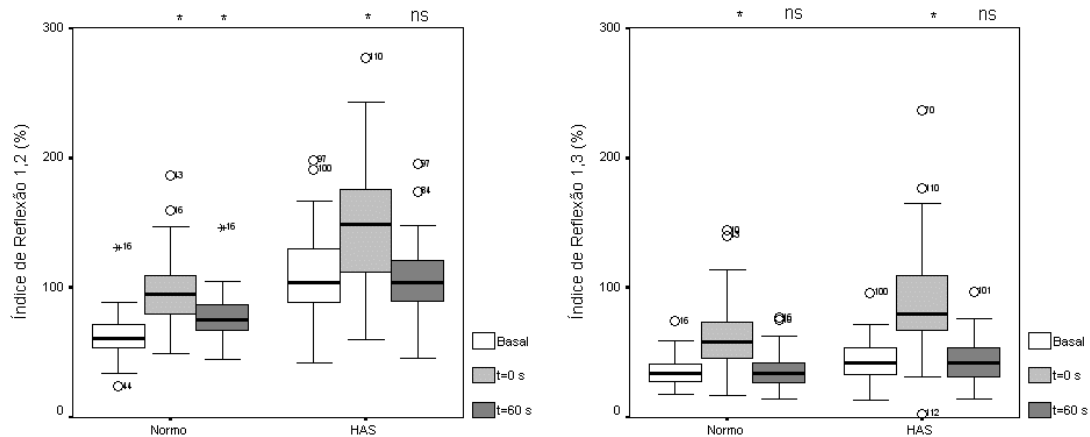


Figura 5.18: Box-plot dos resultados dos índices de reflexão  $IR_{1,2}$  (direita) e  $IR_{1,3}$  (esquerda) para os grupos controle (GC) e experimental (GE) no início e fim do sinal gravado na hiperemia reativa. O valor de repouso está incluído como referência (\* $p < 0,05$ ; ns=não significativo comparado ao basal). Os círculos numerados representam *outliers*.

As correlações obtidas entre as variáveis clínicas coletadas e  $\Delta PP$ ,  $K$ ,  $PP_0$ ,  $Asis$ ,  $Adia$ ,  $IR_{1,2}$  e  $IR_{1,3}$  podem ser vistas nas Tabelas XV e XV, respectivamente, para os GC e GE.

Tabela XV: Coeficientes de correlação de Spearman entre as variáveis clínicas e os valores dos parâmetros referentes ao sinal gravado durante a HRPO no grupo controle.

Variável clínica	$\Delta PP$	$K$	$PP_0$	$Asis$	$Adia$	$IR_{1,2}$	$IR_{1,3}$
Idade	0,13	-0,05	-0,03	-0,09	-0,17	<b>0,54**</b>	0,04
PAS	-0,32	0,26	0,26	-0,21	<b>0,33*</b>	-0,16	-0,03
PAD	-0,18	0,31	0,19	-0,20	0,15	-0,06	0,22
PP	-0,23	-0,01	0,16	-0,06	0,28	-0,12	-0,25
PAM	-0,23	<b>0,33*</b>	0,24	-0,20	0,23	-0,12	0,14
IMC	0,04	-0,13	0,16	-0,07	0,12	-0,10	0,12
FC	-0,30	0,04	-0,01	<b>-0,33*</b>	0,05	0,15	<b>-0,40**</b>

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

Tabela XVI: Coeficientes de correlação de Spearman entre as variáveis clínicas e os valores dos parâmetros referentes ao sinal gravado durante a HRPO no grupo experimental.

Variável clínica	$\Delta PP$	$K$	$PP_0$	$Asis$	$Adia$	$IR_{1,2}$	$IR_{1,3}$
Idade	0,06	0,01	0,25	0,11	-0,09	<b>0,35*</b>	0,00
PAS	<b>-0,41*</b>	-0,10	<b>0,33*</b>	<b>-0,35*</b>	<b>0,35*</b>	<b>0,38**</b>	0,11
PAD	<b>-0,38*</b>	-0,22	0,27	<b>-0,35*</b>	0,27	<b>0,30*</b>	<b>0,44**</b>
PP	-0,30	0,03	0,18	-0,21	0,26	0,09	-0,27
PAM	<b>-0,43**</b>	-0,19	<b>0,34*</b>	<b>-0,39*</b>	0,31	<b>0,40**</b>	<b>0,37**</b>
IMC	-0,20	0,05	0,04	-0,26	0,28	-0,17	-0,10
FC	-0,07	-0,29	-0,14	0,13	0,03	-0,16	-0,23

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

#### V.2.4 Integração dos Exames Complementares

As Tabelas XVII e XVIII exibem, para os GC e GE respectivamente, as correlações de Spearman entre a VOP calculada com os cinco métodos testados, as complacências estimadas com os três modelos estudados e o raio da artéria radial estimado pelo LT-3. Para o GC, todos os pontos fiduciais foram associados com significância estatística ( $p < 0,01$ ) com a complacência estimada pelos três modelos estudados; uma forte associação foi encontrada entre a  $VOP_{1aD}$  e as complacências dos modelos Wk-3 ( $-0,72$ ;  $p < 0,01$ ) e LT-3 ( $-0,73$ ;  $p < 0,01$ ), e a  $VOP_{pé}$  e a complacência do modelo Wk-4 ( $-0,81$ ;  $p < 0,01$ ). Somente a  $VOP_{2aD}$  exibiu associação fraca ( $-0,34$ ;  $p < 0,05$ ) com o raio estimado da artéria radial.

No GE, a  $VOP_{min}$  foi a única a não apresentar associação estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) com as complacências estimadas com os três modelos. A

$VOP_{1aD}$ ,  $VOP_{2aD}$  e  $VOP_{pé}$  apresentaram associações moderadas com as complacências estimadas com os modelos Wk-3 (-0,67;  $p<0,01$ ), Wk-4 (-0,68;  $p<0,01$ ) e LT-3 (-0,68;  $p<0,01$ ), respectivamente. Somente a  $VOP_{max}$  exibiu associação moderada (0,41;  $p<0,05$ ) com o raio estimado da artéria radial.

Tabela XVII: Coeficientes de correlação de Spearman entre as VOP's, as complacências e o raio da artéria radial estimados no grupo controle.

	$VOP_{min}$	$VOP_{pé}$	$VOP_{2aD}$	$VOP_{1aD}$	$VOP_{max}$
Complacência Wk-3	-0,39**	-0,68**	-0,71**	<b>-0,72**</b>	-0,64**
Complacência Wk-4	-0,45**	<b>-0,81**</b>	-0,59**	-0,69**	-0,71**
Complacência LT-3	-0,51**	-0,60**	-0,71**	<b>-0,73**</b>	-0,53**
Raio (A. radial)	-0,05	0,18	<b>-0,34*</b>	-0,19	0,20

\* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$

Tabela XVIII: Coeficientes de correlação de Spearman entre as VOP's, as complacências e o raio da artéria radial estimados no grupo experimental.

	$VOP_{min}$	$VOP_{pé}$	$VOP_{2aD}$	$VOP_{1aD}$	$VOP_{max}$
Complacência Wk-3	-0,15	-0,72**	-0,66**	<b>-0,67**</b>	-0,64**
Complacência Wk-4	-0,09	-0,66**	<b>-0,68**</b>	-0,67**	-0,58**
Complacência LT-3	-0,10	<b>-0,68**</b>	-0,52**	<b>-0,43**</b>	-0,43**
Raio (A. radial)	0,02	0,14	-0,04	-0,12	<b>0,41*</b>

\* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$

No GC (Tabela XIX), associações fracas estatisticamente significativas foram encontradas entre o  $IR_{1,2}$  e as  $VOP_{pé}$  e  $VOP_{max}$  (-0,35 e -0,28, respectivamente). O  $IR_{1,3}$  também apresentou associação fraca estatisticamente significativa, porém com as  $VOP_{2aD}$  e  $VOP_{1aD}$  (0,32 e 0,36, respectivamente). Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre os  $IR_{1,2}$  ou  $IR_{1,3}$  e as VOP's (Tabela XX).

Tabela XIX: Coeficientes de correlação de Spearman entre as VOP's e os parâmetros da hiperemia reativa pós-oclusiva no grupo controle.

	$VOP_{min}$	$VOP_{pé}$	$VOP_{2aD}$	$VOP_{1aD}$	$VOP_{max}$
$IR_{1,2}$	0,01	<b>-0,35**</b>	-0,06	-0,07	<b>-0,28*</b>
$IR_{1,3}$	-0,03	-0,03	<b>0,32*</b>	<b>0,36**</b>	-0,02

\* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ .

Tabela XX: Coeficientes de correlação de Spearman entre as VOP's e os parâmetros da hiperemia reativa pós-oclusiva no grupo experimental.

	VOP <sub>min</sub>	VOP <sub>pé</sub>	VOP <sub>2aD</sub>	VOP <sub>1aD</sub>	VOP <sub>max</sub>
<i>IR</i> <sub>1,2</sub>	-0,19	-0,06	0,04	0,15	-0,28
<i>IR</i> <sub>1,3</sub>	-0,06	0,24	0,07	0,14	0,09

\* $p < 0,05$ .

Os coeficientes de correlação de Spearman referentes à VOP e aos parâmetros avaliados na HRPO do GC estão apresentados na Tabela XXI. As VOP<sub>2aD</sub> e VOP<sub>1aD</sub> apresentaram associações fracas (-0,37 e -0,32 respectivamente;  $p < 0,05$ ) com a variação de amplitude durante a HRPO ( $\Delta PP$ ). Os mesmos pontos fiduciais, além da VOP<sub>pé</sub>, exibiram associações moderadas (0,35, 0,54 e 0,54;  $p < 0,01$ ) com a pressão de pulso normalizada inicial ( $PP_0$ ). Nenhum método de VOP apresentou correlação estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ) com o tempo de estabilização da PP ( $K$ ). Os *Asis* e *Adia* apresentaram associações fracas estatisticamente significativas com a VOP<sub>2aD</sub> (-0,33 e 0,36 respectivamente;  $p < 0,05$ ).

No GE (Tabela XXII), somente a VOP<sub>2aD</sub> apresentou associação fraca (-0,38;  $p < 0,05$ ) com a variação de amplitude durante a HRPO ( $\Delta PP$ ). Entretanto, as VOP<sub>2aD</sub> e VOP<sub>1aD</sub> apresentaram associações fracas (0,40 e 0,38, respectivamente;  $p < 0,05$ ) com a pressão de pulso normalizada inicial ( $PP_0$ ). Também não foram encontradas associações estatisticamente significativas ( $p > 0,05$ ) com o tempo de estabilização da PP ( $K$ ). O *Asis* exibiu associação fraca com a VOP<sub>2aD</sub> (-0,32;  $p < 0,05$ ); o *Adia* apresentou associações fracas com as VOP<sub>2aD</sub> (0,39;  $p < 0,05$ ), VOP<sub>1aD</sub> (0,35;  $p < 0,05$ ) e VOP<sub>max</sub> (0,43;  $p < 0,05$ ).

Tabela XXI: Coeficientes de correlação de Spearman entre as VOP's e os parâmetros da hiperemia reativa pós-oclusiva no grupo controle.

	VOP <sub>min</sub>	VOP <sub>pé</sub>	VOP <sub>2aD</sub>	VOP <sub>1aD</sub>	VOP <sub>max</sub>
$\Delta PP$	0,08	-0,15	<b>-0,37*</b>	<b>-0,32*</b>	-0,14
$K$	-0,01	0,13	0,17	0,28	0,04
$PP_0$	0,12	<b>0,35*</b>	<b>0,54**</b>	<b>0,54**</b>	0,25
<i>Asis</i>	0,27	0,13	<b>-0,33*</b>	-0,24	0,14
<i>Adia</i>	-0,23	0,37*	<b>0,36*</b>	0,32	0,32

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

Tabela XXII: Coeficientes de correlação de Spearman entre as VOP's e os parâmetros da hiperemia reativa pós-oclusiva no grupo experimental.

	VOP <sub>min</sub>	VOP <sub>pé</sub>	VOP <sub>2aD</sub>	VOP <sub>1aD</sub>	VOP <sub>max</sub>
$\Delta PP$	0,27	-0,09	<b>-0,38*</b>	-0,29	-0,18
$K$	0,15	0,07	-0,16	-0,09	0,14
$PP_0$	-0,06	0,15	<b>0,40*</b>	<b>0,38*</b>	0,12
$Asis$	0,14	-0,10	-0,29	<b>-0,32*</b>	-0,05
$Adia$	-0,25	0,31	<b>0,39*</b>	<b>0,35*</b>	<b>0,43*</b>

\* $p < 0,05$ .

No GC, o  $IR_{1,2}$  apresentou associação fraca (-0,30;  $p < 0,05$ ) com a complacência estimada pelo modelo LT-3. No GE, ambos os índices  $IR_{1,2}$  e  $IR_{1,3}$  apresentaram associações moderada (-0,62;  $p < 0,01$ ) e fraca (-0,38;  $p < 0,05$ ) com a complacência estimada, respectivamente.

Em resumo, os valores médios dos três exames estudados com suas respectivas variáveis podem ser vistos na Tabela XXIII.

Tabela XXIII: Valores médios e desvio-padrão para as variáveis estudadas.

Exame	Variável estudada	GC: Média $\pm$ DP	GE: Média $\pm$ DP	$p$
Velocidade de Onda de Pulso	VOP <sub>min</sub> (m/s)	11,63 $\pm$ 4,59	13,24 $\pm$ 4,29	ns
	VOP <sub>pé</sub> (m/s)	12,06 $\pm$ 6,05	15,00 $\pm$ 6,51	ns
	VOP <sub>2aD</sub> (m/s)	8,23 $\pm$ 2,83	10,41 $\pm$ 4,24	**
	VOP <sub>1aD</sub> (m/s)	8,03 $\pm$ 2,70	10,28 $\pm$ 4,37	**
	VOP <sub>max</sub> (m/s)	12,80 $\pm$ 6,39	14,71 $\pm$ 7,00	ns
Determinação Paramétrica	C Wk-3 ( $\times 10^{-5}$ cm <sup>5</sup> /dina)	1,25 $\pm$ 1,42	0,79 $\pm$ 0,61	**
	C Wk-4 ( $\times 10^{-6}$ cm <sup>5</sup> /dina)	1,24 $\pm$ 0,51	1,14 $\pm$ 0,94	**
	C LT-3 ( $\times 10^{-6}$ cm <sup>5</sup> /dina)	2,32 $\pm$ 0,95	1,99 $\pm$ 1,13	*
	$r_r$ (cm)	0,1922 $\pm$ 0,0268	0,1712 $\pm$ 0,0300	**
Hiperemia Reativa Pós-Oclusiva	$\Delta PP$ (u.a.)	0,237 $\pm$ 0,077	0,166 $\pm$ 0,106	**
	$K$ (u.a.)	0,118 $\pm$ 0,043	0,144 $\pm$ 0,098	ns
	$PP_0$ (u.a.)	0,302 $\pm$ 0,136	0,416 $\pm$ 0,167	**
	$Asis$ (°)	0,36 $\pm$ 0,11	0,23 $\pm$ 0,14	**
	$Adia$ (°)	-0,12 $\pm$ 0,08	0,09 $\pm$ 0,10	ns
	$IR_{1,2}$ (%)	65,8 $\pm$ 20,2	104,2 $\pm$ 34,1	**
$IR_{1,3}$ (%)	37,5 $\pm$ 11,1	44,3 $\pm$ 15,2	ns	

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; ns = não significativo.

## Capítulo VI – Discussão

Este trabalho estudou conjuntamente três métodos de avaliação da estrutura e função do segmento arterial BR – VOP, determinação de complacência e HRPO – para prover informações sobre o padrão de adaptações da hipertensão primária. Tal proposta necessitou da programação e comparação de modelos teóricos do sistema arterial e da associação entre os resultados obtidos e arquivados de um grupo de hipertensos, comparados a indivíduos hígidos normotensos.

A hipertensão arterial sistêmica primária apresenta uma característica multifatorial, proveniente de mecanismos poligênicos complexos e expressos majoritariamente em decorrência de fatores ambientais. A disfunção arterial e sua fisiopatologia são refletidas por modificações nas propriedades elásticas das artérias, ao ponto dos parâmetros que refletem a rigidez serem reconhecidos como marcadores de risco (CHENG *et al.*, 2002). De acordo com HEISTAD *et al.* (1995), alterações estruturais (remodelagem) são protetoras, enquanto que alterações funcionais (função endotelial) são mal-adaptativas.

Resultados controversos da literatura sobre as propriedades elásticas das artérias na HAS revelam a complexidade e heterogeneidade das respostas adaptativas estruturais e/ou funcionais do organismo, assim como dificuldades conceituais e metodológicas (WEBER *et al.*, 1996). A necessidade do desenvolvimento de novas técnicas de análise da fisiologia arterial advém da característica invasiva que limita estudos de acompanhamento por longos períodos (a pletismografia precisa de canulação para infusão de mediadores vasoativos) e, para os estudos não-invasivos (ultra-som da artéria braquial), do tempo necessário para treinamento para obter resultados reproduzíveis e da resolução do método – a qual é próxima da variação de diâmetro esperada durante a HRPO (HAYWARD *et al.*, 2002).

O segmento BR foi escolhido por diversos motivos. Inicialmente, para o cálculo da VOP se faz necessário um segmento arterial o mais retilíneo, estruturalmente homogêneo e superficial possível. Esse segmento também é menos suscetível à filtragem em comparação a um pulso aórtico, e as ondas de reflexão são mais facilmente detectadas pelos métodos automáticos. Ainda, esse trajeto arterial não é tipicamente afetado por ateromas, e anormalidades nesse segmento são evidências das conseqüências sistêmicas da HAS sustentada. Finalmente, a forma da onda de pulso na artéria radial é determinada não só por características locais mas também pela onda de pulso aórtica, que por sua vez depende da interação entre o ventrículo



esquerdo e o sistema arterial (PERRET *et al.*, 1991; GERHARD *et al.*, 1996; HAYWARD *et al.*, 2002).

A idade é o fator de risco dominante (Tabela II – 55 e 65 anos para homens e mulheres, respectivamente) para as doenças cardiovasculares e sugere-se que as alterações idade-mediadas são aceleradas na presença de doenças cardiovasculares (Figura 6.1) (NAJJAR *et al.*, 2005). Dispõe-se de muitos estudos referentes ao envelhecimento de vasos de grande calibre – aorta, carótidas – e poucos sobre as artérias de médio calibre – braquial, radial (NICHOLS & O`ROURKE, 1998). Como tais segmentos arteriais estão sujeitos a estímulos diferentes e possuem estruturas distintas em relação à proporção de seus constituintes, supõe-se que passam por de mecanismos adaptativos distintos (lesão em artérias de grande calibre; adaptação em artérias de médio e pequeno calibre), mas que podem conduzir ao mesmo efeito final: aumento da rigidez.

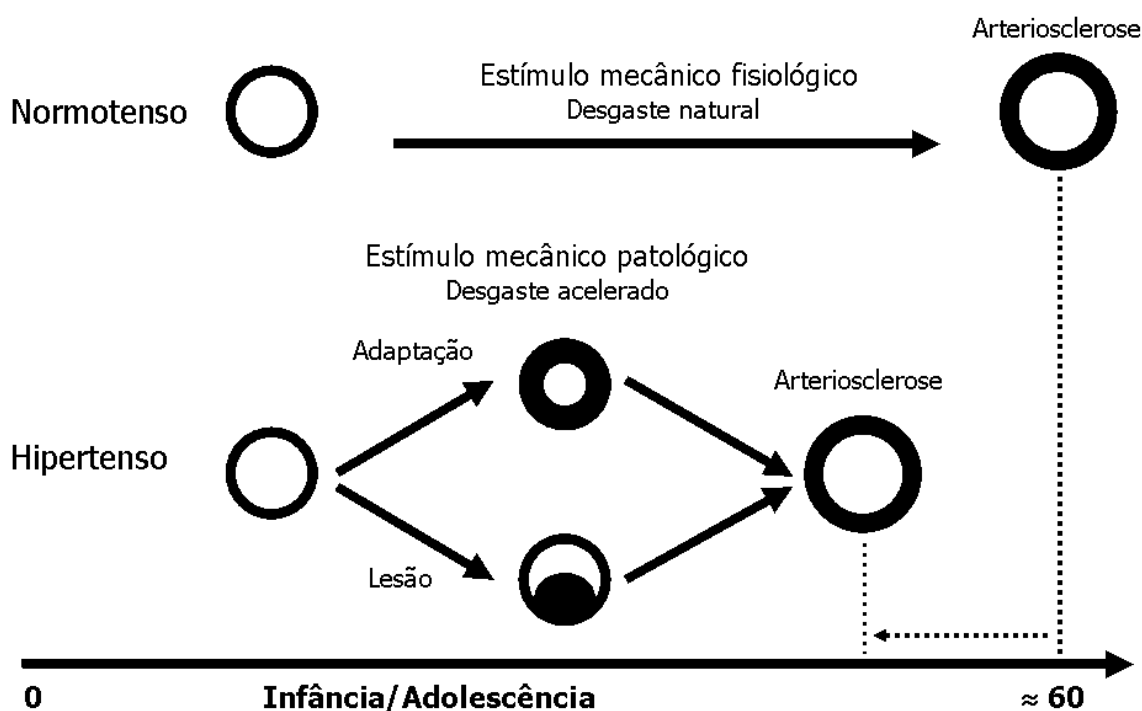


Figura 6.1: Desenvolvimento das características anatómicas e funcionais na hipertensão primária em função da idade, consideradas como o envelhecimento precoce das artérias.

Alguns fatores contribuíram para a heterogeneidade do grupo experimental. Por sua natureza insidiosa, a HAS não é identificada com frequência no seu princípio. Comumente, a suspeita ocorre quando o indivíduo busca tratamento para outros distúrbios e durante o exame físico detectam-se os níveis elevados de PA. Esse fato dificulta a determinação de quanto tempo a PA permaneceu elevada sem ser

detectada, e influencia diretamente no padrão de adaptação arterial apresentado pelo indivíduo. Do total de indivíduos hipertensos do banco de dados (193), somente 52 (aproximadamente 27%) atenderam aos critérios de inclusão/exclusão para este estudo; os casos excluídos foram essencialmente indivíduos obesos (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) e/ou com mais de 50 anos. Este dado ratifica a mútua interação entre os fatores de risco para HAS e os componentes da síndrome metabólica.

As seções seguintes discutem os métodos isolada e integradamente.

## VI.1 Velocidade de Onda de Pulso

A VOP é reconhecidamente uma variável relacionada à rigidez arterial. Os diversos métodos de cálculo da VOP proporcionam intervalos de confiança diferentes entre normotensos e hipertensos, significando que a VOP precisa ser comparada entre indivíduos com o mesmo ponto fiducial. Dentre os cinco métodos empregados, dois – VOP<sub>2aD</sub> e VOP<sub>1aD</sub> – apresentaram diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) entre os grupos controle e experimental. Como proposto em FERREIRA *et al.* (2004), cada aspecto da onda de pulso é influenciado por componentes de frequência distintos, o que explica as VOP's com os diferentes métodos. GRIBBIN *et al.* (*apud* ARNETT *et al.*, 1994) não encontraram diferença significativa na VOP BR (método não descrito) entre normotensos e hipertensos entre 18-92 anos com pressões de distensão de 120 mmHg mecanicamente induzidas. Assim, verifica-se que os níveis de PA sistêmica induzem modificações agudas no valor obtido de VOP BR.

No GE, observa-se que a VOP<sub>1aD</sub> apresentou maiores coeficientes de correlação de Spearman estatisticamente significantes com os níveis tensionais em associações fracas (PAS, PAD e PAM). Tal fato pode ser explicado pela não-linearidade da parede arterial (Figura 3.11): quanto maior a pressão no interior da artéria, menor se torna sua complacência (para um mesmo volume). Assim, o máximo da 1ª derivada da fase sistólica da onda de pulso marca o ponto de maior variação de pressão intra-arterial, e conseqüentemente a menor complacência dinâmica.

Não foram encontradas, em ambos os grupos, associações estatisticamente significantes entre qualquer método de VOP e idade. O'ROURKE *et al.* (2002) encontraram valores de VOP<sub>pé</sub> BR de normotensos e hipertensos (8,80 e 11,60 m/s, respectivamente) semelhantes aos obtidos neste trabalho (VOP<sub>2aD</sub>), mas não encontraram correlação entre idade e VOP<sub>pé</sub> BR, mas sim com a VOP carótida-femoral. Ainda, a VOP BR varia cerca de 20 % dos 10 aos 50 anos, enquanto a VOP

carótida-femoral varia cerca de 60% na mesma faixa etária (AVOLIO *et al.*, 1983 *apud* NICHOLS & O'ROURKE, 1998). Assim, a VOP BR torna-se um índice de rigidez que pode ser utilizado em uma faixa etária abrangente.

Também não foram encontradas associações entre a VOP BR e a FC, independentemente do método de cálculo. LANTELME *et al.* (2002) observaram que a VOP carótida-femoral é influenciada positivamente pela FC independentemente da PA e sugeriram estudos para a verificação da necessidade de um fator de correção de acordo com a FC. De acordo com nossos resultados, a VOP BR medida com qualquer um dos métodos estudados não foi significativamente associada com a FC, e pode então ser estudada sem fatores de correção nesse segmento.

Não existe um padrão-ouro para a medição regional ou sistêmica de rigidez arterial *in vivo*. A comparação entre técnicas é limitada devido à participação dos sistemas mediadores e ao controle do sistema nervoso autônomo (PANNIER *et al.*, 2002). BLEASDALE *et al.*, (2003) citam que a VOP BR possui mais precisão do que a medida de VOP em segmentos maiores que contêm características heterogêneas da parede arterial (tal como o segmento carótida-femoral).

## VI.2 Determinação de Propriedades Mecânicas Arteriais

Não foram encontradas referências na literatura sobre identificação de parâmetros arteriais utilizando um modelo de parâmetros distribuídos associado a métodos de aquisição não-invasivos. Este parece ser, portanto, o primeiro estudo a utilizar tal método e ainda associá-lo com outros métodos de avaliação do estado e função arterial.

Os resultados mostraram, via CIA, que embora o modelo Wk-4 seja melhor do que o Wk-3 para simulação do segmento BR, o LT-3 é ainda melhor, principalmente em relação à fase diastólica do pulso radial. Isto se deve à incorporação de elementos negligenciados no Wk-3 (inertância) e à identificação dos parâmetros geométricos (raio) que influenciam nos parâmetros mecânicos. O fato de que a artéria radial apresente alterações na sua geometria não é considerado para o cálculo da resistência local ( $R$ ) na estimação dos modelos Wk-3 e Wk-4 e possivelmente afeta a estimativa da complacência.

Para a representação com parâmetros distribuídos, inicialmente utilizou-se a solução pelo método de variáveis de estado, o qual permitia determinar a quantidade de seções discretizadas (Figura 5.7). Contudo, fatores como: 1) a quantidade de

dados em cada onda de pulso para cálculo da VOP (aproximadamente 1200 pontos [frequência de amostragem = 1000 Hz; FC  $\approx$  72 b/min]); 2) a necessidade de interpolar pontos adicionais para a solução das equações de estado e 3) a necessidade de recalculas todas as matrizes de estado a cada iteração nos métodos de minimização de funções; faziam com que a análise de cada onda de pulso demandasse muito tempo (cerca de 1 hora para cada batimento). Por isso, alternativas foram procuradas para a solução das equações do modelo distribuído. Após o teste de diversas configurações de modelos com parâmetros distribuídos, chegou-se finalmente ao modelo proposto na seção de métodos (Figura 4.5), o qual representa os principais ramos arteriais que compõem a circulação arterial do antebraço. Embora a anastomose da artéria braquial com as artérias radial e ulnar tenha sido negligenciada, as morfologias dos pulsos obtidos após a minimização dos parâmetros sugerem que sua influência não é determinante na modificação da onda de pulso braquial, uma vez que os ajustes teóricos se aproximam dos pulsos reais (Figura 5.8). Tal fato é ainda ratificado pelos CIA, com valores progressivamente maiores nos modelos LT-3, Wk-4 e Wk-3.

Os resultados da validação do modelo LT-3 com simulação sugerem que, utilizando esse modelo e os métodos computacionais descritos, é possível determinar as características geométricas do segmento arterial BR com um erro de estimação médio total de 3,7%. Neste trabalho, as estimativas do raio e da variação de diâmetro da artéria radial foram obtidas com erro de 2,4% e 2,7%, respectivamente. O processo de remodelagem pode alcançar até 15% de redução desses parâmetros (CHRYSANT, 1998). Assim, o erro de estimação para a artéria radial pode ser considerado aceitável.

A metodologia utilizada pode explicar a ocorrência de maiores erros de estimação no segmento braquial representado no modelo. A primeira seção possui um tamanho razoavelmente menor (assumido 1:20) em comparação à segunda seção (que representa a artéria radial). Assim, pequenas variações nesses parâmetros provocam modificações mínimas na resposta de frequência do sistema estimado pela FT. Em contrapartida, as características da artéria radial foram melhores determinadas, em decorrência de esse segmento ser maior, tornando a estimativa da resposta espectral mais sensível a seus parâmetros.

A onda de pressão na artéria braquial alcança a artéria radial após seus componentes harmônicos individuais serem amplificados e atrasados de acordo com a FT na equação 9. Como resultado, a onda de pulso radial difere da onda de pulso braquial. Nesse sistema, ocorre a amplificação de componentes de baixa frequência e atenuação de altas frequências. Adicionalmente, a “frente” do pulso é atrasada, como

resultado de VOP finita. Esse fato está bem exemplificado na Figura 5.8, onde são comparadas as simulações do pulso radial com os modelos Wk-3, Wk-4 e LT-3.

Neste trabalho o modelo Wk-3 apresentou valores de complacência radial com diferença estatisticamente significativa entre o GC e GE. Como nesse modelo somente a complacência era estimada, as modificações de qualquer um dos outros parâmetros (principalmente resistência local, considerada fixa nesse modelo) seria compensada pelo único grau de liberdade – a complacência. Assim, de acordo com a resposta impulsiva do Wk-3 (Figura 2.2) um aumento de resistência local resulta em uma redução da complacência e vice-versa. O Wk-4, pelo mesmo motivo, apresentou diferença estatisticamente significativa da complacência estimada entre o GC e GE.

A complacência estimada com o modelo LT-3 também apresentou diferença estatisticamente significativa entre o GC e GE, sendo a rigidez maior nesse grupo. Não foram observadas, no GC, associações estatisticamente significativas entre as variáveis clínicas estudadas e a complacência estimada com LT-3 ou  $r_r$ . Porém, no GE, associações fracas foram encontradas entre complacência e níveis tensionais ao repouso (PAD e PAM). Isto sugere que a complacência estimada é operacional, ou seja, está influenciada pelos valores de PA momentâneos.

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre o  $r_r$  dos grupos estudados, sendo esse menor no GE. KHDER *et al.* (1997) demonstraram redução da complacência carotídea, mas não da radial, em indivíduos hipertensos. Como exibido por MOURAD *et al.* (1998) e na Tabela IV, o diâmetro interno da artéria radial é diferente entre indivíduos saudáveis e hipertensos com hipertrofia ou remodelagem. O padrão remodelado está associado a uma complacência operacional (PAM ao repouso) menor do que a de normotensos, enquanto que para o padrão hipertrófico esta redução não está presente. Em conseqüência, sugere-se que o padrão hipertrófico seja um processo adaptativo que conduz a uma complacência operacional normal.

O comportamento geral do LT-3 concorda com os principais eventos hemodinâmicos esperados para esse segmento em indivíduos saudáveis e hipertensos explicados nos próximos parágrafos (FERREIRA *et al.*, 2006c). A característica geral de filtro passa-baixa era esperada devido à topologia de cada uma das três seções (Figura 4.5); porém, a importância do fator Q não foi antecipada. Valores de Q maiores que 0,5 garantem amplificação sobre uma faixa de frequências ao redor da frequência de ressonância, o que faz com que a onda de pulso se torne mais “rápida” (efeito passa-alta) apesar da característica geral de passa-baixa.

Fisiologicamente, a fase sistólica da onda de pulso se torna mais “rápida” devido à redução da complacência arterial com o aumento da distância do coração. Também, com a propagação da onda de pulso pelo sistema arterial a PAM se reduz (pouco até os capilares) e a PP aumenta (NICHOLS & O’ROURKE, 1998). Finalmente, a queda de pressão entre a aorta ascendente e o antebraço é mínima (2-3 mmHg na posição supina) e pode ser negligenciada (KARAMANOGLU *et al.*, 1995; O’ROURKE, 1995), o que sustenta a hipótese de ganho unitário da FT no componente de frequência zero desse segmento arterial.

Patologicamente, o processo de remodelagem pode ser interpretado como uma retroalimentação positiva que se inicia com um mecanismo tensional (BRAUNWALD, 1997) para responder a variações no fluxo ou no estiramento circunferencial (WARD *et al.*, 2000). A PP elevada estimula o processo de adaptação arterial caracterizado pelo aumento da espessura da parede (hipertrofia interna), que por sua vez diminui a rigidez da parede arterial, mas implica no aumento da resistência local e das ondas de reflexão nas artérias centrais. A elastina absorve a maior parte da energia da PP e sua produção é altamente responsiva ao estiramento (WARD *et al.*, 2000). Tal processo tenta manter uma complacência “normal” apesar do aumento inicial da pressão intravascular pela atenuação do estresse na parede vascular (LAURENT, 1995; GIRERD *et al.*, 1996; KHDER *et al.*, 1997; MOURAD *et al.*, 1998).

Conforme a elevação da PP se sustenta, a combinação dos efeitos da hipertrofia e redução do raio não compensa o estresse mecânico adicional na parede arterial. Nesse caso, a recuperação da luz arterial com o aumento da massa da parede arterial restaura a complacência do vaso. Esta adaptação, acompanhada pela redução da rigidez dos vasos de grande calibre na hipertensão primária (NICHOLS & O’ROURKE, 1998), presumivelmente atenua a amplificação das ondas de pressão centrais pela minimização do gradiente de complacência através do sistema arterial (LAURENT, 1995; BRAUNWALD, 1997).

De acordo com QUICK *et al.* (2001b), o modelo ideal do sistema arterial deveria: 1) possuir parâmetros interpretáveis fisiologicamente; 2) possuir um número limitado de parâmetros desconhecidos; 3) ajustar-se aos dados com menor erro possível; e 4) apresentar todos os parâmetros de interesse. Os modelos Wk têm todas estas características, exceto todos os parâmetros de interesse (assume a VOP infinita). Assim, o LT-3 torna-se mais próximo do modelo ideal do que os Wk, por atender aos itens descritos acima.

O modelo proposto de LT-3 poderia ser questionado em relação à linearização e considerações Newtonianas. Contudo, a não-linearidade do sistema arterial pode ser considerada pequena dentro da faixa fisiológica (Karamanoglu *et al.*, 1995). Além

disso, o perfil do fluxo sanguíneo na artéria radial pode ser considerado parabólico (Rutherford, 1995), o que permite o uso da equação de Poiseuille e a hipótese de comportamento Newtoniano do sangue.

## VI.3 Reatividade Vascular

A disfunção endotelial, que denota prejuízo na vasodilatação derivada do endotélio, é um distúrbio sistêmico antecedente à aterosclerose (ANDERSON, 1999). Por isso, a identificação precoce de tal distúrbio propiciaria a intervenção terapêutica adequada antes da instalação definitiva da doença. A dilatação arterial mediada pelo fluxo durante a HRPO pode ser considerada uma estimacão não-invasiva da liberaçao endotelial de NO nas artérias musculares. Porém, ANDERSON (1999) afirma que estudos populacionais precisam ser realizados para determinar se uma única medida da reatividade vascular em um indivíduo é preditora do desenvolvimento de aterosclerose ou suas complicações.

O método utilizado para adquirir os sinais de pressão explica o aspecto dos sinais gravados durante a HRPO (Figura 4.6). Quando o transdutor é aplicado à pele sobre a artéria radial, esta é comprimida, alterando sua área seccional de circular para elíptica (Figuras 6.3 e 6.4). A deformação de um vaso elíptico requer menos energia do que um vaso circular; então, sua expansão na direção da compressão é muito aumentada. Além da expansão longitudinal da artéria, o vaso se aproxima da pele e do tecido subcutâneo (Rutherford, 1995).

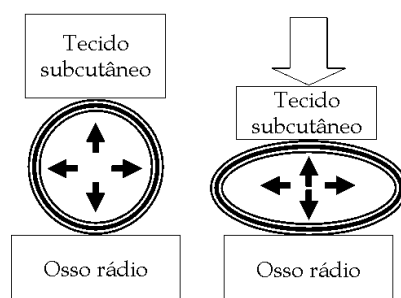


Figura 6.3: Deformação mecânica (aplanamento) da artéria radial ao ser pressionada por uma força externa contra uma base óssea rígida durante o exame de palpação do pulso.

Com a obstrução do fluxo sanguíneo na artéria braquial propiciada pelo manguito inflado, a PP na artéria radial se anula; conseqüentemente, no local do transdutor esse vaso permanece comprimido quanto mais elástica sua parede (Figura

6.4, “Oclusão”). Durante a isquemia, o mecanismo de autoregulação endotélio-dependente aumenta a produção de NO para provocar vasodilatação arteriolar. Com a restauração do fluxo sanguíneo no antebraço, a PP retorna e expande radialmente a artéria; o estresse de cisalhamento do sangue contra a parede inicia a liberação do NO produzido até então (Figura 6.4, “Liberação da oclusão”). Após cerca de 30-60 segundos, o NO atua sobre a arteríolas induzindo queda da RPT e, conseqüentemente, aumentando a velocidade de escoamento do sangue para o sistema venoso; dado o princípio de continuidade, o aumento da velocidade é acompanhado de uma redução na pressão lateral (Figura 6.4, “30-60 segundos após liberação”). Com a restauração do fluxo sanguíneo e do débito metabólico pela ausência de O<sub>2</sub>, a RPT se restaura e a amplitude da onda de pulso também (Figura 6.4, “Repouso”). Esta teoria é reforçada pelos resultados de WEBER *et al.*, (1996) obtidos com tonômetro nos primeiros 60 segundos pós-isquêmicos (Figura 2.4), nos quais: a artéria radial evolui de vasoconstrição a vasodilatação; o fluxo pela artéria radial aumenta cerca de 400%; e o pico de vasodilatação arterial não coincide com o fluxo máximo.

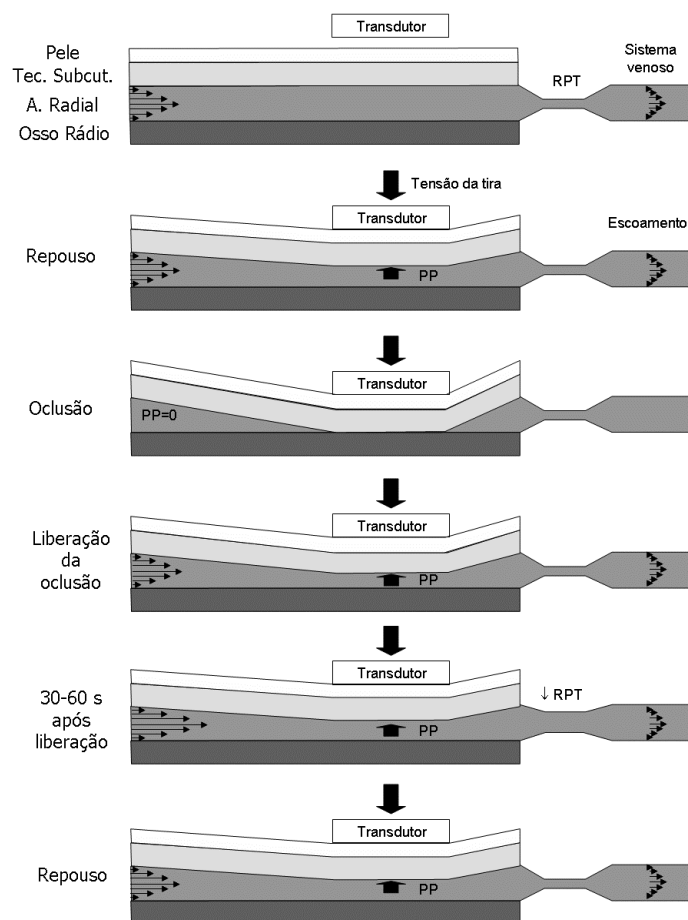


Figura 6.4: Esquema proposto para explicar o aspecto do sinal das ondas de pulso durante a reatividade vascular.



As diferenças estatisticamente significativas encontradas nos parâmetros da equação 20 (menor  $\Delta PP$  e maior  $PP_0$  no GE) sugerem que os indivíduos hipertensos apresentaram menores variações da RPT comparados ao GC. No GE, as associações (fraca a moderada) estatisticamente significativas desses parâmetros com os níveis tensional (PAS, PAD e PAM) sugerem que os resultados refletem também a influência da PA de repouso. Da mesma forma, o *Asis* (estatisticamente menor no GE) também apresentou associação fraca com os níveis tensionais. Entretanto, o tempo de estabilização ( $K$ ) não exibiu diferença estatística entre os grupos nem associação estatisticamente significativa com os níveis de PA, enquanto que o *Adia* exibiu associação fraca estatisticamente significativa com a PAS. Segundo WEBER *et al.*, (1996), a manobra de HRPO não separa distintamente normotensos de hipertensos (embora apresentem respostas mais lentas) quando avaliada pelo diâmetro da artéria radial e pela variação de fluxo por esta artéria (Figura 2.4). Assim, embora os parâmetros referentes à amplitude de pressão apresentem diferenças entre normotensos e hipertensos, o parâmetro  $K$  parece ser o melhor indicador da função endotelial de autoregulação.

Em concordância com KELLY *et al.* (1989), o  $IR_{1,2}$  apresentou associação moderada (0,54;  $p < 0,01$ ) com a idade no GC e fraca (0,35;  $p < 0,05$ ) no GE. Maiores valores de  $IR_{1,2}$  e  $IR_{1,3}$  nos hipertensos em repouso refletem que esses indivíduos apresentam maiores tônus arteriolar e/ou rarefação arteriolar, com a respectiva elevação da RPT e da VOP (SAFAR *et al.*, 2003). As associações (fracas) entre PAM, PAS e PAD com o  $IR_{1,2}$  nesse grupo ratificam que o componente de elevação da RPT também influencia nesse índice ao repouso. HAYWARD *et al.* (2002) relataram a presença da primeira onda de reflexão em todos os indivíduos em condição basal, mas durante a vasodilatação induzida por trinitrato de glicerina essa onda não era visível. Nesses casos, no cálculo de seu  $Alx$  foi utilizada a incisura dicrótica como referência, ao invés da referida onda de reflexão. Na metodologia proposta, os componentes progressivo e reflexivos da onda de pulso são considerados para a análise automática, e não a amplitude do pulso medida manualmente. Desta forma, mesmo nos casos em que a onda de reflexão não apresentava um pico bem definido, os componentes da onda permitiam o cálculo dos  $IR_{1,2}$  e  $IR_{1,3}$  em todos os indivíduos estudados.

Os efeitos da redução do diâmetro nas artérias sobre a morfologia da onda de pulso são: redução na pressão de pulso, atraso na fase sistólica do pulso, pico mais arredondado e desaparecimento da onda na fase sistólica (RUTHERFORD, 1995). A

análise da morfologia dos pulsos durante a HRPO através do  $IR_{1,2}$  reafirma o mecanismo explicado na Figura 6.3. Nos normotensos, o  $IR_{1,2}$  apresenta-se elevado em relação ao valor de repouso (indicando vasoconstrição) e, ao final de 60 segundos ainda não retornou ao valor basal. No GE, a vasoconstrição também acontece, mas após os 60 segundos o valor de repouso já foi estabelecido.

O  $IR_{1,2}$  não apresentou correlação estatisticamente significativa com o IMC ou FC no GE. Tais resultados são comparáveis ao de DUPREZ *et al.* (2004), que mostraram associações fracas com significância estatística entre o SRI e idade, PAS, PAD, PAM, PP, mas não encontraram associação entre o SRI e IMC ou FC.

## VI.4 Exames Complementares Integrados

Independente do método de cálculo (mínimo, pé, máximo da 2ª derivada, máximo da 1ª derivada e máximo), a VOP BR foi associada com significância estatística com a complacência estimada pelos três modelos (Wk-3, Wk-4 e LT-3), de modo que quanto maior a VOP menor foi a complacência. Entretanto, no GE, somente a  $VOP_{min}$  não apresentou associação estatisticamente significativa. Por apresentar uma definição matemática, associação forte estatisticamente significativa no GC (-0,73;  $p < 0,01$ ) e moderada no GE (-0,43;  $p < 0,01$ ) e a menor medida de dispersão entre os métodos de cálculo ( $DP = 2,70$  m/s), este estudo sugere que a  $VOP_{1aD}$  seja utilizada para fins de identificação da rigidez arterial no segmento estudado.

FITCH *et al.* (2001) relataram que a rigidez arterial aórtica em ratos, avaliada pela VOP, é influenciada por quatro variáveis para compor seu valor: 1) o nível de PA basal, 2) o incremento de PA, 3) o aumento do tônus vascular por inibição do NO independente da PA, e 4) a remodelagem vascular presumivelmente provocada pela inibição crônica da produção de NO. BLEASDALE *et al.* (2003) relataram que a VOP das artérias de condução aumenta com a vasoconstrição induzida por fatores neuro-humorais e diminui com a vasodilatação mediada pelo fluxo.

Observou-se que a complacência estimada pelo LT-3 não apresentou correlação estatisticamente significativa com  $IR_{1,2}$ , mas o raio da artéria radial apresentou associação moderada (-0,56;  $p < 0,05$ ). DUPREZ *et al.* (2004) reportaram associação moderada através da correlação entre o SRI e a complacência de pequenos vasos (arteríolas) estimados por um modelo Wk modificado, sugerindo que

o aumento do SRI é proveniente da redução da elasticidade nesse nível de anastomose.

GIRERD *et al.* (1996) demonstraram que a elevação crônica do fluxo sanguíneo na artéria radial induz um aumento sustentado no diâmetro arterial, o que sugere que modificações estruturais da parede arterial contribuíram para o aumento do diâmetro desse vaso além da vasodilatação mediada pelo fluxo.

GERHARD *et al.* (1996) encontraram correlação entre envelhecimento e reatividade vascular endotélio-dependente em indivíduos normotensos, possivelmente devido à elevada degradação do NO. Porém, verificou também que a vasodilatação endotélio-independente não foi alterada e atribui isto à ausência de alterações morfológicas da camada média arterial, tais como rearranjo das fibras de elastina e fibroplasia da elastina.

Como relatado por SAFAR *et al.* (2003), este trabalho mostra que na hipertensão arterial primária as artérias de médio calibre apresentam VOP elevada, as arteríolas aumentam a RPT e as caracterizam como principal sítio de reflexão.

## Capítulo VII – Conclusão

A VOP é reconhecidamente uma variável relacionada à rigidez arterial. Dentre os cinco métodos empregados, dois –  $VOP_{2aD}$  e  $VOP_{1aD}$  – apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e experimental. Não foram encontradas, em ambos os grupos, associações estatisticamente significantes entre qualquer método de VOP e idade ou VOP e frequência cardíaca, independente do método de cálculo. Os resultados mostraram que embora o modelo Wk-4 seja melhor do que o Wk-3 para simulação do segmento braquial-radial, o LT-3 é ainda melhor, principalmente em relação à fase diastólica do pulso radial. Os resultados da validação do modelo LT-3 com simulação sugerem que, utilizando esse modelo e os métodos computacionais descritos, é possível determinar as características geométricas do segmento arterial BR com um erro de estimação médio total de 3,7%. Neste trabalho, as estimativas de raio e da variação de diâmetro da artéria radial foram obtidos com erros entre 2,4 e 2,7%. A complacência estimada com LT-3 apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos controle e experimental, sendo a rigidez maior neste grupo. O raio da artéria radial apresentou-se menor no GE com significância estatística. Embora a variação na amplitude das ondas de pressão normalizadas e o valor da pressão inicial normalizada apresentem diferenças entre os grupos estudados, o tempo de estabilização parece ser o melhor indicador da função endotelial de autoregulação. Este trabalho mostra que na hipertensão arterial primária as artérias de médio calibre elevam a velocidade da onda de pulso e as arteríolas aumentam a RPT e o caracterizam como principal sítio de reflexão.

Este trabalho estudou três métodos de avaliação do estado arterial não invasivos – VOP, determinação de complacência e HRPO – de modo a proverem diagnósticos mais apurados. Foram desenvolvidos modelos teóricos complexos do sistema arterial incluindo elementos negligenciados em modelos mais simples (adoção de modelos *windkessel* de quatro elementos e de linha de transmissão) e algoritmos de minimização de erro mais robustos para sua solução. Tais modelos foram validados em simulações computacionais. Os dados coletados compõem um banco de sinais de pulsos arteriais periféricos e variáveis mecânicas do sistema vascular, devidamente rotulado e indexado, que pode ser utilizado para fins didáticos e de pesquisa.

Os benefícios alcançados com os métodos propostos incluem seu aspecto não-invasivo, o baixo custo, a rapidez na realização de todos os procedimentos, a automação de quase todos os processos no processamento, a mobilidade do sistema e a facilidade de aprendizado para uso. Os três exames complementares integrados

provêm métodos de avaliação do estado arterial que podem ser úteis em estudos populacionais em larga escala.

A continuidade natural deste trabalho seria a utilização de parâmetros laboratoriais individualizados (densidade do sangue, hematócrito) para ajustes nos valores dos parâmetros mecânicos do referido modelo. Estudos populacionais longitudinais com intervenção medicamentosa também se fazem necessários para a comprovação clínica do valor prognóstico dos métodos não-invasivos descritos neste trabalho.

## Referências:

- ANDERSON, T.J., 1999, "Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 34, n. 3, pp. 631-638.
- ANDREOLI, T.E., CARPENTER, C.C.J., PLUM, F., *et al.*, 1990, *Cecil Essentials of Medicine*, Saunders Company.
- ARNETT, D.K., EVANS, G.W., RILEY, W.A., 1994, "Arterial Stiffness: A New Cardiovascular Risk Factor?", *American Journal of Epidemiology*, vol. 140, n. 8, pp. 669-682.
- ASMAR, R., 1999, *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity – Clinical Applications*, Elsevier SAS.
- ASMAR, R., BENETOS, A., TOPOUCHIAN, J., *et al.*, 1999, "Assessment of Arterial Distensibility by Automatic Pulse Wave Velocity Measurement", *Hypertension*, vol. 26, n. 3, pp. 485-490.
- AVANZOLINI, G., BARBINI, P., CAPELLO, A., *et al.*, 1989, "Tracking Time-Varying Properties of the Systemic Vascular Bed", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 36, n. 3, pp. 373-381.
- AVIV, A., 2002, "Chronology versus biology: telomeres, essential hypertension, and vascular aging", *Hypertension*, vol. 40, pp. 229-232.
- BALDASSARRE, D., AMATO, M., PALOMBO, C., *et al.*, 2001, "Time course of forearm arterial compliance during reactive hyperemia", *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, vol. 281, pp. H1093-H1103.
- BANK, A.J., KAISER, D.R., RAJALA, S., CHENG, A., 1999, "In Vivo Human Brachial Artery Elastic Mechanics: Effects of Smooth Muscle Relaxation", *Circulation*, vol. 100, pp. 41-47.
- BEERS, M.H. and BERKOW, R., 2002, *Manual Merck: diagnóstico e tratamento*, 17a edição, Editora Roca.
- BERGER, D.S., LI, J.K.-J., LASKEY, W.K., NOORDERGRAAF, A., 1994, "Repeated reflection of waves in the systemic arterial system", *American Journal of Physiology*, vol. 264, n. 33, pp. H269-H281.
- BLACHER, J., AMAH, G., GIRERD, X. *et al.*, 1997, "Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased arterial compliance in subjects with essential hypertension" 1997, *American Journal of Hypertension*, vol. 10, pp. 1326-1334.

- BLEASDALE, R.A., PARKER, K.H., JONES, C.J.H., 2003, "Chasing the Wave. Unfashionable but important new concepts in arterial wave travel", *American Journal of Physiology*, vol. 284, pp. H1879-H1885.
- BORTEL, L.M.V, DUPREZ, D., STARMANS-KOOL, M.J., SAFAR, M.E., GIANNATTASIO, C., COCKCROFT, J., KAISER, D.R., THUILLEZ, C., 2002, "Clinical Applications of Arterial Stiffness, Task Force III: Recommendations for User Procedures", *American Journal of Hypertension*, vol. 15, pp. 445-452.
- BRAMWELL, J.C., HILL, A.V., 1922, "Velocity of Transmission of the Pulse-Wave and Elasticity of Arteries", *Lancet*, v. I, pp. 891-892.
- BRAUNWALD, E., 1992, *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Saunders Company.
- BURATTINI, R., NATALUCCI, S., 1998, "Complex and frequency-dependent compliance of viscoelastic windkessel resolves contradictions in elastic windkessels", *Medical Engineering & Physics*, vol. 20, pp. 502-514.
- BURTON, A.C., 1972, *Physiology and Biophysics of the Circulation: An Introductory Text*, Year Book Medical Publishers.
- CHEN, C.-W., SHAU, Y.-W. R., WU, C.-P., 1997, "Analog Transmission Line Model for Simulation of Systemic Circulation", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 44, n. 1, pp. 90-94.
- CHENG, K.-S., BAKER, C.R., HAMILTON, G., *et al.*, 2002, "Arterial elastic properties and cardiovascular risk/event", *European Journal of Endovascular Surgery*, vol. 24, pp. 383-397.
- CHOWIENCZYK, P.J., KELLY, R.P., MACCALLUM, H. *et al.*, 1999, "Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus", *Journal of the American College of Medicine*, vol. 34, n. 7, pp. 2007-2014.
- CHRYSANT, S.G., 1998, "Vascular Remodeling: The role of Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors", *American Heart Journal*, vol. 135, pp. S21-S30.
- COHN, J.N., FILKELSTEIN, S., McVEIGH, G., MORGAN, D., LEMAY, L., ROBINSON, J., MOCK, J., 1995, "Noninvasive Pulse Wave Analysis for the Early Detection of Vascular Disease", *Hypertension*, vol. 26, pp. 503-508.
- DIOURTÉ, B., SICHÉ, J.-P., COMPARAT, V., BAGUET, J.-P., MAILLON, J.-M., 1999, "Study of arterial blood pressure by a Windkessel-type model: influence of arterial functional properties", *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 60, pp. 11-22.
- DUPREZ, D.A., KAISER, D.R., WHITWAM, W., FILKELSTEIN, S., BELALCAZAR, A., PATTERSON, R., GLASSER, S., COHN, J.N., 2004, "Determinants of Radial

- Artery Pulse Wave Analysis in Asymptomatic Individuals”, *American Journal of Hypertension*, vol. 17, pp. 647-653.
- EINAV, S., AHARONI, S., MANOACH, M., 1992, “Pulse transmission and impedance characteristics of a non-uniform circulatory model”, *Journal of Biomedical Engineering*, vol. 14, pp. 390-396.
- ESSLER, S., SCHROEDER, M.J., PHANIRAJ, V., *et al.*, 1999, “Fast Estimation of Vascular Parameters for Transient and Steady Beats with Application to Hemodynamic State under Variant Gravitational Conditions”, *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 27, pp. 486-497.
- FERREIRA, A.S., 2002, “Comportamento da Velocidade de Onda de Pulso e da Complacência Estimada em Modelo Experimental em Indivíduos Normais e Hipertensos”. Dissertação de M.Sc., Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, BR.
- FERREIRA, A.S., BARBOSA FILHO, J., CORDOVIL, I., *et al.*, 2004b, “Influência dos pontos fiduciais nos valores de velocidade de onda de pulso usados no auxílio ao diagnóstico da hipertensão arterial”, 59º Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia.
- FERREIRA, A.S., BARBOSA FILHO, J., CORDOVIL, I., *et al.*, 2004c, “Caracterização Mecânica de Segmentos Arteriais por um Modelo de Linha de Transmissão Não-Uniforme”, IIIº Congresso Latino-Americano de Engenharia Biomédica.
- FERREIRA, A.S., BARBOSA FILHO, J., SOUZA, M.N. 2006b, “Avaliação de um modelo de parâmetros distribuídos para estimação da geometria arterial na hipertensão”, submetido a XX Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica, São José dos Campos, Brasil.
- FERREIRA, A.S., BARBOSA FILHO, J., SOUZA, M.N., 2003a, “Comparison of segmental arterial compliance determined with three and four element windkessel models”, *Proceedings of the 25<sup>th</sup> International Conference on the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Cancun, Mexico, pp. 3161-3164, 2003 (ISSN 0-7803-7789-3).
- FERREIRA, A.S., BARBOSA FILHO, J., SOUZA, M.N., 2006a, “Simplified Distributed-Parameter Model of Brachial-Radial Arteries for Noninvasive Determination of Mechanical Characteristics of Vessel”, aceito para publicação no *Proceedings of the 28<sup>th</sup> International Conference on the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, New York, EUA.
- FERREIRA, A.S., BARBOSA FILHO, J., CORDOVIL, I., SOUZA, M.N., 2006c, “Three-section Transmission-line Arterial Model for the Noninvasive Assessment of



- Vascular Remodeling in Primary Hypertension”, submetido a *Physiological Measurements*.
- FERREIRA, A.S., DIAMANTE, R., BARBOSA FILHO, 2003b, “Efeito da Hiperemia Reativa sobre a Onda de Pulso Radial em Normotensos”, 20º Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia.
- FERREIRA, A.S., DIAMANTE, R., BARBOSA FILHO, 2003c, “Efeito da Hiperemia Reativa sobre a Onda de Pulso Radial em Hipertensos”, 20º Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia.
- FERREIRA, A.S., SANTOS, M.A.R., BARBOSA FILHO, J., *et al.*, 2004a, “Determination of radial artery compliance can increase the diagnostic power of pulse wave velocity measurement”, *Physiological Measurement*, vol. 25, pp. 37-50.
- FITCH, R.M., VERGONA, R., SULLIVAN, M.E., *et al.*, 2001, “Nitric Oxide synthase inhibition increases aortic stiffness measured by pulse wave velocity in rats”, *Cardiovascular Research*, vol. 51, pp. 351-358.
- FOGLIARDI, R., BURATTINI, R., SHROFF, S.G., *et al.*, 1996, “Fit to diastolic arterial pressure by third-order lumped model yields unreliable estimates of arterial compliance”, *Medical Engineering & Physics*, vol. 18, n. 3, pp. 225-233.
- GAU, C.-Y., STADTHERR, M.A., 1999, “Nonlinear parameter estimation using interval analysis”, *AIChE Symposium Series*, n. 94, vol. 304, pp. 445-450.
- GEORGE, A.B., BENEKEN, J.E.W., 1978, “Identification of Biological Systems: a Survey”, *Automatica*, vol. 14, pp.41-47.
- GERHARD, M., RODDY, M.-A., CREAGER, S.J., CREAGER, C.A., 1996, “Aging Progressively Impairs Endothelium-Dependent Vasodilation in Forearm Resistance Vessels of Humans”, *Hypertension*, vol. 27, pp. 849-853.
- GILLI, M., WINKER, P., 2003, “A global optimization heuristic for estimating agent based models”, *Computational Statistics & Data Analysis*, vol. 42, pp. 299-312.
- GIRERD, X., CLERC-CHAMIOT, P., COPIE, X. *et al.*, 1998, “Effects of norepinephrine on the mechanical properties of the human radial artery in vivo”, *American Heart Journal*, vol. 136, pp. 624-631.
- GIRERD, X., LONDON, G., BOUTOUYRIE, P., MOURAD, J.-J., SAFAR, M., LAURENT, S., 1996, “Remodeling of the radial artery in response to a chronic increase in shear stress”, *Hypertension*, vol. 27, pp. 799-803.
- HAYWARD, C.S., AVOLIO, A.P., O’ROURKE, M.F., 2002b, “Arterial pulse wave velocity and heart rate”, *Hypertension*, vol. 40, n. 6, pp. e8-e9.

- HAYWARD, C.S., KRAIDLY, M., WEBB, C.M. *et al.*, 2002a, "Assessment of Endothelial Function Using Peripheral Waveform Analysis: A Clinical Application", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 40, n. 3, pp. 521-528.
- HEISTAD, D.D., ARMSTRONG, M.L., BAUMBACH, G.L., FARACI, F.M., 1995, "Sick Vessel Syndrome – Recovery of Atherosclerotic and Hypertensive Vessels", *Hypertension*, vol. 26, pp. 509-513.
- HERON, E., CHEMLA, D., MEGNIEN, J.-L., *et al.*, 1995, "Reactive hyperemia unmasks reduced compliance of cutaneous arteries in essential hypertension", *Journal of Applied Physiology*, vol. 72, n. 2, pp. 498-505.
- HOEKS, A.P.G., SAMIJO, S.K., BRANDS, P.J., RENEMAN, R.S., 1995, "Noninvasive Determination of Shear-rate Distribution across de Arterial Lumen", *Hypertension*, vol. 26, pp. 26-33.
- INTENGAN, H.D., SCHIFFRIN, E.L., 2000, "Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants", *Circulation*, vol. 36, pp. 312-318.
- JAN, M.-Y., HSIU, H., HSU, T.-L. *et al.*, 2003, "The physical conditions of different organs are reflected specifically in the pressure pulse spectrum of the peripheral artery", *Cardiovascular Engineering: An International Journal*, vol. 3, n. 1, pp. 21-29.
- JOANNIDES, R., RICHARD, V., HAEFELI, W.E. *et al.*, 1995, "Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in humans", *Hypertension*, vol. 26, pp. 327-331.
- JOANNIDES, R., RICHARD, V., HAEFELI, W.E. *et al.*, 1997, "Role of nitric oxide in the regulation of the mechanical properties of peripheral conduit arteries in humans", *Hypertension*, vol. 30, pp. 1465-1470.
- KARAMANOGLU, M., GALLAGHER, D.E., AVOLIO, A.P., O'ROURKE, M.F., 1994, "Functional Origin of Reflected Pressure Waves in a Multibranched Model of the Human Arterial System", *Am. J. Physiol.*, vol. 267, vol. 36, pp. H1681-H1688.
- KARAMANOGLU, M., GALLAGHER, D.E., AVOLIO, A.P., O'ROURKE, M.F., 1995, "Pressure Wave Propagation in a Multibranched Model of the Human Upper Limb", *Am. J. Physiol.*, vol. 269, n. 38, pp. H1363-H1369.
- KELLY, R., HAYWARD, C., AVOLIO, A., O'ROURKE, M., 1989, "Noninvasive Determination of Age-Related Changes in the Human Arterial Pulse", *Circulation*, vol. 80, pp. 1652-1659.
- KHDER, Y., BRAY-DESBOSCS, L., ALIOT, E., ZANNAD, F., 1997, "Effects of Blood Pressure Control on Radial Artery Diameter and Compliance in Hypertensive Patients", *American Journal of Hypertension*, vol. 10, n. 3 pp. 269-274.

- KHDER, Y., GHAWI, R.E., BRAY-DESBOSCS, L. *et al.*, 1996, "Investigations of the peripheral vascular mechanisms implicated in congestive heart failure by the non-invasive evaluation of radial artery compliance and reactivity", *International Journal of Cardiology*, vol. 56, pp. 149-158.
- LACOURSE, J.R., MOHANAKRISHNAN, G., SIVAPRASAD, K., 1986, "Simulations of arterial pressure pulses using a transmission line model", *Journal of Biomechanics*, vol. 19, pp. 771-780.
- LANTELME, P., MESTRE, C., LIEVRE, M., *et al.*, 2002, "Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment", *Hypertension*, vol. 39, pp. 1083-1087.
- LAURENT, S., 1995, "Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients", *Hypertension*, vol. 26, pp. 355-362.
- LAURENT, S., BOUTOUYRIE, P., LACOLLEY, P., 2005, "Structural and genetic bases of arterial stiffness", *Hypertension*, vol. 45, pp. 1050-1055.
- LAURENT, S., LACOLLEY, P., GIRERD, X., BOUTOUYRIE, P., BEZIE, Y., SAFAR, M., 1996, "Arterial Stiffening: opposite effects of age- and hypertension-associated structural changes", *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 74, pp. 842-849.
- LI, J.K.-J., CUI, T., DRZEWIECKI, G.M., 1990, "A Nonlinear Model of the Arterial System Incorporating a Pressure-Dependent Compliance", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 37, n. 7, pp. 673-678.
- LJUNG, L., 1994, *Modeling of Dynamic Systems*, New Jersey: Prentice Hall.
- MAHMUD, A., FEELY, J., 2003, "Antihypertensive drugs and arterial stiffness", *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, vol. 1, n. 1, pp. 65-78.
- MAJOR, R.H., DELP, M.H., 1962, *Physical Diagnosis*, 6<sup>th</sup> edition, London: W.B. Saunders Company.
- MCKINLEY, P.S., SHAPIRO, P.A., BAGIELLA, E. *et al.*, 2003, "Deriving heart period variability from blood pressure waveforms", *Journal of Applied Physiology*, vol. 95, pp. 1431-1438.
- MCVEIGH, G.E., BRATELLI, C.W., MORGAN, D.J., ALINDER, C.M., GLASSER, S.P., FINKELSTEIN, S.M., COHN, J.N., 1999, "Age-related Abnormalities in Arterial Compliance Identified by Pressure Pulse Contour Analysis", *Hypertension*, vol. 33, pp. 1392-1398.
- MILLASSEAU, S.C., GUIGUI, F.G., KELLY, R.P. *et al.*, 2000, "Noninvasive assessment of the digital pulse volume: comparison with the peripheral pressure pulse", *Hypertension*, vol. 36, pp. 952-956.

- MILLASSEAU, S.C., PATEL, S.J., REDWOOD, S.R., RITTER, J.M., CHOWIENCZYK, P.J., 2003, "Pressure Wave Reflection Assessed from the Peripheral Pulse: Is a Transfer Function Necessary?", *Hypertension*, vol. 41, pp. 1016-1020.
- MOURAD, J.-J., GIRERD X., BOUTOUYRE, S.M. *et al.*, 1998, "Opposite effects of remodeling and hypertrophy on arterial compliance in hypertension", *Hypertension*, vol. 31, part 2, pp. 529-533.
- NAJJAR, S.S., SCUTERI, A., LAKATTA, E.G., 2005, "Arterial Aging: Is it an Immutable Cardiovascular Risk Factor?", *Hypertension*, vol. 46., pp. 454-462.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2003, "The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure." NIH Publication No. 03-5233.
- NAVAKATIKYAN, M.A., BARRET, C.J., HEAD, G.A. *et al.*, 2002, "A real-time algorithm for the quantification of blood pressure waveforms", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 49, pp. 662-670.
- NEWMAN, D.L., GREENWALD, S.E., 1980, "Analysis of Forward and Backward Pressure Waves by a Total-Occlusion Method", *Medicine & Biology Engineering Computing*, vol. 18., pp. 241-245.
- NICHOLS, W.W., O'ROURKE, M.F., 1998, *McDonald's Blood Flow in Arteries: theoretic, experimental and clinical principles*, 3<sup>a</sup> edição, London: Arnold.
- O'ROURKE, M., STAESSEN, J.A., VLACHOPOULOS, C., DUPREZ, D., PLANTE, G.E., 2002, "Clinical Applications of Arterial Stiffness; Definitions and Reference Values", *American Journal of Hypertension*, vol. 15, pp. 426-444.
- O'ROURKE, M., 1995, "Mechanical Principles in Arterial Disease", *Hypertension*, vol. 26, pp. 2-9.
- OLIVER, J.J. & WEBB, D.J., 2003, "Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events", *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 23, pp. 554-566.
- PANNIER, B.M., AVOLIO, A.A., HOEKS, A., *et al.*, 2002, "Methods and devices for measuring arterial compliance in humans", *American Journal of Hypertension*, vol. 15, pp. 743-753.
- PASQUALUCCI, C.A., UINT, L., LAGE, S.G., 1999, "Aterosclerose – Parte 1: Fenômenos celulares na aterosclerose", *Revista Brasileira de Cardiologia*, vol. 1, n. 1, pp. 36-44.
- PERRET, F., MOOSER, V., HAYOZ, D., TARDY, Y., MEISTER, J.-J., ETIENNE, J.-D., FARINE, P.-A., MARAZZI, A., BURNIER, M., NUSSBERGER, J., WAEBER, B., BRUNNER, H.-R., 1991, "Evaluation of Arterial Compliance-Pressure Curves: Effect of Antihypertensive Drugs", *Hypertension*, vol. 18 [suppl. II], pp. II-77–II-83.

- PRESS, W.H., TEUKOLSKY, S.A., VETTERLING, W.T. *et al.*, *Numerical recipes in C the art of scientific computing*, 2ª edição, Cambridge University Press, 1992.
- PUTZ, R. & PABST, R., *Atlas de Anatomia Humana: Volume I Cabeça, Pescoço e Extremidade Superior*, 20ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.
- QUICK, C.M., BERGER, D.S., NOORDERGRAAF, A., 1998, "Apparent Arterial Compliance", *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)* 43), vol. 274, pp. H1393-H1403.
- QUICK, C.M., BERGER, D.S., NOORDERGRAAF, A., 2001a, "Constructive and Destructive Addition of Forward and Reflected Arterial Pulse Waves", *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, vol. 280, pp. H1519-H1527.
- QUICK, C.M., YOUNG, W.L., NOORDERGRAAF, A., 2001b, "Infinite Number of Solutions to the Hemodynamic Inverse Problem", *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, vol. 280, pp. H1472-1479.
- RUTHERFORD, R.B., 1995, *Vascular Surgery*, 4ª edição, W.B. Saunders Company.
- SAFAR, M.E., LEVY, B.I., STRUIJKER-BOUDIER, H., 2003, "Current Perspectives on Arterial Stiffness and Pulse Pressure in Hypertension and Cardiovascular Diseases", *Circulation*, vol. 107, pp. 2864-2869.
- SCHWARTZ, F., DUKA, A., SUN, F., CUI, J., MANOLIS, A., GAVRAS, H., 2004, "Mitochondrial genome mutations in hypertensive individuals", *American Journal of Hypertension*, vol. 17, pp. 629-635.
- SEGBERS, P., VERDONCK, P., 2000, "Role of tapering in aortic wave reflection: hydraulic and mathematical model study", *Journal of Biomechanics*, vol. 33, pp. 299-306.
- SHANGHAI COLLEGE OF TRADITIONAL MEDICINE, 1987, *Acupuncture: A Comprehensive Text*, Eastland Press.
- SILBERNAGL, S., DESPOPOULOS, A., 2003, *Fisiologia: Texto e Atlas*, Editora Artmed.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA e SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2002, "IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial".
- SPENDLEY, W., HEXT, G.R., HIMSWORTH, F.R., 1962, "Sequential application of simplex designs in optimisation and evolutionary operation", *Technometrics*, vol. 4, pp. 441-461.
- SRIVASTAVA, V.P., SAXENA, M., 1994, "Two-layered Model of Casson Fluid Flow through Stenotic Blood Vessels: Applications to the Cardiovascular System", *Journal of Biomechanics*, vol. 27, n. 7, pp. 921-928.

- STERGIOPULOS, N., MEISTER, J.-J., WESTERHOOF, N., 1995, "Evaluation of methods for estimation total arterial compliance", *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology 37)*, pp. H1540-H1548.
- STERGIOPULOS, N., WESTERHOF, B.E., WESERHOF, N., 1999, "Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model", *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology 45)*, pp. H81-H88.
- T'AO, L., 1953, "Achievements of Chinese Medicine in the Ch'in (221-207 aC) and Han (206 aC – 219 dC) Dynasties", *Chinese Medical Journal*, vol. 71, pp. 380-396.
- TOY, S.M., MELBIN, J., NOORDERGRAAF, A., 1985, "Reduced Models of Arterial Systems", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 32, n. 2, pp. 174-176.
- URQUIZA, S.A., VENERE, M.J., CLARA, F.M. *et al.*, 2000, "Finite element (one-dimensional) hemodynamic model of the human arterial system", In: *Proceedings of the European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering*, pp. 1-13, Barcelona, Sept.
- VLACHOPOULOS, C., HIRATA, K., O'ROURKE, M.F., 2001, "Pressure-altering agents affect central aortic pressure more than is apparent from upper limb measurements in hypertensive patients", *Hypertension*, vol. 38, pp. 1456-1460.
- WARD, M.R., PASTERKAMP, G., YEUNG, A.C., BORST, C., 2000, "Arterial remodeling: mechanisms and clinical implications", *Circulation*, vol. 102, pp. 1186-1191.
- WEBER, R., STERGIOPULOS, N., BRUNNER, H.R., *et al.*, 1996, "Contributions of vascular tone and structure to elastic properties of a medium-sized artery", *Hypertension*, vol. 27 [parte 2], pp. 816-822.
- WESSELING, K.H., JANSEN, J.R.C., SETTELS, J.J. *et al.*, 1993, "Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model", *Journal of Applied Physiology*, vol. 74, n. 5, pp. 2566-2573.
- WHITE, R.A., CAVAYE, D.M., 1993, "Pathology of arterial disease: influence of morphology and distribution of lesions on interventional therapy", *Journal of Cardiovascular Surgery*, vol. 34, pp. 105-113.
- WILKINSON, I.B., MOHAMMAD, N.H., TYRRELL, S., *et al.*, 2002, "Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness", *American Journal of Hypertension*, vol. 15, pp. 24-30.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Health Research Methodology – A guide for training in research methods*, 2<sup>a</sup> edição, 2001.
- WU, T.-C., CHEN, Y.-H., CHEN, J.-W., *et al.*, 2000, "Impaired forearm reactive hyperemia is related to late restenosis after coronary stenting", *American Journal of Cardiology*, vol. 85, pp. 1071-1076.

XUE, H., FUNG, Y.C., 1989, "What Nei Jing and Mai Jing say about arterial pulse waves and our attempts to illustrate some of their statements", *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 111, pp. 88-91.

# Anexo I – Algoritmos de Minimização de Funções

## 1. Separando o Mínimo (*Bracketing a Minimum*)

```
gold=1,618034; glimit=5000; tiny=1e-20
fa=func(ax); fb=func(bx);
if fb>fa
    temp=ax; ax=bx; bx=temp; temp=fb; fb=fa; fa=temp;
end
cx=bx+gold*(bx-ax); fc=func(cx);
while fb>=fc
    r=(bx-ax)*(fb-fc); q=(bx-cx)*(fb-fa);
    u=bx-((bx-cx)*q-(bx-ax)*r)/(2*sign(max(abs(q-r),tiny),q-r)); ulim=bx+glimit*(cx-bx);
    if ((bx-u)*(u-cx))>0
        fu=func(u);
        if fu<fc
            ax=bx; fa=fb; bx=u; fb=fu;
        else if fu>fb
            cx=u; fc=fu;
        end
        u=cx+gold*(cx-bx); fu=func(u);
    else if ((cx-u)*(u-ulim))>0
        fu=func(u);
        if fu<fc
            bx=cx; cx=u; u=cx+gold*(cx-bx); fb=fc; fc=fu; fu=func(u);
        end
    else if ((u-ulim)*(ulim-cx))>0
        u=ulim; fu=func(u);
    else
        u=cx+gold*(cx-bx); fu=func(u);
    end
    ax=bx; bx=cx; cx=u; fa=fb; fb=fc; fc=fu;
end
end
```

## 2. Busca da Seção de Ouro (*Golden Section Search*)

```
%tol=raiz quadrada da precisão do computador
r=0,61803399; c=1-r;
x0=ax; x3=cx;
if abs(cx-bx)>abs(bx-ax)
    x1=bx; x2=bx+c*(cx-bx);
else
    x2=bx; x1=bx-c*(bx-ax);
end
f1=func(x1); f2=func(x2);
while abs(x3-x0)>tol*(abs(x1)+abs(x2))
    if f2<f1
        x0=x1; x1=x2; x2=r*x1+c*x3; f0=f1; f1=f2; f2=func(x2);
    else
        x3=x2; x2=x1; x1=r*x2+c*x0; f3=f2; f2=f1; f1=func(x1);
    end
end
```



```

end
if f1<f2
    golden=f1; xmin=x1;
else
    golden=f2; xmin=x2;
end
end

```

### 3. Método de Brent sem derivada (*Brent's Method*)

```

itmax=5000; cgold=0,3819660; zeps=1e-10;
a=min(ax,cx); b=max(ax,cx); v=bx; w=v; x=v; e=0; fx=func(x); fv=fx; fw=fx;
while iter≤itmax
    xm=0,5*(a+b); tol1=tol*abs(x)+zeps; tol2=2*tol1;
    if abs(x-xm)≤tol2-0,5*(b-a)
        xmin=x; brent=fx;
    end while
end
if abs(e)>tol1
    r=(x-w)*(fx-fv); q=(x-v)*(fx-fw); p=(x-v)*q-(x-w); q=2*(q-r);
    if q>0 p=-p
    q=abs(q); etemp=e; e=d ;
    if abs(p)≥abs(0,5*q*etemp) or p≤q*(a-x) or p≥q*(b-x)
        if x≥xm
            e=a-x;
        else
            e=b-x;
        end
        d=cgold*e;
    else
        d=p/q; u=x+d;
        if (u-a)<tol2 or (b-u)<tol2 d=sign(tol1,(xm-x))
    if abs(d)≥tol1
        u=x+d;
    else
        u=x+sign(tol1,d);
    end
    fu=func(u);
    if fu≤fx
        if u≥x
            a=x;
        else
            b=x;
        end
        v=w; fv=fv; w=x; fw=fx; x=u; fx=fu;
    else
        if u<x
            a=u;
        else
            b=u;
        end
    if fu≤fw or w=x
        v=w; fv=fv; w=u; fw=fu;
    end
end

```

```

else if fu ≤ fv or v=x or v=w
    v=u; fv=fu;
end
end
end
xmin=x; brent=fx;

```

#### 4. Simplex (*Downhill Simplex*)

Média	$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x^{(i)}$
Reflexão	$x^R = (1 + \mathbf{r})\bar{x} - \mathbf{r} \cdot x^{n+1}$
Expansão	$x^E = (1 + \mathbf{r} \cdot \mathbf{x})\bar{x} - \mathbf{r} \cdot \mathbf{x} \cdot x^{n+1}$
Contração externa	$x^{CE} = (1 + \mathbf{y} \cdot \mathbf{r})\bar{x} - \mathbf{y} \cdot \mathbf{r} \cdot x^{n+1}$
Contração interna	$x^{CI} = (1 - \mathbf{y} \cdot \mathbf{r})\bar{x} + \mathbf{y} \cdot \mathbf{r} \cdot x^{n+1}$
Encolhimento	$x^{(i)} = x^1 - \mathbf{s}(x^i - x^1), i=2, \dots, n+1$

Construir os vértices  $x^{(1)}, \dots, x^{(n+1)}$ ;

Repetir até o critério de encerramento:

Renomear os vértices tal que  $f(x^{(1)}) \leq \dots \leq f(x^{(n+1)})$ ;

if  $f(x^{(R)}) < f(x^{(1)})$

if  $f(x^{(E)}) < f(x^{(R)})$  then  $x^{(*)} = x^{(E)}$  else  $x^{(*)} = x^{(R)}$

else

if  $f(x^{(R)}) < f(x^{(n)})$

$x^{(*)} = x^{(R)}$

else

if  $f(x^{(R)}) < f(x^{(n+1)})$

if  $f(x^{(CE)}) < f(x^{(n+1)})$  then  $x^{(*)} = x^{(CE)}$  else "S"

else

if  $f(x^{(1)}) < f(x^{(n+1)})$  then  $x^{(*)} = x^{(CI)}$  else "S"

end

end

end

if not "encolhimento" then  $x^{(n+1)} = x^{(*)}$

end