

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO

Centro de Ciências da Saúde

Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas

**Raça/cor e rigidez arterial em crianças e adolescentes de uma população
urbana Brasileira**

Divanei dos Anjos Zaniqueli

Vitória

2018

REGISTRO DE JULGAMENTO DA DEFESA DE TESE DO CANDIDATO AO
TÍTULO DE DOUTOR PELO PPGCF/CCS/UFES

N.º Matrícula do^(a) Candidato^(a): 2015130000

A Comissão Julgadora que examinou a Tese de Doutorado, intitulada "**Raça/cor e rigidez arterial em crianças e adolescentes de uma população urbana Brasileira**", apresentada e defendida publicamente pelo aluno **Divanei dos Anjos Zaniqueli**, no dia 7 de novembro de 2018, às 08h30, decidiu, por unanimidade, aprovar a referida tese de Doutorado e, portanto, declara que o aluno faz jus à obtenção do Título de Doutor em Ciências Fisiológicas.

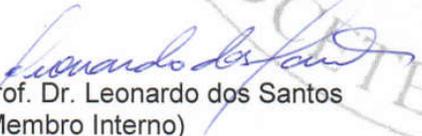
Vitória – ES, 7 de novembro de 2018.



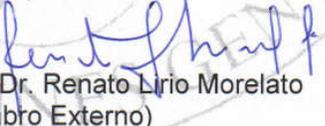
Prof. Dr. José Geraldo Mill
(Orientador)



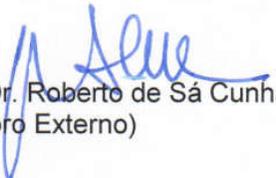
Prof. Dr. José Eduardo Krieger
(Membro Externo)



Prof. Dr. Leonardo dos Santos
(Membro Interno)



Prof. Dr. Renato Lirio Morelato
(Membro Externo)



Prof. Dr. Roberto de Sá Cunha
(Membro Externo)

Zaniqueli, Divanei dos Anjos, 1973

Raça/cor e rigidez arterial em uma população urbana brasileira.

[Vitória] 2018

XIV, 94 p., 29,7 cm (UFES, D. Sc., Ciências Fisiológicas, 2018)

Tese, Universidade Federal do Espírito Santos, PPGCF.

1. Rigidez arterial 2. Pressão arterial 3. Crianças e adolescentes

DEDICATÓRIA

À Elis, companheira de uma vida. Sua presença me equilibra e dá paz. Não consigo conceber forma mais genuína de amor. Tenho imenso orgulho em fazer jus ao seu amor e dedicação.

A meus pais (*In memoriam*) pelos ensinamentos sobre a importância da justiça e lealdade.

AGRADECIMENTOS

À Adriana e Alexandra. Sem o comprometimento e disponibilidade dessas duas, a coleta de dados seria muito mais difícil.

Aos demais que contribuíram na coleta de dados: Sara (morena), Sara (loira), Carminha, Stephanie, Deyse e Erlane.

Aos colegas do laboratório, Enildo, Marcelo, Mariana, Juliana e Carmem pela companhia edificante. Em especial, Enildo, pela presteza em ajudar com os afazeres diários e Marcelo, pela parceria nos trabalhos.

À Polyana, companheira de trabalho no dia a dia. Sua força para o trabalho e vontade de aprender e ensinar, são um grande exemplo. Sem dúvida, as pesquisas dependem de pessoas que assumem esse grau de comprometimento.

Ao Rafael, grande incentivador. Tem sido um grande prazer a sua parceria. Seus passos acelerados se equilibraram com a minha habitual procrastinação. Obrigado pela parceria edificante.

Ao meu amigo de longa data, Ronald, um grande incentivador e uma pessoa de caráter íntegro e opiniões fortes, que merecem ser ouvidas.

Ao amigo mais recente, Erick, por me dedicar seu tempo com aprazíveis discussões.

À Marisalva pelo alimento e o acolhimento solidário e desinteressado.

Aos colegas de outros laboratórios pelo convívio amistoso durante o período do doutorado. Fabrício, obrigado pelo cafezinho quente e a prosa boa.

Aos professores da Pós-Graduação pela generosidade em compartilhar seu conhecimentos e pelo digno esforço em formar recursos humanos.

Às crianças e seus pais por sua fundamental contribuição.

À Estação Conhecimento, através de sua gerente Ana Angélica, das Assistentes Sociais Natália e Ana Paula, e todos os professores. À FAPES e Fundação Vale pelo apoio financiamento nas duas fases de coleta de dados e ao Laboratório Tommasi pela generosidade na realização dos exames bioquímicos.

Finalmente agradeço ao Professor Mill pela oportunidade de aprender sobre Ciência. Mais do que pelo título, me sinto honrado e orgulhoso por fazer jus aos seus ensinamentos. Não o chamo de professor como um jargão, mas como um adjetivo para definir aquele que cultiva o saber.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1.0. INTRODUÇÃO.....	15
1.1. Raça/cor e risco cardiovascular.....	15
1.2. Relação entre rigidez arterial e pressão arterial.....	19
1.3. Rigidez arterial em crianças: Fatores de risco e implicações clínicas.....	24
1.4. Raça/cor e rigidez arterial em crianças.....	27
1.5. Justificativa.....	31
2.0. OBJETIVOS.....	31
2.1. Objetivo Geral.....	31
2.2. Objetivos específicos.....	32
3.0. MÉTODOS.....	32
3.1. Desenho do estudo e seleção amostral.....	32
3.2. Antropometria.....	34
3.3. Características demográficas.....	34
3.4. Exames bioquímicos.....	35
3.5. Medida da pressão arterial.....	35
3.6. Análise da onda de pulso.....	36
3.7. Velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral.....	37
3.8. Análise estatística.....	38

4.0. RESULTADOS.....	39
5.0. DISCUSSÃO.....	47
6.0. REFERÊNCIAS.....	53
7.0. ANEXOS.....	67
7.1. ANEXO I: Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	67
7.2. ANEXO II: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	68
7.3. ANEXO III: Termo de Assentimento.....	70

LISTA DE ABREVIATURAS

Aix: *Augmentation index*

Aix@75: Aix corrigido pela frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto

Col: Colesterol total

DE: Duração da ejeção do ventrículo esquerdo

FC: Frequência cardíaca

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

HDL-C: Colesterol lipoproteína de alta densidade

HF: Hipercolesterolemia familiar

IMC: Índice de massa corporal

LDL-C: Colesterol lipoproteína de baixa densidade

PA: Pressão arterial

N-HDL-C: Colesterol não HDL

PAD: Pressão arterial diastólica

PADc: Pressão arterial diastólica central

PAM: Pressão arterial média

PAS: Pressão arterial sistólica

PASc: Pressão arterial sistólica central

PP: Pressão de pulso

PPc: Pressão de pulso central

Tr: Tempo para a inflexão da onda de pressão

VOP: Velocidade de onda de pulso

VOP-bt: Velocidade de onda pulso braquial-tornozelo

VOP-cf: Velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Registro da forma de onda de pulso aórtica de um voluntário adolescente de 17 anos.....**37**
- Figura 2** - Esquema da medida da velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral.....**38**
- Figura 3** - Gráfico representativo da diferença na VOP-cf entre os grupos de de raça/cor com estratificação para o estágio puberal.....**45**

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características da amostra de acordo com a raça/cor.....	41
TABELA 2 - Características demográficas e hemodinâmica periférica por estágio de desenvolvimento puberal e raça/cor.....	42
TABELA 3 - Hemodinâmica central de acordo com a raça/cor estratificado por estágio puberal.....	44
TABELA 4 - Coeficientes de regressão dos preditores independentes da VOP-cf.....	46

RESUMO

Introdução: A rigidez aumentada de grandes artérias é um importante contribuinte para o aumento do risco cardiovascular. Maior rigidez arterial medida pela velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral (VOP-cf) tem sido observada em afro-americanos comparados com indivíduos brancos. Estudos relatando diferenças atribuídas à raça/cor na VOP-cf entre crianças e adolescentes são escassos. **Objetivo:** Analisar a associação entre raça/cor e rigidez arterial em crianças e adolescentes brasileiros de acordo com o estágio puberal. **Métodos:** Foram incluídas 771 crianças e adolescentes (211 negros e 560 não negros, $11,3 \pm 2,7$ anos). A rigidez arterial foi avaliada pela medida da VOP-cf e a hemodinâmica central pela tonometria de aplanção da artéria radial. A classificação de raça/cor foi obtida levando em conta os fenótipos como cor de pele, estrutura do cabelo e traços faciais. A escala de Tanner foi usada para definir os estágios puberais. **Resultados:** A pressão periférica foi semelhante entre negros e não negros em todos os estágios puberais, assim como a pressão arterial central, o *augmentation index* corrigido pela frequência cardíaca ($Aix@75$) e seus determinantes, o tempo para a inflexão da onda de pressão (Tr) e a duração da ejeção (DE). Por outro lado, a VOP-cf foi maior em negros do que em não negros púberes ($5,9 \pm 0,7$ vs. $5,6 \pm 0,8$ m/s, $P < 0,001$) e pós-púberes ($6,1 \pm 0,7$ vs. $5,7 \pm 0,7$ m/s, $P = 0,042$), mesmo após o ajuste para idade, pressão arterial média (PAM), sexo, altura, IMC e FC. Não foi detectada diferença na VOP-cf entre os grupos de raça/cor nos pré-púberes. **Conclusão:** Este estudo mostrou que a maior VOP-cf em negros aparece no início da adolescência, e é independente da pressão arterial. Este achado sugere que a adolescência é um período crítico para o surgimento do perfil vascular de adultos de raça/cor negra.

Palavras chave : Rigidez arterial, crianças, raça/cor, velocidade da onda de pulso

ABSTRACT

Background: Increased stiffness of large arteries is an important determinant of cardiovascular disease risk. Higher values of arterial stiffness measured by carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) have been measured in adult African-Americans compared with whites. Studies assessing ethnic differences in cf-PWV among children and adolescents are scarce. This study sought to evaluate the association between race/color and arterial stiffness in Brazilian children and adolescents according to pubertal staging. **Methods:** Seven hundred and seventy-one children and adolescents (211 blacks and 560 nonblacks, 11.3 ± 2.7 years) were included. Arterial stiffness was evaluated by cf-PWV and central hemodynamic was assessed by radial applanation tonometry. The ethnic classification was obtained according to general phenotypes such as skin color, hair shape and facial traces. Pubertal staging was defining by using the Tanner scale. **Results:** Peripheral blood pressure was similar in black and nonblack across all pubertal stages, as well as central blood pressure, augmentation index heart rate corrected (Aix@75) and its determinants, time to inflection point (Tr) and ejection duration (ED). Differently, cf-PWV was higher in blacks than nonblack pubescents (5.9 ± 0.7 vs. 5.6 ± 0.8 m/s, $P < 0.001$) and postpubescents (6.1 ± 0.7 vs. 5.7 ± 0.7 m/s, $P = 0.042$), whereas no difference was detected between black and nonblack prepubescents, even adjusting for age, MAP, sex, height, BMI, and HR. **Conclusion:** Our study showed that higher cf-PWV values in blacks appear in adolescence and are independent of blood pressure values. Therefore, our data suggest adolescence as a key phase for the appearance of the vascular profile found in adult black individuals.

Keywords: Arterial stiffness, children, ethnicity, pulse wave velocity

1.0. INTRODUÇÃO

1.1. Raça/cor e risco cardiovascular

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de morte no Brasil e em todo o mundo e uma das principais causas de morbidade e incapacidade funcional (SALOMON et al., 2012). No contexto da morbimortalidade cardiovascular, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) ocupa uma posição de destaque dada sua alta prevalência - cerca de 30% da população adulta (NWANKWO et al., 2013) - e sua ligação com outros desfechos cardiovasculares, como o acidente vascular encefálico, infarto do miocárdio e insuficiência renal crônica.

A pressão arterial (PA) é reconhecidamente uma variável complexa em relação a seus determinantes biológicos e regulação (STOLARZ-SKRZYPEK et al., 2011; REDON et al., 2011; BRANDS, 2012). Os valores pressóricos de um indivíduo em particular são determinados a partir de sua herança genética e de fatores socioambientais. Admite-se que a herdabilidade desta variável se situe em torno de 30 a 50% (DE OLIVEIRA et al., 2008; EHRET, 2010). Até aqui, mais de 50 genes já foram identificados com alguma influência sobre a PA. De fato, nos últimos anos um grande corpo de evidências tem abordado a base genética da regulação da PA e uma miríade de variantes genéticas já foram sugeridas como candidatas a explicar uma série de vias subjacentes aos valores pressóricos e ao aparecimento da HAS (PADMANABHAN, NEWTON-CHEH, DOMINICZAK, 2012).

Em um estudo realizado em Vitória (Projeto MONICA-OMS/Vitória) foi verificado que o polimorfismo M235T do gene do angiotensinogênio, quando

em homozigose (TT), determinou valores pressóricos entre 3 e 4 mmHg mais elevados comparado aos genótipos MT e MM (PEREIRA et al., 2003). Entretanto, a influência deste polimorfismo nos valores pressóricos, também já verificado em outras populações, parece não ser universal uma vez que este não apresentou associação significativa com a PA quando estudo similar foi realizado por nosso grupo de pesquisa em indígenas que habitam o litoral do Espírito Santo (MEYERFREUND et al., 2005). Portanto, os valores pressóricos parecem ser determinados de forma mais importante pela interação gene/ambiente do que por qualquer um destes fatores isoladamente.

Muitos estudos já demonstraram existir diferenças pressóricas em relação aos grupos étnico-raciais (CHATURVEDI, 2003). A influência relativa dos fatores genéticos e ambientais na determinação de variáveis biológicas complexas, como a PA, apresenta elevado interesse para a população Brasileira tendo em vista que a sua maior parte vem sendo formada pela miscigenação das ancestralidades indígena, caucasiana e africana. Entretanto, poucos estudos foram até aqui realizados abordando especificamente este tema. No mesmo estudo anteriormente mencionado (PEREIRA et al., 2003), no qual foi investigada a prevalência de fatores de risco cardiovascular, incluindo a HAS na população geral adulta (25-64 anos) de Vitória, foi observado que o grupo formado por negros apresentava valores mais altos de PA e maior prevalência de HAS do que os indivíduos brancos, sendo que os indivíduos mestiços, com reconhecida ancestralidade africana, apresentavam valores intermediários para ambas as características (MILL et al., 2004). Essas diferenças entre grupos raciais persistiram mesmo após ajuste para os principais fatores que contribuem para a elevação da PA com a idade, incluindo

o índice de massa corporal (IMC), consumo de sal e glicemia de jejum. De modo interessante, os negros também apresentavam valores mais elevados de massa do ventrículo esquerdo após ajuste para a superfície corporal, estatura ou razão cintura-estatura (ÂNGELO et al., 2007; RODRIGUES et al., 2010), sugerindo que a resposta de hipertrofia miocárdica frente ao fator de exposição (PA), pode também ser uma característica influenciada pela ancestralidade, ou seja, dependente do *background* genético. Isso poderia explicar diferenças raciais em parâmetros biológicos de populações convivendo no mesmo espaço e sujeita aos mesmos fatores ambientais.

Diferenças pressóricas entre os grupos de diferente raça/cor na população de Vitória/ES já foram detectadas mesmo no estrato etário mais jovem incluído no estudo, ou seja, os indivíduos com idade entre 25 e 34 anos (MILL et al., 2004). Apesar de este estudo ter sido realizado em amostra robusta da população de Vitória (N=1661), a proporção de negros foi relativamente pequena (cerca de 8%), o que limitou análises mais detalhadas de quais fatores (genéticos/ambientais) estariam contribuindo para a PA mais elevada em indivíduos com ascendência africana quando comparados àqueles com ascendência europeia. Mais recentemente, em um estudo mais robusto (Projeto ELSA-Brasil) em que uma amostra maior foi estudada (N=15.105) em seis centros de investigação, incluindo o Espírito Santo, foi possível analisar as variações da PA em função da idade em um grande contingente de adultos com diferentes ancestralidades. Na linha de base do projeto, 3714 indivíduos se autotransferiram como negros (AQUINO et al., 2012). Nestes, os valores pressóricos foram mais altos do que em brancos e pardos para todo o espectro de idade (35 a 74 anos). Analisando-se apenas o subgrupo sem uso de

antihipertensivos, foi observado que o incremento da pressão arterial sistólica (PAS) por década de vida em negros (6 mmHg/10 anos) foi o dobro daquele observado em brancos.

Diferente do observado em adultos, um estudo realizado no Brasil (REZENDE et al., 2003) não mostrou diferença nos valores pressóricos entre pré-adolescentes de diferentes grupos de raça/cor. Corroborando esse resultado, estudos realizados nos Estados Unidos com crianças pré-púberes não indicaram haver diferença significativa na PA entre diferentes grupos étnico-raciais (CRUISCKSHANK et al., 2005; RICHARDSON et al., 2011), mesmo após ajuste para o peso ao nascer. Diferentemente, um estudo realizado no Reino Unido (HARDING et al., 2010) mostrou valores pressóricos um pouco mais baixos para pré-adolescentes com ascendência africana (negros caribenhos) em relação àqueles com ascendência caucasiana ou asiática.

Apesar de parecer factível a presença de valores pressóricos mais elevados em adultos com ascendência africana (SICHIERI et al., 2001; MILL et al., 2004), não há estudos indicando em que momento do ciclo vital as diferenças pressóricas entre indivíduos de diferentes ancestralidades tornam-se evidentes. Além disso, é discutível o papel da rigidez de grandes artérias como causa ou consequência da PA mais elevada e maior prevalência de HAS observadas em alguns grupos de ascendência africana.

1.2. Relação entre a rigidez arterial e a pressão arterial

Muito embora a etiopatogenia da HAS ainda não tenha sido estabelecida com segurança, sabe-se que os valores pressóricos aferidos periféricamente

(usualmente na artéria braquial) recebe influência importante das propriedades físicas dos grandes vasos arteriais, notadamente da aorta.

Pesquisadores têm concentrado atenção no enigma que cerca e relação entre as alterações estruturais nos vasos arteriais e a progressão da PA com a idade (LAURENT e BOUTOUYRIE, 2015). O fato é que não há consenso se a HAS é causa ou consequência do remodelamento e alterações funcionais nas grandes artérias elásticas e pequenas artérias de resistência. Uma ideia corrente, e de certa forma intuitiva, é que o aumento da PA com o envelhecimento, ocasionando aumento da pressão de pulso (PP), provoca um aumento da sobrecarga pulsátil na parede da aorta, o que por sua vez, seria um catalizador para a degradação e desorganização da elastina, a principal proteína das fibras das lâminas elásticas e que exercem papel fundamental na elasticidade vascular (MCENIERY et al., 2010). Em defesa desse ponto, Cecelja et al. (2012) estudaram por 11 anos a progressão da PP em mulheres, buscando identificar a influência de fatores tróficos agindo nas artérias musculares nessa progressão. Em uma subamostra de 21 pares de mulheres gêmeas em quem foi administrada uma concentração intravenosa de nitroglicerina, foi observado que a PP aórtica diminuiu 10 mmHg, e que essa redução foi explicada pela redução do efeito da onda de pressão refletida sobre o incremento de pressão aórtica. Também, não foi observada alteração na velocidade de onda de pulso (VOP), enquanto houve aumento no diâmetro das artérias braquial, carótida, femoral e aorta abdominal. Esses achados sugeriram que um fator geométrico – reduzida conicidade – estaria associado ao aumento da PP com a idade, independente de alterações nas propriedades intrínsecas das grandes artérias.

Em uma outra vertente, argumenta-se que o aumento da rigidez arterial precede o aumento da PA com a idade (O'ROURKE et al., 2002). A defesa desse ponto se fundamenta no racional de que a amplitude e a forma da onda de pressão aórtica são resultantes das relações de fase (temporais) entre os dois componentes da onda de pressão, o componente para a frente ou incidente (*forward*) e o componente refletivo (*backward*). Os padrões temporais das ondas incidentes e refletidas são uma função da velocidade da onda de pulso, da distância de tráfego das ondas de pressão e da duração de ejeção ventricular. Assim, a medida que ocorre o envelhecimento, o aumento na velocidade da onda de pulso incidente (rigidez arterial) “encurta” o tempo para a reflexão da onda de pressão, aumentando a probabilidade de que essa onda trafegue em direção retrógrada durante a sístole e provoque um incremento da pressão sistólica na aorta proximal (SAFAR, LEVY, STRUIJKER-BOUDIER, 2003).

Resultados do estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) dão suporte a este argumento. Liao et al. (1999) analisaram os dados de PA e rigidez arterial de 6992 indivíduos normotensos nos exames da linha de base, com o objetivo de avaliar a relação prospectiva entre a distensibilidade arterial e o desenvolvimento de HAS. Como principais achados, 551 (7,8%) dos indivíduos normotensos na linha de base, se tornaram hipertensos após um tempo médio de acompanhamento de 3,3 anos. Mais importante, os autores reportaram que, comparando com aqueles que continuavam normotensos, uma proporção maior dos hipertensos apresentara menor distensibilidade da artéria carótida comum esquerda nos exames da linha de base. Em concordância com esses achados, em um acompanhamento de 2512 indivíduos (35 a 94 anos)

por 4 anos, Dernellis e Panaretou (2005) mostraram que a redução da distensibilidade, bem como o aumento da rigidez arterial aórtica, foram preditores independentes do aumento da PAS, pressão arterial diastólica (PAD) e da PP, mesmo após o ajuste para os valores de pressão na linha de base e para fatores de risco como a frequência cardíaca (FC), colesterol total (Col), atividade física, consumo de álcool, tabagismo e diabetes melitus.

Uma evidência convincente do componente estrutural para explicar a progressão da PA, veio de um estudo de intervenção em indivíduos normotensos e hipertensos (STEWART et al., 2006). Com a redução da PA ao nível do grupo normotenso por infusão intravenosa de nitroglicerina, os pesquisadores objetivaram verificar se essa intervenção normalizaria a VOP-cf e a rigidez local da artéria carótida comum em indivíduos com HAS persistente. Interessantemente, foi verificado que apesar da redução na pressão arterial média (PAM) a um nível próximo do grupo normotenso (- 22 mmHg), a distensibilidade da carótida se manteve 48% menor e a VOP-cf 24% maior, nos hipertensos comparados com os normotensos. Assim, com os efeitos da pressão de distensão sobre a rigidez aórtica mitigados, seria razoável supor que a rigidez das grandes artérias estaria aumentada em razão de alterações estruturais nesses vasos.

Uma análise prospectiva em descendentes da coorte de Framingham, mostrou com o uso de um modelo de regressão multivariado ajustado, que a maior amplitude da onda incidente e a maior VOP-cf medidas durante o ciclo de exames realizado em 1998-2001, se associaram ao maior valor de PAS medido no ciclo 2005-2008. Também, a maior amplitude da onda incidente, bem como maiores VOP-cf e *augmentation index* (Aix) e menor PAM durante o

ciclo 1998-2001 foram associados a maior PP durante o próximo ciclo de exames (BERNHARD et al., 2012). Mais atual, o “*Cardiovascular Risk in Young Finns Study*”, um grande estudo multicêntrico realizado na Finlândia, visou a estabelecer se a VOP medida em 2007 seria um preditor do aumento da PA, bem como do desenvolvimento da HAS em 2011 (KOIVISTOINEN et al., 2018). Considerando apenas a população normotensa na linha de base, o aumento da VOP em 1 desvio padrão, provocou um aumento médio de cerca de 2,8 mmHg na PAS no acompanhamento. Além disso, na análise de regressão logística multivariada ajustada, a VOP medida na linha de base foi o segundo preditor independente da incidência de HAS, apresentando uma razão de chances de 1,96 (IC95% = 1,51 – 2,57). Apenas o tabagismo na linha de base foi preditor mais forte. Digno de nota, no modelo de regressão logística, a PAS na linha de base não foi um preditor significativo da incidência de HAS.

Os dados mostrados evidenciam que há uma relação complexa entre a rigidez arterial e a progressão da PA com a idade. Pesquisadores tem reconhecido que essa relação se apresenta como um fenômeno de “realimentação”, ou seja, um ciclo vicioso em que fatores estruturais podem afetar inicialmente a velocidade de transmissão da onda de pressão, conseqüentemente aumentando a PP. Todavia, com o passar da idade, aumentos mais acentuados na PAS, gerando aumento na PP, deve provocar uma aceleração na taxa de aumento na VOP (ALGHATRIF et al., 2013), realimentando o ciclo de *feedback* positivo.

O aparecimento precoce de rigidez arterial como um “gatilho” para o aumento da PA foi abordado em um estudo interessante em que crianças de 3 a 12 anos portadoras da Síndrome de Williams foram comparadas a crianças

saudáveis quanto aos valores de PA e medidas da distensibilidade aórtica (SALAYMEH e BANNERJEE, 2001). A Síndrome de Williams é uma desordem genética causada pela deleção de um alelo no gene da elastina localizado na subunidade cromossômica 7q 11.23, podendo provocar acentuada rigidez arterial. Nesse estudo, foi observada PAS mais alta (≈ 20 mmHg), a qual foi acompanhada de maior índice de rigidez β (medida de rigidez local) na aorta das crianças com Síndrome de Williams comparadas com as crianças controle. Esses resultados vistos em crianças representam um bom modelo, embora extremo, em favor do componente estrutural como um determinante primário para o aumento da PA. Entretanto, evidências atuais sugerem que uma vez estabelecida a HAS, sua severidade deve implicar maior progressão na rigidez arterial (MUELA et al., 2017). Além disso, há evidências de que durante o envelhecimento normal, em idades mais avançadas o remodelamento geométrico, por exemplo o aumento do diâmetro aórtico em função da PA persistentemente aumentada, pode provocar uma dissociação entre a VOP e a PA, em que aumentos adicionais na VOP não provocariam maior aumento na PAS (SCUTERI et al., 2014). De toda forma, a identificação precoce dos fatores de risco para o aumento da rigidez arterial constitui-se em uma oportunidade para protelar a progressão anormal da PA com a idade, e, potencialmente, prevenir o aparecimento da HAS em idades mais precoces da vida adulta.

1.3. Rigidez arterial em crianças: Fatores de risco e implicações clínicas

A aorta atua como um condúite que, além de simplesmente servir de meio condutor do sangue desde o ventrículo esquerdo até as artérias de menor calibre, também impele o sangue para a periferia. Uma parte da energia

cinética gerada pelo ventrículo esquerdo durante a ejeção é armazenada como energia potencial durante o estiramento da aorta. Com o fechamento da válvula aórtica, marcando o início da diástole, essa energia é liberada pelo recuo elástico do vaso, fornecendo energia para manter a continuidade do fluxo durante a diástole. O funcionamento apropriado deste mecanismo, conhecido como efeito *Windkessel*, depende fundamentalmente da quantidade, bem como, da organização das lâminas de elastina que constituem as túnicas da aorta.

Em um estudo clássico realizado com fetos abortados e crianças que vieram a óbito até três meses após o nascimento (BERRY, LOOKER e GERMAIN, 1972), foi mostrado que as lâminas de elastina começam a se desenvolver já a partir de 15 semanas do período gestacional e atingem o ápice de síntese no período perinatal, alcançando entre 40 e 50% do peso seco da aorta torácica, proporção que deve se manter até a idade adulta. Em outro estudo com humanos entre 18 e 85 anos de idade, ficou evidente que, ao contrário do colágeno, as lâminas de elastina na aorta apresentam estabilidade metabólica durante o envelhecimento, e, apesar de ser possível que a elastina seja sintetizada em aortas envelhecidas, ela não é depositada em ligações cruzadas maduras durante a vida adulta (POWELL, VINE e CROSSMAN, 1992). Assim, parece haver um período crítico durante o qual as lâminas de elastina nas túnicas da aorta se desenvolvem. Portanto, a presença de fatores que impliquem falha em sintetizar elastina dentro deste período deve levar a uma deficiência estrutural irreversível.

Foi previamente demonstrado que a presença de fatores de risco tradicionais na infância está estreitamente associada à maior rigidez arterial

(SCHACK et al., 2005). Estudo em 48 crianças e adolescentes (4 a 16 anos) com obesidade severa e 27 controles (6 a 17 anos) com peso normal, mostrou que as crianças com obesidade tinham menor complacência, menor distensibilidade e maior módulo incremental elástico medidos na artéria carótida comum do que as crianças com peso normal (TOUNIAN et al., 2001). Iannuzzi et al. (2004) estudaram 95 crianças com obesidade, normotensas, euglicêmicas e sem hipercolesterolemia e 48 crianças com peso normal pareadas por idade. Através da ecocardiografia Modo-B, foi possível obter parâmetros das propriedades mecânicas da aorta abdominal. Além de maiores PAS e PAD, o módulo elástico e o índice de rigidez β foram ambos maiores nas crianças com obesidade do que nas crianças com peso normal, e essa diferença se manteve mesmo quando o grupo foi dividido por sexo. Utilizando o aparelho SphygmoCor para medir a VOP-cf em crianças e adolescentes (8 a 18 anos), Lurbe et al. (2012) encontraram que aqueles indivíduos com sobrepeso e obesidade tinham curiosamente menor VOP do que aqueles com peso normal. Mais recentemente, Garcia-Spinosa et al. (2018) mostraram que o IMC foi inversamente associado à VOP, mas diretamente associado ao módulo elástico e ao diâmetro diastólico. Isso mostrou que a VOP precisa ser usada com cautela como um índice de rigidez arterial quando duas populações com áreas de superfície corporal muito diferentes são comparadas, pois a maior dimensão corporal pode estar associado ao maior diâmetro aórtico (SARKOLA et al., 2012). Assim, se considerada a expressão algébrica estabelecida por Moens-Korteweg, a velocidade de propagação de uma onda de pulso é diretamente proporcional ao produto do módulo elástico pela espessura da parede e inversamente proporcional ao produto do diâmetro do

lúmen do vaso pela viscosidade do sangue. Depreende-se disso, portanto, que se todos os outros fatores da equação forem estáveis, os indivíduos com maior diâmetro vascular diastólico poderão apresentar menor VOP. Embora essa ideia careça de suporte empírico, não há uma explicação alternativa para os achados anteriores.

A hipercolesterolemia na infância também está associada à maior rigidez arterial. Virkola et al. (1999) examinaram a carótida comum direita por doppler pulsado em 23 crianças e adolescentes com hipercolesterolemia familiar (HF) e 23 controles pareados por idade. A rigidez arterial, definida como o valor da PP dividido pela razão entre a alteração no diâmetro em cada pulso e o diâmetro diastólico, foi maior no grupo com HF do que em seus pares sem HF. Isso foi observado pela menor alteração no diâmetro da carótida comum no grupo com HF comparado com o grupo controle, sem que houvesse diferença na PP entre os grupos. Em consonância a esses achados, um estudo de base populacional conduzido em 361 crianças de 9 a 11 anos (LEESON et al., 2000), mostrou que àquelas no último quintil do LDL colesterol (LDL-C) possuíam menor distensibilidade da artéria braquial. Além disso, os valores do Col e da apolipoproteína-B foram inversamente associados à distensibilidade, mesmo após o ajuste para variáveis de confusão como PP, idade, sexo, altura e índice ponderal. Também foi reportado por Riggio et al. (2010) que tanto crianças portadoras de HF heterozigótica, quanto àquelas com hipercolesterolemia primária, apresentaram maior VOP, módulo elástico, índice β e Aix, bem como, menor complacência na carótida comum do que o grupo controle saudável pareado por idade e sexo.

O papel da resistência à insulina no aumento da rigidez arterial tem sido sugerido em estudos de associação (MCELEAVY et al., 2004; MCCLOSKEY et al., 2014). Recentemente, Correia-Costa et al. (2016) estudaram transversalmente 315 crianças de 8 a 9 anos com o objetivo primário de comparar a VOP-cf entre as crianças com peso normal e àquelas com sobrepeso e obesidade. Secundariamente, os autores visaram identificar possíveis associações entre a VOP e fatores de risco cardiovascular. Além de identificar fatores de risco como insulina, índice HOMA e proteína C reativa aumentados nas crianças com obesidade, também foi observada associação entre a resistência à insulina e a VOP-cf, independente da presença de obesidade.

A rigidez das grandes artérias emerge como o principal determinante do aumento da pressão pulsátil, e, portanto, como a raiz de eventos e complicações cardiovasculares incluindo a insuficiência ventricular esquerda (MITCHELL et al., 1997), o acidente vascular encefálico (SUGIOKA et al., 2002), o infarto do miocárdio (FEISTRITZER et al., 2017) e a insuficiência renal (BLACHER et al., 1999). Dados recentes da coorte de Zhandong, China, mostraram que a maior PA na infância foi um preditor para maior VOP braquial-tornozelo (VOP-bt) 26 anos mais tarde (CHU et al., 2017).

Esses achados alertam para a importância de controlar os fatores de risco modificáveis na infância. Entretanto, a raça/cor é um fator não modificável que tem despertado o interesse no campo da investigação das propriedades físicas das grandes artérias.

1.4. Raça/cor e rigidez arterial em crianças

A raça/cor tem sido pouco investigada em associação com a rigidez arterial na infância. Muito do que temos aprendido sobre as diferenças raciais nas propriedades físicas dos grandes vasos é proveniente de estudos conduzidos em populações adultas, que frequentemente sofrem diferentes influências socioambientais, para as quais as correções estatísticas podem apresentar importantes limitações.

Dados analisados de 518 participantes do *Bogalusa Heart Study* (BHUIYAN et al., 2006), mostraram que a VOP aórtica-femoral foi maior em mulheres e homens negros do que em brancos pareados por idade (27 a 42 anos). No Brasil, um estudo que envolveu uma amostra probabilística da população adulta (25 a 64 anos) da cidade de Vitória, Espírito Santo, mostrou maior VOP-cf em indivíduos normotensos negros do que caucasianos, índios e mulatos, mesmo com o ajuste para a idade, PAM e sexo. Ainda, a proporção de indivíduos classificados com rigidez arterial aumentada foi maior em negros do que nos outros grupos étnico-raciais (SANTOS et al., 2011). No mesmo período, Birru et al. (2011) divulgaram um estudo longitudinal em que na linha de base a VOP-cf não foi diferente entre mulheres afro-americanas e caucasinas de meia-idade, enquanto no acompanhamento as afro-americanas apresentaram maior VOP-cf do que as caucasinas. Contudo, a PAS e PAD, bem como, a glicose e o LDL-c foram modificadores de efeito da associação entre a raça/cor e a VOP, sendo que em ambos os grupos a progressão da VOP-cf foi significativamente associada ao aumento da PAS, enquanto apenas nas afro-americanas a progressão da VOP foi associada ao aumento da PAD e a maiores valores de LDL-c e glicose.

Usando a VOP-bt como indicador da rigidez arterial nas artérias sistêmicas, Collins et al. (2008) mostraram em crianças e adultos jovens (12 a 21 anos) um maior efeito da idade na VOP em afro-americanos (18,1 cm/s/ano) do que em caucasianos (11,0 cm/s/ano). Também a partir da medida da VOP-bt, resultados do *Bogalusa Heart Study* apontaram a ancestralidade (afro-descendente), assim como o valor da PAS na infância, como um preditor independente da maior rigidez das artérias sistêmicas na idade adulta (LI et al., 2014).

A partir da análise do contorno da onda de pulso por tonometria de aplanção da artéria radial, Heffernan et al. (2008) reportaram maior Aix@75, que foi associado à maior VOP e menor tempo para o início da onda refletida, em afro-americanos comparados com brancos pareados por altura. Complementar a esses achados, os autores também observaram nos afro-americanos, menor pico na hiperemia reativa após a oclusão do fluxo sanguíneo no antebraço por cinco minutos. A função endotelial, através da medida da hiperemia reativa, bem como os parâmetros da hemodinâmica central por tonometria de aplanção da artéria radial foram também utilizados por Morris et al. (2013), que compararam a capacidade vasodilatadora e a rigidez arterial entre 385 voluntários negros e 470 brancos com idade entre 20 e 70 anos. Nesse estudo, a VOP-cf e o Aix foram maiores e a hiperemia reativa foi mais atenuada em negros comparados com brancos.

Mais recentemente, o estudo de Goel et al. (2016) usou o inovador método de ressonância magnética cardíaca para medir a VOP no arco aórtico e a área da aorta ascendente e descendente, visando à obtenção da impedância proximal da aorta em 1264 voluntários negros, 830 brancos e 450 hispânicos

com idade entre 19 e 67 anos de ambos os sexos. Os principais achados desse estudo foram a maior VOP no arco aórtico e maior impedância aórtica, que foi associada à menor área do lúmen da aorta ascendente de negros comparados com brancos.

Estudos abordando a comparação da distensibilidade arterial entre diferentes grupos raciais em crianças são bem menos frequentes do que em adultos. De nosso conhecimento, apenas dois estudos abordaram a diferença étnico-racial na rigidez arterial regional tendo como referência um grupo de crianças negras. Entretanto, um deles foi conduzido em crianças com doença renal crônica (SAVANT et al., 2017), limitando a extrapolação para crianças saudáveis. Por outro lado, Mokwatsi et al., (2017) estudando crianças saudáveis mostraram que a VOP-cf foi maior em crianças negras do que brancas em uma faixa etária precoce (6 a 8 anos), mesmo após a correção para a PAM.

Como mostrado, os poucos estudos reportando diferenças raciais na rigidez aórtica foram realizados em populações específicas (pacientes renais crônicos) ou em amostra de faixa etária restrita. Contudo, grandes estudos envolvendo crianças e adolescentes saudáveis são escassos. Baseado no valor prognóstico da VOP-cf como um índice de rigidez de grandes artérias, bem como na sua possível aplicabilidade para a estratificação de risco cardiovascular, é importante a condução de estudos que identifiquem os fatores de risco precoces para o aumento da rigidez arterial.

1.5. Justificativa

A rigidez aumentada nas grandes artérias elásticas é um importante determinante do risco para doenças cardiovasculares (MATTACE-RASO et al., 2006). Estudos epidemiológicos reportaram que o aumento da rigidez arterial é preditor de morbidade e mortalidade, independentemente de outros fatores de risco cardiovascular (MATTACE-RASO et al., 2006; VLACHOPOULOS et al., 2010). A medida da rigidez arterial pela VOP-cf, o método padrão ouro para estimar a rigidez dos grandes vasos arteriais (LAURENT et al., 2006), é reconhecidamente associada à idade (ZHANG et al., 2014), pressão arterial (BENETOS et al., 2002), doenças cardiometabólicas (STEWART et al., 2006; SAKURAGI et al., 2010; ALVIM et al., 2013), e à raça/cor (SANTOS et al., 2011), em populações adultas. Mas ainda não foi investigada em uma população Brasileira se há diferença associada à raça/cor na rigidez regional no segmento aórtico entre crianças e adolescentes.

2.0. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Comparar a hemodinâmica central e periférica entre crianças e adolescentes classificados segundo a raça/cor, considerando os diferentes estágios de maturação sexual.

2.2. Objetivos específicos

- ✓ Comparar a PAS, PAD e a PP medidas no braço entre crianças e adolescentes negros e não negros.
- ✓ Comparar a VOP-cf entre crianças e adolescentes negros e não negros.

- ✓ Comparar a PAS, PAD e PP estimadas na aorta, bem como os parâmetros da reflexão da onda de pulso entre crianças e adolescentes negros e não negros.

3.0. MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo e seleção amostral

Foi realizado estudo transversal com participantes provenientes de um projeto social designado "Estação Conhecimento" implantado no Município de Serra, que pertence à Região Metropolitana da Grande Vitória/ES. O projeto é mantido com fundos advindos da companhia de mineração VALE e de outros setores públicos e privados, incluindo a Prefeitura Municipal de Serra e o Ministério dos Esportes. O projeto dedica-se a oferecer atividades de contraturno para crianças e adolescentes (6 a 18 anos) matriculadas em escolas públicas municipais de Serra e que moram nos arredores da Estação. Além disso, a Estação fornece cursos de curta duração na área de empreendedorismo para jovens de 15 a 18 anos. Pelos levantamentos demográficos, a maioria das famílias residentes nessa região pertence a estratos sócio-econômicos mais baixos. Todos os participantes da pesquisa estavam regularmente matriculados em escolas públicas e compareciam diariamente à Estação em meio período para receber aulas de reforço e se envolver em atividades esportivas, culturais ou profissionalizantes. A Estação oferece a todos os seus alunos a principal refeição do dia (almoço), além de um pequeno lanche pela manhã ou à tarde para os participantes que fazem suas atividades nestes períodos.

No início do recrutamento, cerca de 900 crianças e adolescentes estavam matriculados na instituição. Todos os alunos, através de seus pais ou responsáveis legais, foram convidados pelo Departamento de Serviço Social da Estação a participarem do estudo denominado “Determinantes da elevação da pressão arterial com a idade em crianças e adolescentes de diferentes ancestralidades”. O projeto consiste no acompanhamento dessas crianças e adolescentes por meio da avaliação clínica de parâmetros metabólicos e cardiovasculares. No primeiro momento, de fevereiro de 2014 a abril de 2016, 856 estudantes, de 6 a 18 anos de idade, aceitaram fazer parte do estudo e compareceram em dia pré-agendado à Clínica de Investigação Cardiovascular, localizado no complexo do Hospital das Clínicas da UFES, para serem submetidos aos exames clínicos e laboratoriais previstos. Em junho de 2018, foi dado início à segunda onda de exames, que tem previsão para ser finalizada em dezembro de 2020, sendo elegíveis para esta segunda etapa tanto os que já haviam participado da etapa de 2014-2016 como novos alunos que ingressaram na Estação.

O presente estudo se refere aos dados coletados na primeira onda do projeto (2014-2016). Para este estudo o tamanho da amostra necessário para detectar uma diferença de 0,2 m/s na velocidade de onda de pulso com erro tipo I de 5% e poder estatístico de 80%, foi de 245 indivíduos, com base nos valores de média obtidos em um estudo piloto. Do total de 856 participantes, a análise final foi feita com 771 (90,0%) que apresentaram medidas válidas de VOP-cf. O termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO II), bem como o termo de assentimento (ANEXO III) quando necessário, foram obtidos antes da

participação em conformidade com as normas do Comitê Institucional de Ética em Pesquisa (No. 30385014.8.0000.5060).

3.2. Antropometria

O peso corporal foi medido com o participante descalço, usando somente roupas íntimas, em uma balança eletrônica calibrada com precisão de 50g. A altura foi medida em um estadiômetro montado na parede com precisão de 0,1 cm. O IMC foi calculado como a razão entre o peso em quilos e a altura em metro elevada ao quadrado (kg/m^2)

A escala de Tanner foi usada para determinar a maturação sexual. As categorias de estágio puberal foram formadas levando em consideração os critérios validados para ambos os sexos (MARSHAL E TANNER, 1969; MARSHAL E TANNER, 1970). Os indivíduos foram classificados em pré-púberes, púberes ou pós-púberes, de acordo com o desenvolvimento auto-referido dos caracteres sexuais secundários em confronto com figuras padronizadas. A maturação sexual auto-referida foi previamente validada contra medidas séricas de marcadores hormonais (CHAVARRO et al., 2017).

3.3. Características demográficas

Dados demográficos e de estilo de vida (padrões nutricionais, atividade física e uso de medicamentos) foram coletados através de um questionário durante uma entrevista. A classificação de raça/cor foi autorreferida e revista por um único entrevistador. Para os pré-púberes (<10 anos), a impressão do entrevistador foi dominante em relação à raça/cor autorreferida pelo participante. Para os púberes e os pós-púberes, a informação autorreferida foi mantida no banco de dados. Pouca informação divergente foi observada em

qualquer estágio puberal. Os fenótipos associados à ascendência étnico-racial como cor de pele, características do cabelo e traços faciais, foram levados em consideração para classificar o indivíduo como branco, negro ou pardo.

3.4. Exames bioquímicos

A coleta de sangue foi obtida em jejum de 10-14 horas por punção venosa no antebraço. As amostras foram processadas no próprio local da coleta e enviada para um laboratório central (Laboratório Tommasi, Vitória, Brasil) para determinar as concentrações séricas de colesterol total (Col), HDL colesterol (HDL-C), glicose, creatinina e ácido úrico (AU). O LDL colesterol (LDL-C) foi calculado pela equação de Friedwald para aqueles participantes com triglicérides até 400 mg/dl. O não HDL colesterol (N-HDL-C) foi calculado subtraindo-se o colesterol total pelo HDL-C.

3.5. Medida da pressão arterial

A PA foi medida no braço esquerdo com o uso de um aparelho oscilométrico validado (Omrom 705CP, Intellisense, Japão) após um período de repouso de 5 minutos com o participante sentado na cadeira de medida. O tamanho do manguito foi escolhido após medida da circunferência do braço do participante, tomada no ponto médio entre o acrômio e o olécrano, de acordo com a recomendação do fabricante. Após o repouso, foram feitas três medidas com intervalo de 1 minuto entre elas. Quando observada variação de mais de 5 mmHg na PAS e/ou na PAD, uma quarta medida foi realizada. Para obtenção dos valores da PAS e PAD, a primeira medida foi descartada, e a média entre as duas medidas mais próximas dentro da variação de 5 mmHg foi calculada.

3.6. Análise da onda de pulso

A tonometria de aplanção da artéria radial foi obtida em todos os participantes por um único técnico treinado a fim de evitar a variabilidade inter-observador. O contorno da onda de pulso da artéria radial foi construído com o auxílio de um transdutor *strain gauge* de alta fidelidade (Millar Instruments, Houston, TX, USA) e do software SphygmoCor (ArtCor Medical, Sydney, Australia).

A forma da onda de pressão foi reconstruída através do uso de um algoritmo dedicado, que calcula uma onda média a partir da média agrupada de uma série de pulsos sucessivos (CHEN et al., 1997). Os índices derivados das ondas de pressão incidentes e refletidas foram obtidos após a calibração com a PAS e PAD medidas na artéria braquial com o participante na posição supina. A pressão braquial foi medida no braço direito com um aparelho oscilométrico previamente validado e com certificado de calibração emitido pelo fabricante (Omron 705CP, Intellisense, Japão).

O exame foi conduzido com o participante na posição supina após um repouso de 5 minutos na mesma posição. O tonômetro foi posicionado no ponto de pulsação mais evidente sobre a artéria radial direita, a fim de obter a onda de pressão radial. A acurácia e boa qualidade do registro foi aceita quando o índice do operador foi superior a 80%. Para os propósitos deste estudo, os índices relevantes da hemodinâmica central foram: pressão arterial sistólica central (PASc), pressão arterial diastólica central (PADc), pressão de pulso central (PPc), Aix (*Augmentation index*) corrigido para a frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto (Aix@75); tempo para a inflexão da onda de pressão (Tr); duração da ejeção do ventrículo esquerdo (DE). O Aix é a diferença entre o segundo pico sistólico e o primeiro pico sistólico expressa

como percentagem da PP. O contorno da onda pulso com alguns de seus componentes é mostrado na Figura 1.

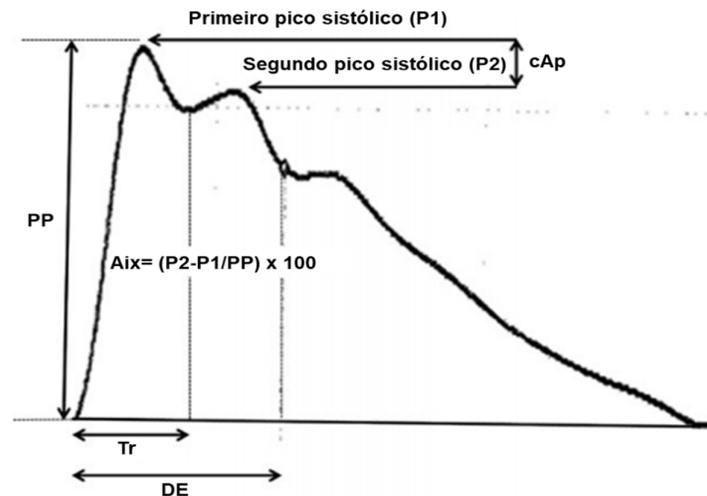


Figura 1- Registro da forma de onda de pulso aórtica de um voluntário adolescente de 17 anos. *Augmented pressure* (cAP) é definida como a diferença entre P2 e P1. *Augmentation index* (Aix) é definido como a diferença entre P2 e P1 dividido pela pressão de pulso (PP). Tr é o tempo para a inflexão da onda de pulso e DE é a duração da ejeção ventricular.

3.7. Velocidade da onda de pulso carotídeo femoral

A VOP-cf foi medida por um mesmo técnico com um aparelho não invasivo e validado (Complior, SP; Artech Medical, Pantin, França) conforme descrito previamente (SANTOS et al., 2011). Brevemente, o participante se manteve na posição supina por 5 minutos em uma sala com temperatura controlada (24°C - 26°C). Dois transdutores sensíveis à onda de pulso foram usados para detectar a pulsação simultaneamente na artéria carótida comum e na femoral comum no lado direito do corpo. O software dedicado mede o intervalo de tempo entre o início da onda de pressão na carótida e o início da

onda de pressão femoral (Figura 2), com o registro a 150 mm/s. Quinze medidas consecutivas da VOP-cf foram registradas pelo software e 10 desses registros com os valores mais próximos foram considerados para produzir o valor da VOP-cf em cada indivíduo.

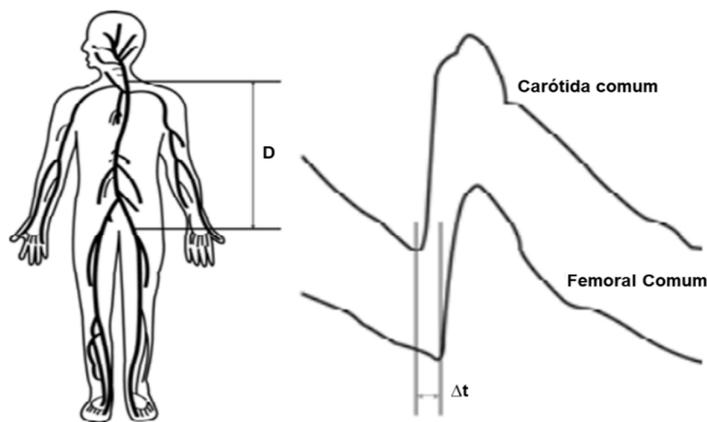


Figura 2- A velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral é calculada como a razão entre a distância da fúrcula à artéria femoral (D) e o intervalo de tempo (Δt) entre o início do pulso carotídeo e o início do pulso femoral. Adaptado de Rhee, Lee e Park (2008).

3.8. Análise estatística

A normalidade dos dados foi testada com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Sendo a normalidade confirmada, os dados foram expressos como média \pm desvio padrão ou erro padrão da média quando apropriado.

Para comparar as principais características dos grupos foi utilizado o teste t de Student não pareado. Para a comparação entre os grupos na hemodinâmica periférica e central dentro de cada estágio de desenvolvimento puberal, também foi usado o teste t de Student não pareado.

A regressão linear múltipla hierárquica foi utilizada para identificar os preditores da VOP-cf e determinar qual a porção da variação na VOP-cf pode ser explicada pela variação de cada preditor individualmente.

Para testar a associação linear entre a VOP-cf e a raça/cor entre cada estágio puberal com ajuste para variáveis de confusão, foi usado o Modelo Linear Generalizado.

Todos os procedimentos estatísticos foram executados com o pacote estatístico SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). A significância estatística foi fixada em $P < 0,05$.

4.0. RESULTADOS

Na amostra com dados de VOP-cf validados, havia 211 participantes negros. Tendo em vista que este número era relativamente pequeno para se fazer as análises por sexo, a primeira etapa consistiu em verificar se haveria diferenças de VOP-cf por sexo. Os dados mostraram que a VOP-cf foi similar entre meninos e meninas, respectivamente no grupo designado como negros ($5,8 \pm 0,8$ vs $5,8 \pm 0,9$ m/s, $P = 0,959$), assim como no grupo designado como não negros ($5,5 \pm 0,6$ vs $5,6 \pm 0,8$ m/s, $P = 0,091$). Assim, todas as análises subsequentes foram realizadas sem a estratificação pelo sexo.

As características clínicas gerais dos dois grupos (negros e não negros) são apresentadas na Tabela 1. Como pode ser observado, a idade foi similar entre os grupos de raça/cor. Também, as características antropométricas, bem como a hemodinâmica periférica e o perfil bioquímico do sangue não foram diferentes entre os grupos de raça/cor. A única variável que diferiu entre os dois grupos, além do HDL-c, foi a VOP-cf que apresentou valores significativamente mais

altos ($P < 0,001$) em negros do que em não negros ($5,8 \pm 0,8$ m/s vs $5,6 \pm 0,7$ m/s, respectivamente).

A fim de se detectar a fase do ciclo vital em que a diferença na VOP-cf entre grupos se tornou evidente, e se haveria diferenças na antropometria e na PA que pudessem justificar essa diferença, foi feita a estratificação dos grupos de raça/cor por estágio puberal. Na Tabela 2 são exibidas as variáveis antropométricas e a hemodinâmica periférica, visando à comparação entre os grupos em cada estágio puberal. Não se detectou nenhuma diferença significativa na hemodinâmica periférica que pudesse justificar a diferença na VOP-cf entre negros e não negros.

Tabela 1- Características da amostra de acordo com a raça/cor.

	Todos	Negros	Não negros	
N	771	211	560	P
Idade (anos)	11,3 ± 2,7	12,0 ± 2,8	11,7 ± 2,7	0,228
Peso (Kg)	44,1 ± 15,1	45,7 ± 16,1	43,8 ± 14,8	0,123
Altura (cm)	149,5 ± 15,4	150,5 ± 15,6	149,4 ± 15,3	0,322
IMC (Kg/m ²)	19,2 ± 3,9	19,6 ± 4,1	19,1 ± 3,8	0,169
PAS (mmHg)	104 ± 9	104 ± 9	104 ± 9	0,813
PAD (mmHg)	62 ± 6	62 ± 6	62 ± 7	0,975
PP (mmHg)	42 ± 7	42 ± 7	42 ± 7	0,494
PAM (mmHg)	76 ± 7	76 ± 7	76 ± 7	0,899
FC (bpm)	74 ± 11	73 ± 11	74 ± 11	0,130
VOP-cf (m/s)	5,6 ± 0,8	5,8 ± 0,8	5,6 ± 0,7	<0,001
Col (mg/dl)	143,8 ± 27,9	142,6 ± 27,1	143,5 ± 28,3	0,628
LDL-C (mg/dl)	78,4 ± 24,6	78,1 ± 23,3	78,0 ± 25,1	0,984
HDL-C (mg/dl)	47,5 ± 9,5	46,2 ± 9,2	47,8 ± 9,6	0,047
N-HDL-C (mg/dl)	96,3 ± 25,8	96,4 ± 24,7	95,8 ± 26,3	0,837
Glicose (mg/dl)	84,9 ± 12,2	84,8 ± 11,1	85,1 ± 12,8	0,597
AU (mg/dl)	4,0 ± 1,2	4,1 ± 1,4	4,0 ± 1,1	0,934
Creatinina (mg/dl)	0,57 ± 0,16	0,57 ± 0,17	0,57 ± 0,16	0,831

Valores expressos como média ± desvio padrão. IMC índice de massa corporal, PAS pressão arterial sistólica, PAD pressão arterial diastólica, PP pressão de pulso, PAM pressão arterial media, FC frequência cardíaca, VOP-cf velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral, Col colesterol total, LDL-C colesterol lipoproteína de baixa densidade; HDL-C colesterol lipoproteína de alta densidade, N-HDL-C colesterol não HDL, AU ácido úrico. Diferença significativa fixada em P< 0,05.

Tabela 2- Características demográficas e hemodinâmica periférica por estágio de desenvolvimento puberal e raça/cor.

	Pré-púberes		Púberes		Pós-púberes	
	Negros	Não negros	Negros	Não negros	Negros	Não negros
N	50	100	138	364	23	54
Idade (anos)	8,3 ± 1,7	8,5 ± 1,5	12,3 ± 2,0	12,0 ± 2,1	14,3 ± 1,7	14,6 ± 1,6
Peso (Kg)	30,2 ± 9,5	31,2 ± 10,0	49,5 ± 13,7 [#]	46,9 ± 12,4	61,5 ± 13,5	59,6 ± 13,6
Altura (cm)	132,5 ± 10,7	132,9 ± 9,8	155,5 ± 11,2	154,3 ± 11,7	165,4 ± 9,8	164,5 ± 8,9
IMC (Kg/m ²)	16,9 ± 3,0	17,4 ± 3,3	20,2 ± 3,8 [#]	19,4 ± 3,5	22,5 ± 4,6	21,9 ± 4,4
PAS (mmHg)	100 ± 7	101 ± 8	105 ± 9	105 ± 9	110 ± 10	109 ± 9
PAD (mmHg)	61 ± 6	61 ± 6	63 ± 6	62 ± 7	64 ± 6	64 ± 6
PP (mmHg)	39 ± 6	40 ± 6	42 ± 7	43 ± 7	45 ± 8	45 ± 8
PAM (mmHg)	74 ± 6	74 ± 6	77 ± 6	76 ± 7	79 ± 6	79 ± 7
FC (bpm)	80 ± 13	78 ± 12	71 ± 10	73 ± 10	69 ± 9	69 ± 11

Valores expressos como média ± desvio padrão. IMC índice de massa corporal, PAS pressão arterial sistólica, PAD pressão arterial diastólica, PP pressão de pulso, PAM pressão arterial média, FC frequência cardíaca. # Diferença significativa entre negros e não negros, P < 0,05.

Posteriormente, a hemodinâmica central foi comparada entre os grupos, dentro de cada categoria de estágio puberal (Tabela 3). Interessantemente, não foram detectadas diferenças na PAsc, PADc e PPc, entre negros e não negros em nenhum dos estágio puberais. Também, o Aix@75, a DE e o Tr, não foram diferentes entre os grupos. Entretanto, a VOP-cf foi similar apenas nos pré-púberes, sendo maior em negros do que em não negros nos púberes e pós-púberes. Importante ressaltar que a diferença que é inexistente nos pré-púberes, foi de 0,3 m/s nos púberes e de 0,5 m/s nos púberes. Os dados, portanto, confirmam que a diferença entre os grupos de raça/cor aparece na puberdade e se acentuam à medida que os indivíduos evoluem para a vida adulta.

Tabela 3- Hemodinâmica central de acordo com a raça/cor estratificada por estágio puberal.

	Pré-púberes		Púberes		Pós-púberes	
	Negros	Não negros	Negros	Não negros	Negros	Não negros
N	50	100	138	364	23	54
PASc (mmHg)	91 ± 7	91 ± 8	96 ± 7	96 ± 8	98 ± 10	99 ± 9
PADc (mmHg)	63 ± 7	63 ± 6	66 ± 7	66 ± 7	66 ± 8	67 ± 7
PPc (mmHg)	28 ± 5	27 ± 5	31 ± 6	30 ± 6	32 ± 6	32 ± 6
VOP-cf (m/s)	5,4 ± 0,7	5,4 ± 0,7	5,9 ± 0,8 [#]	5,6 ± 0,7	6,2 ± 1,0 [#]	5,7 ± 0,7
Aix@75 (%)	8,1 ± 10,4	9,2 ± 9,7	-1,8 ± 11,5	-2,2 ± 11,5	-8,0 ± 10,1	-8,0 ± 10,2
DE (ms)	302 ± 24	302 ± 25	318 ± 28	317 ± 29	330 ± 16	322 ± 37
Tr (ms)	132 ± 18	131 ± 12	143 ± 16	144 ± 19	148 ± 14	149 ± 24

Dados expressos como média ± desvio padrão. PASc pressão arterial sistólica central, PADc pressão arterial sistólica central, PPc pressão de pulso central, VOP-cf velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral, Aix@75 índice de aumento corrigido para 75 batimentos por minuto, DE duração da ejeção do ventrículo esquerdo, Tr tempo de tráfego da onda refletida. # Diferença significativa entre negros e não negros, P < 0,05.

A Figura 3 mostra a comparação da VOP-cf entre negros e não negros em cada estágio puberal com ajuste para as variáveis de confusão, PAM, IMC, idade, FC e sexo. Conforme evidenciado, mesmo após o ajuste multivariado, a VOP-cf foi maior em negros do que em não negros nos púberes ($5,9 \pm 0,06$ vs $5,6 \pm 0,04$ m/s, $P= 0,003$) e nos pós-púberes ($6,2 \pm 0,16$ vs $5,7 \pm 0,11$ m/s, $P= 0,018$).

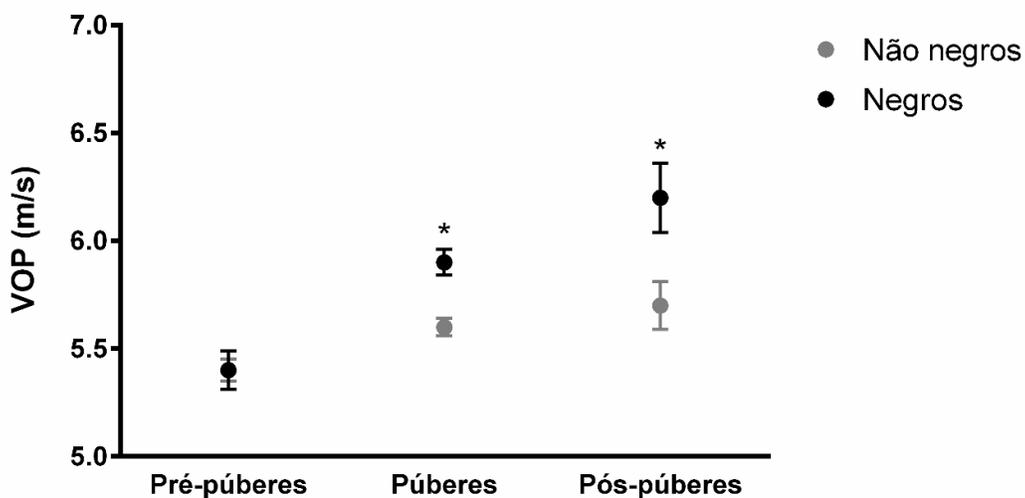


Figura 3- Diferença na VOP-cf entre os grupos de raça/cor negros e não negros, estratificado por estágio puberal. * Diferença após ajuste multivariado ($P < 0,05$).

Para saber quais variáveis seriam os melhores preditores independentes da VOP-cf, uma regressão múltipla foi usada dispendo as variáveis uma a uma em ordem hierárquica tendo como critério a plausibilidade biológica. Assim, a ordem de entrada das variáveis foi a que se segue: Idade, PAM, raça/cor (Negros=1), FC, IMC e sexo (Masculino=1) (Tabela 4).

Tabela 4- Coeficientes de regressão dos preditores independentes da VOP-cf.

	VOP-cf			
	B	CI 95%	R ²	P
Constante	2.860	-	-	-
Idade	0,044	0,007 – 0,081	0,105	0,000
PAM	0,012	0,005 – 0,018	0,040	0,000
Raça/cor (Negro)	0,212	0,101 – 0,323	0,014	0,001
IMC	NS	-	0,002	0,180
FC	NS	-	0,001	0,440
Sexo (masculino)	NS	-	0,003	0,095

Coeficiente β , variação na variável dependente (VOP-cf) para cada variação unitária no preditor independente, NS variação não significativa. R², alteração percentual no poder preditivo do modelo ao se acrescentar a variável independente. Valor P, alteração significativa no poder preditivo do modelo. PAM pressão arterial média, IMC índice de massa corporal.

No total, as variáveis que entraram no modelo como predictoras independentes da VOP-cf explicaram juntas 15,9% de sua variação. A idade foi o principal preditor da VOP-cf explicando 10,5% de sua variação. A PAM explicou 4,0%, enquanto ser de raça/cor negra, 1,4 % da variação total da VOP-cf. Ainda, o coeficiente angular da regressão indicou que “ser negro” representa ter uma VOP-cf de 0,1 e 0,3 m/s maior do que a de um indivíduo de mesmas características, porém não negro. É importante ressaltar que essas diferenças aparecem num tempo de vida relativamente curto (início e fim da puberdade). Considerando o papel predominante da idade na VOP-cf pode-se supor ampliação destas diferenças ao longo do tempo.

5.0. DISCUSSÃO

O principal dado deste estudo foi a verificação de que a VOP-cf em crianças e adolescentes negros foi maior do que em não negros, mesmo após ajustes para um conjunto amplo de confundidores, como a PAM, IMC, FC e sexo. Mais importante ainda é que esta diferença passou a ser detectável na adolescência e, aparentemente, tende a se ampliar à medida que a puberdade avança em direção à vida adulta. É importante mencionar que tanto as variáveis demográficas quanto a hemodinâmica periférica e central foram idênticas entre os grupos de raça/cor.

Diferenças na prevalência e morbidade das doenças cardiovasculares atribuídas a raça tem sido reportadas em vários estudos nas últimas décadas (BURT et al., 1995; SYTKOWSKI et al., 1996). Já foi amplamente demonstrado que a prevalência e mortalidade de AVC, doença cardíaca hipertensiva e doença renal, são mais altas em indivíduos negros do que brancos (BURT et al., 1995; SYTKOWSKI et al., 1996; FERREIRA et al., 1999). Adicionalmente, estudos mostraram que indivíduos com ascendência africana têm maior incidência e prevalência de hipertensão e lesão de órgão-alvo do que caucasianos (CORNONI-HUNTLEY et al., 1989; BURT et al., 1995).

Sobre a rigidez arterial, vários estudos mostraram que indivíduos negros adultos apresentam maiores valores de VOP do que branco (CHATURVEDI et al., 2004; HEFFERNAN et al., 2008; SANTOS et al., 2011). Por outro lado, nem todos os estudos reproduziram esse achado (THURSTON e MATTHEWS, 2009) e aparentemente essas discrepâncias devem-se a diferentes ajustes por covariáveis realizadas em diferentes estudos (BALDO et al., 2018). Deve ser

percebido que a maioria dos estudos que mostraram associação entre a raça/cor e fenótipos de rigidez arterial foram conduzidos em populações adultas. Neste estudo, foi mostrado que a VOP-cf foi maior em negros do que em não negros à partir do início da puberdade. Até aqui, este é o primeiro estudo realizado em uma população sul-americana a demonstrar diferenças raciais na complacência arterial de grandes artérias em idade precoce. Corroborando nossos achados, Lefferts et al. (2017), estudando 108 crianças de Syracuse, EUA, (54 negros e 54 brancos de ambos os sexos), mostraram que as crianças negras tinham VOP-cf significativamente maior do que das crianças brancas, o que se manteve após o ajuste para a idade, sexo, IMC, PAS, altura e *status* socioeconômico. No presente estudo, a associação entre a VOP-cf e a raça/cor foi ajustada pela PAM, IMC, idade, FC e sexo. Em nosso caso o ajuste pelo *status* socioeconômico não pareceu ser necessário tendo em vista que a totalidade dos participantes do estudo são provenientes de um projeto social que atende crianças e adolescentes matriculadas em escolas públicas e que se encontram com algum grau de risco social, ou por serem pobres ou por estarem sem a proteção familiar adequada. Neste último caso, a moradia ocorre em “lares sociais”. Portanto, todos os participantes deste estudo se inserem em *status* socioeconômico baixo, sendo muito pouco provável que os maiores valores de VOP-cf encontrados em negros decorra de fatores ligados à pobreza como frequentemente admitido em trabalhos realizados em adultos (DIN-DZIETHAM et al., 2004).

Neste estudo foi mostrado que a raça/cor, juntamente com a idade e a PAM esteve entre os preditores independentes na VOP-cf. Como exemplo, ter o fenótipo raça/cor negra na faixa etária estudada implica possuir uma VOP-cf

em média 0,2 m/s maior do que não ter o fenótipo. Estudando 1008 indivíduos saudáveis de 6 a 20 anos de idade, Reusz et al. (2010) mostraram que a idade, altura e PAS foram os principais preditores da VOP-cf. Entretanto, não foi objetivo do estudo testar a raça/cor como preditor. Por outro lado, corroborando em parte nossos achados, Savant et al. (2017) mostraram que a raça/cor negra foi associada a 0,45 m/s maior VOP-cf em crianças com doença renal crônica precoce. Entretanto, de nosso conhecimento, o presente estudo foi o primeiro a observar maior VOP-cf em crianças e adolescentes saudáveis, e a estabelecer o momento em que essa diferença emerge.

De maneira interessante, o Aix@75, que é um indicador da rigidez arterial em adultos, não foi diferente entre os grupos de raça/cor em nenhum dos estágios puberais. Recentemente, nosso grupo demonstrou que o principal determinante da variação no Aix@75 é a altura (ZANIQUELI et al., 2018). Nesse estudo foi mostrado que o aumento de 1cm na altura, desloca o Aix@75 para 0,5 desvio padrão à esquerda da média. Também ficou evidente que a VOP-cf, a FC, a duração da ejeção e o tempo da onda refletida, são preditores independentes do Aix@75. Portanto, pela grande influência da altura, e pelo fato de altura variar durante o crescimento, nossos dados indicam que o Aix@75 tem utilidade duvidosa como um índice de rigidez arterial em crianças e adolescentes, ao contrário do que tem sido considerado em adultos onde a altura é parâmetro estável.

Os mecanismos que explicariam o maior valor da rigidez arterial em negros estão além do escopo deste trabalho. Todavia, diferenças funcionais e nas propriedades estruturais dos grandes vasos tem sido propostos. Meyer et al. (1965) em um importante estudo *post mortem*, mostraram que indivíduos

negros possuíam maiores concentrações de colágeno do que os brancos. Sobre a função vascular, foi observada uma menor resposta vasodilatadora ao nitroprussiato de sódio e metacolina em homens negros do que em brancos, mesmo em indivíduos saudáveis (STEIN et al., 1997). Ainda, voluntários negros apresentaram menor resposta de fluxo sanguíneo no antebraço após a infusão de isoproterenol (LANG et al., 1995) e menor concentração sérica de L-arginina (GLYN et al., 2012) do que brancos, o que sugere uma pior resposta vasodilatadora em indivíduos negros.

Thurston e Matthews (2009) mostraram que adolescentes afro-americanos tinham maior espessura da camada íntima-média carotídea do que seus pares brancos. Corroborando esses resultados, Lefferts et al. (2017) mostraram recentemente que crianças (\approx 10 anos) afro-americanas tinham maior espessura da íntima-média associado a maior VOP. Também, semelhante a nossos resultados, Lefferts e seus colaboradores não observaram diferenças na PAS braquial e nem na PAS carotídea, após ajuste para a altura.

A impedância característica na aorta proximal também tem sido apontada como um candidato para explicar a diferença entre alguns grupos de indivíduos de ascendência africana e ascendência européia. A fundamentação para essa ideia é de que a impedância característica é associada à VOP, mas apresenta alta sensibilidade à área do lúmen do vaso, sendo que uma redução na área do lúmen provoca aumento na impedância característica. No estudo de Goel et al. (2016) foi mostrado que negros tinham maior impedância característica medida no arco aórtico, bem como menor área do lúmen ajustada pelo IMC do que brancos. Entretanto, embora essa seja uma

explicação razoável para as diferenças raciais na rigidez arterial em adultos, esses resultados não devem ser extrapolados para crianças.

Independente da origem das diferenças, é importante ressaltar que a rigidez dos grandes vasos arteriais tem sido considerada preditor importante para hipertensão arterial e outras doenças cardiovasculares e renais. Assim, quando tomados em conjunto, os estudos indicam que o maior risco cardiovascular observado em negros adultos parece ter início precoce. Vale mencionar que em um estudo prévio realizado em adultos (25 a 64 anos) moradores da mesma cidade de origem das crianças e adolescentes que estudamos, a VOP-cf foi maior em negros do que em caucasianos (SANTOS et al., 2011). Portanto, temos fortes razões para acreditar que encontramos um marco para a fase de desenvolvimento em que a diferença na estrutura das grandes artérias se torna evidente.

Apesar da consistência de nossos achados, este estudo possui algumas limitações. Primeiro, todos os voluntários pertenciam a um único projeto social e, portanto, os participantes não representam as características da população como um todo. Assim, os resultados não devem ser extrapolados à população geral dentro da faixa etária estudada. Segundo, o estudo é uma análise transversal. Portanto, não seria prudente estabelecer uma relação causal entre a raça/cor e a VOP-cf. Terceiro, não foram utilizados marcadores genéticos para a classificação de raça/cor. Quarto, não foram dosados hormônios sexuais para a classificação dos estágios puberais. Para isso foi adotado o estagiamento de Tanner, que define o estágio puberal através do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários. Por último, as variáveis da hemodinâmica central foram estimadas pelo uso de uma função de

transferência validada em adultos. Um estudo recente de validação cruzada mostrou que o uso da função de transferência de adultos em crianças e adolescentes pode subestimar o valor da pressão central e superestimar o Aix (CAI et al., 2017). Contudo, apesar da limitação em relação aos valores absolutos, o viés de medida não deve se distribuir diferentemente entre os grupos de raça/cor, e, portanto, não prejudica a comparação entre grupos.

Em resumo, neste estudo a VOP-cf foi maior em indivíduos negros do que não negros à partir da puberdade, mesmo na ausência de diferenças na pressão sanguínea. Estes achados sugerem que a maior rigidez aórtica em negros, pode preceder o aumento da PAS, contribuindo para o risco cardiovascular desproporcional entre negros e brancos na vida adulta.

6.0. REFERÊNCIAS

Salomon JA, Wang H, Freeman MK, Vos T, Flaxman AD, Lopez AD, Murray CJ. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. *Lancet*, 380: 2144-62, 2012.

Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, Gu Q. Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2012. *NCHS Data Brief*, 133:1-8, 2013.

Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, Tikhonoff V, Seidlerová J, Richart T, Jin Y, Olszanecka A, Malyutina S, Casiglia E, Filipovský J, Kawecka-Jaszcz K, Nikitin Y, Staessen JA; European Project on Genes in Hypertension (EPOGH) Investigators. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA* 305: 1777-85, 2011.

Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S, Cifkova R, Coca A, Mancia G. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J* 32: 1424-31, 2011.

Brands MW. Chronic blood pressure control. *Compr Physiol* 4:2481-94, 2012.

de Oliveira CM, Pereira AC, de Andrade M, Soler JM, Krieger JE. Heritability of cardiovascular risk factors in a Brazilian population: Baependi Heart Study. *BMC Med Genet*, 9:32, 2008.

Ehret GB. Genome-wide association studies: contribution of genomics to understanding blood pressure and essential hypertension. *Curr Hypertens Rep* 12:17-25, 2010.

Padmanabhan S1, Newton-Cheh C, Dominiczak AF. Genetic basis of blood pressure and hypertension. *Trends Genet*, 28(8):397-408, 2012.

Pereira AC, Mota GF, Cunha RS, Herbenhoff FL, Mill JG, Krieger JE. Angiotensinogen 235T allele "dosage" is associated with blood pressure phenotypes. *Hypertension* 41: 25-30, 2003.

Meyerfreund D, Goncalves C, Cunha R, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG. Age-dependent increase in blood pressure in two different Native American communities in Brazil. *J Hypertension* 27: 1753-60, 2009.

Chaturvedi N. Ethnic differences in cardiovascular diseases. *Heart*, 89:681-6, 2003.

Mill JG, Ferreira AVL, Herkenhoff FL, Cunha RS, Molina MCB, Silva IO. Epidemiologia da hipertensão arterial na cidade de Vitória. *Hipertensão*, 7:109-16, 2004.

Angelo LC, Vieira ML, Rodrigues SL, Morelato RL, Pereira AC, Mill JG, Krieger JE. Echocardiographic reference values in a sample of asymptomatic adult Brazilian population. *Arq Bras Cardiol*, 89:168-73, 2007.

Rodrigues SL, Baldo MP, Sá Cunha R, Angelo LC, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG. Anthropometric measures of increased central and overall adiposity in association with echocardiographic left ventricular hypertrophy. *Hypertension Res*, 33: 83-87, 2010.

Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina Mdel C, Mota EL, Passos VM, Schmidt MI, Szklo M. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*, 175:315-24, 2012.

Rezende DF, Scarpelli RA, de Souza GF, da Costa JO, Scarpelli AM, Scarpelli PA, de Carvalho GB, D'Agostini HM, Pedrosa JC. Prevalence of systemic hypertension in students aged 7 to 14 years in the municipality of Barbacena, in the State of Minas Gerais, in 1999. *Arq Bras Cardiol*, 81(4):381-6, 375-80, 2003.

Cruickshank JK, Mzayek F, Liu L, Kieltyka L, Sherwin R, Webber LS, Srinivasan SR, Berenson GS. Origins of the "black/white" difference in blood pressure: roles of birth weight, postnatal growth, early blood pressure, and adolescent body size: The Bogalusa heart study. *Circulation*, 111:1932-7, 2005.

Richardson LJ, Hussey JM, Strutz KL. Origins of disparities in cardiovascular disease: birth weight, body mass index, and young adult systolic blood pressure in the national longitudinal study of adolescent health. *Am J Epidemiol*, 21: 598-607, 2011.

Harding S, Whitrow M, Lenguerrand E, Maynard M, Teyhan A, Cruickshank JK, Der G. Emergence of ethnic differences in blood pressure in adolescence: the determinants of adolescent social well-being and health study. *Hypertension*, 55: 1063-69, 2010.

Sichieri R, Oliveira MC, Pereira RA. High prevalence of hypertension among Black and mulatto women in a Brazilian survey. *Ethn Dis* 11: 412-8, 2001.

Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension: large and small artery alterations. *Circ Res*, 116:1007-1021, 2015.

McEnery CM, Spratt M, Munnery M, Yarnell J, Lowe GD, Rumley A, Gallacher J, Ben-Shlomo Y, Cockcroft JR, Wilkinson IB. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly Prospective Study. *Hypertension*, 56:36-43, 2010.

Cecelja M, Jiang B, SpectoTD, Chowienczyk P. Progression of central pulse pressure over 1 decade of aging and its reversal by nitroglycerin: A twin study. *JACC*, 59 (5):475-83, 2012.

O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens*, 15:426-44, 2002.

Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*, 107:2864-69, 2003.

Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, Heiss G. Arterial stiffness and the development of hypertension: The ARIC Study. *Hypertension*, 34:201-206, 1999.

Dernellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension*, 45:426-431, 2005.

Stewart AD, Jiang B, Millasseau SC, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Acute reduction of blood pressure by nitroglycerin does not normalize large artery stiffness in essential hypertension. *Hypertension*. 48:404-10, 2006.

Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ, Vasani RS, Mitchell GF. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*, 308(9): 875-81, 2012.

Koivisto T, Lyytikäinen L, Aatola H, Luukkaala T, Juonala M, Viikari J, Lehtimäki T, Raitakari OT, Kähönen M, Hutri-Kähönen N. Pulse wave velocity predicts the progression of blood pressure and development of hypertension in young adults. *Hypertension*, 71:451-56, 2018.

AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, Canepa M, Wright J, Elango P, Scuteri A, Najjar SS, Ferrucci L, Lakatta EG. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*, 62:934-41, 2013.

Salaymeh KJ, Banerjee A. Evaluation of arterial stiffness in children with Williams syndrome: Does it play a role in evolving hypertension? *Am Heart J* 142:549-55, 2001.

Muela HCS, Costa-Hong VA, Yassuda MS, Machado MF, Nogueira Rde C, Moraes NC, Memória CM, Macedo TA, Bor-Seng-Shu E, Massaro AR, Nitrini R, Bortolotto LA. Impact of hypertension severity on arterial stiffness, cerebral vasoreactivity, and cognitive performance. *Dement Neuropsychol*, 11(4):389-97, 2017.

Scuteri A. A longitudinal perspective on the conundrum of central arterial stiffness, blood pressure and aging. *Hypertension*, 64(6): 1219-27, 2014.

Berry CL, Looker T, Germain J. Nucleic acid and scleroprotein content of the developing human aorta. *J Pathol*, 108(4):265-74, 1972.

Powell JT, Vine N, Crossman M. On the accumulation of D-aspartate in elastin and other proteins of the ageing aorta. *Atherosclerosis*, 91:201-208, 1992.

Schack-Nielsen L, Mølgaard C, Larsen D, Martyn C, Michaelsen KF. Arterial stiffness in 10-year-old children: current and early determinants. *Brit J Nutr*, 94:1004-11, 2005.

Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*, 358(9291):1400-4, 2001.

Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Salvatore V, De Marco D, Mayer MC, De Michele M, Russo V. Preclinical changes in the mechanical properties of abdominal aorta in obese children. *Metabolism*, 53 (9):1243-46, 2004.

Lurbe E, Torro I, Garcia-Vicent C, Alvarez J, Fernández-Fornos JA, Redon J. Blood pressure and obesity exert independent influences on pulse wave velocity in youth. *Hypertension*, 60:550-55, 2012.

Garcia-Espinosa V, Bia D, Castro J, Zinoveev A, Marin M, Giachetto G, Chiesa P, Zócalo Y. Peripheral and central aortic pressure, wave-derived reflection parameters, local and regional arterial stiffness and structural parameters in

children and adolescents: impact of body mass index variations. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 25(3):267-80, 2018.

Sarkola T, Manhiot C, Slorach C, Bradley TJ, Hui W, Mertens L, Redington A, Jaeggi E. Evolution of the arterial structure and function from infancy to adolescence is related to anthropometric and blood pressure changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 32:2516-24, 2012.

Virkola K, Pesonen E, Kerblom HK, Siimes MA. Cholesterol and carotid artery wall in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a controlled study by ultrasound. *Acta Paediatr*, 86:1203-7, 1997.

Leeson CPM, Whincup PH, Cook DG, Mullen MJ, Donald AE, Seymour CA, Deanfield JE. *Circulation*, 101:1533-38, 2000.

Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, Iudicello R, Camarda N, Imbalzano E, Alibrandi A, Saitta C, Carerj S, Arrigo T, Saitta A. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest*, 40(3): 250-57, 2010.

McEleavy OD, McCallum RW, Petrie JR, Small M, Connell JMC, Sattar N, Cleland SJ. Higher carotid-radial pulse wave velocity in healthy offspring of patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 21:262-66, 2004.

McCloskey K, Sun C, Pezic A, Cochrane J, Morley R, Vuillermin P, Burgner D, Dwyer T, Ponsonby AL. The effect of known cardiovascular risk factors on carotid-femoral pulse wave velocity in school-aged children: a population based twin study. *J Dev Orig Health Dis*, 5(4):307-13, 2014.

Correia-Costa A, Correia-Costa L, Afonso AC, Schaefer F, Guerra A, Moura C, Mota C, Barros H, Areias JC, Azevedo A. Determinants of carotid-femoral pulse wave velocity in prepubertal children. *Int J Cardiol*, 218:37-42, 2016.

Mitchell GF, Moyé LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, Flaker GC, Pfeffer MA. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. Survival and Ventricular Enlargement. *Circulation*. 96(12):4254-60, 1997.

Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*, 99(18):2434-9, 1999.

Feistritz HJ, Klug G, Reinstadler SJ, Reindl M, Niess L, Nalbach T, Kremser C, Mayr A, Metzler B. Prognostic value of aortic stiffness in patients after ST-elevation myocardial infarction. *J Am Heart Assoc*, 6(9): e005590, 2017.

Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*, 99(18):2434-9, 1999.

Chu C, Dai Y, Mu J, Yang R, Wang M, Yang J, Ren Y, Xie B, Dong Z, Yang F, Wang D, Yan D, Guo T, Wang Y. Associations of risk factors in childhood with arterial stiffness 26 years later: The Hanzhong adolescent hypertension cohort. *J Hypertens*, 35 (Suppl 1):S10-S15, 2017.

Bhuiyan AR, Srinivasan SR, Chen W, Paul TK, Berenson GS. Correlates of vascular structure and function measures in asymptomatic young adults: The Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*, 189:1-7, 2006.

Santos PCJ, Alvim RO, Ferreira NE, Sá Cunha R, Krieger JE, Mill JG, Pereira AC. Ethnicity and arterial stiffness in Brazil. *Am J Hypertens*, 24(3):278-84, 2011.

Birru MS, Matthews KA, Thurston RC, Brooks MM, Ibrahim S, Barinas-Mitchell E, Janssen I, Sutton-Tyrrell K. African American ethnicity and cardiovascular risk factors are related to aortic pulse wave velocity progression. *Am J Hypertens*, 24(7): 809-15, 2011.

Collins RT, Somes GW, Alpert BS. Differences in arterial compliance among normotensive adolescent groups: Collins arterial compliance in adolescents. *Pediatr Cardiol*, 29:929-34, 2008.

Li S, Chen W, Yun M, Fernandez C, Krousel-Wood T, Webber L, Srinivasan SR, Berenson GS. Sex and Race (Black-White) Differences in the relationship of childhood risk factors to adulthood arterial stiffness: The Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci*, 348(2):101-07, 2014.

Heffernan KS, Jae SY, Wilund KR, Woods JA, Fernhall B. Racial differences in central blood pressure and vascular function in young men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 295: H2380-H2387, 2008.

Morris AA, Patel RS, Binongo JNG, Poole J, al Mheid I, Ahmed Y, Stoyanova N, Vaccarino V, Din-Dzietham R, Gibbons GH, Quyyumi A. Racial differences in

arterial stiffness and microcirculatory function between black and white americans. *J Am Heart Assoc*, 2:e002154, 2013.

Goel A, Maroules CD, Mitchell GF, Peshock R, Ayers C, McColl R, Vongpatanasin W, King KS. Ethnic difference in proximal aortic stiffness: an observation from the Dallas Heart Study. *JACC Cardiovasc Imaging*, 10(1):54-61, 2017.

Savant JD, Betoco A, Meyers KEC, Mitsnefes M, Flynn JT, Townsend RR, et al. Vascular stiffness in children with chronic kidney disease. *Hypertension*, 69:863-69, 2017.

Mokwatsi GG, Schutte AIE, Kruger R. Ethnic differences regarding arterial stiffness of 6-8-year-old black and white boys. *J Hypertens*, 35:960-67, 2017.

Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MADH, Asmar R, Reneman RS, Hoeks APG, Breteler MMB, Witteman JCM. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam Study. *Circulation*, 113:657-63, 2006.

Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 55:1318-27, 2010.

Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 27:2588-05, 2006.

Zhang Y, Agnoletti D, Xu Y, Wang JG, Blacher J, Safar ME. Carotid-femoral pulse wave velocity in the elderly. *J Hypertens*, 32:1572-76, 2014.

Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens*, 15:1101-08, 2002.

Sakuragi S, Abhayaratna WP. Arterial stiffness: methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol*, 138:112-18, 2010.

de Oliveira Alvim R, Santos PC, Musso MM, de Sa Cunha R, Krieger JE, Mill JG, et al. Impact of diabetes mellitus on arterial stiffness in a representative sample of an urban Brazilian population. *Diabetol Metab Syndr*, 5:45, 2013.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*, 44:291-303, 1969.

Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*, 45:13-23, 1970.

Chavarro JE, Watkins DJ, Afeiche MC, Zhang Z, Sánchez BN, Cantonwine D, Mercado-García A, Blank-Goldenberg C, Meeker JD, Téllez-Rojo MM, Peterson KE. Validity of self-assessed sexual maturation against physician assessments and hormone levels. *J Pediatr*, 186:172-78, 2017.

Chen CH, Nevo E, Fetics B, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation*, 95:1827-36, 1997.

Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension*, 26:60-9, 1995.

Sytkowski PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. *Circulation*, 93:697-703, 1996.

Ferreira AVL, Viana MC, Mill JG, Asmar RG, Sá Cunha R. Racial differences in aortic stiffness in normotensive and hypertensive adults. *J Hypertens*, 17:631-37, 1999.

Cornoni-Huntley J, LaCroix AZ, Havlik RJ. Race and sex differentials in the impact of hypertension in the United States. The National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med*, 149:780-88, 1989.

Thurston RC, Matthews KA. Racial and socioeconomic disparities in arterial stiffness and intima media thickness among adolescents. *Soc Sci Med*, 68:807-13, 2009.

Baldo MP, Sá Cunha R, Molina MDCB, Chór D, Griep RH, Duncan BB, Schmidt MI, Ribeiro ALP, Barreto SM, Lotufo PA, Bensenor IM, Pereira AC, Mill JG. Carotid-femoral pulse wave velocity in a healthy adult sample: The ELSA-Brasil study. *Int J Cardiol*, 15(251):90-95, 2018.

Lefferts WK, Augustine JA, Spartano NL, Atallah-Yunes NH, Heffernan KS, Gump BB. Racial differences in aortic stiffness in children. *J Pediatr*, 180:62-7, 2017.

Din-Dzietham R, Couper D, Evans G, Arnett DK, Jones DW. Arterial stiffness is greater in African Americans than in whites: evidence from the Forsyth County, North Carolina, ARIC cohort. *Am J Hypertens*, 17(4):304-13, 2004.

Reusz GS, Cseprekal O, Temmar M, Kis E, Cherif AB, Thaleb A, Fekete A, Szabo AJ, Benetos A, Salvi P. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension*, 56:217-24, 2010.

Zaniqueli D, Baldo MP, Sartório CL, Sá Cunha R, Alvim RO, Mill JG. Early sex differences in central arterial wave reflection are mediated by different timing of forward and reflected pressure waves *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 45:166-73, 2018.

Meyer AC, Meyer BJ, Morrison JF, Pepler WJ. Calcium, collagen, elastin and hexosamine levels in the arteries of whites and Bantu. *South Afr Med J*, 39:1017-20, 1965.

Stein CM, Lang CC, Nelson R, Brown M, Wood AJ. Vasodilation in black Americans: attenuated nitric oxide-mediated responses. *Clin Pharmacol Ther*, 62:436-43, 1997.

Lang CC, Stein CM, Brown RM, Deegan R, Nelson R, He HB, et al. Attenuation of isoproterenol-mediated vasodilatation in blacks. *N Engl J Med*, 333:155-60, 1995.

Glyn MC, Anderssohn M, Luneburg N, Van Rooyen JM, Schutte R, Huisman HW, et al. Ethnicity-specific differences in L-arginine status in South African men. *J Hum Hypertens*, 26:737-43, 2012.

Manatunga AK, Jones JJ, Pratt JH. Longitudinal assessment of blood pressures in black and white children. *Hypertension*, 22:84-9, 1993.

Pratt JH, Manatunga AK, Wagner MA, Jones JJ, Meaney FJ. Adrenal androgen excretion during adrenarche. Relation to race and blood pressure. *Hypertension*, 16:462-67, 1990.

7.0. ANEXOS

7.1. ANEXO I: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DETERMINANTES DA ELEVÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES DE DIFERENTES ANCESTRALIDADES.

Pesquisador: JOSÉ GERALDO MILL

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 30385014.8.0000.5060

Instituição Proponente: Centro de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 725.488

Data da Relatoria: 30/07/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo transversal junto a 900 crianças e adolescentes de 8 a 18 anos regularmente matriculadas na instituição denominada "Estação conhecimento", localizada no Município de Serra, Espírito Santo

Objetivo da Pesquisa:

Realizar exames de linha de base em 85% das crianças e adolescentes (N=785) elegíveis para o estudo de modo a poder determinar o grau de associação entre o aumento da pressão arterial sistólica e diastólica na faixa etária de 8 aos 18 anos. O grau de associação será determinado a partir do coeficiente angular da curva de idade vs pressão. Para a análise será usado modelo linear com a variável dependente bruta ou modificada

em caso de haver necessidade para ajuste linear.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Benefícios:

O projeto trará benefícios diretos para os participantes uma vez que trará a oportunidade de se estabelecer diagnósticos passíveis de serem encaminhados para tratamento. Dentre estes podemos citar doenças valvares cardíacas, alterações eletrocardiográficas, disfunção renal,

Endereço: Av. Marechal Campos 1468

Bairro: G/N

UF: ES

Telefone: (27)3335-7211

Município: VITORIA

CEP: 29.040-091

E-mail: cep@ccs.ufes.br

7.2. ANEXO II: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO

(a ser assinado pela mãe, pai ou responsável)

Declaro para os devidos fins que li as informações sobre o projeto de pesquisa denominado “DETERMINANTES DA ELEVAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES DE DIFERENTES ANCESTRALIDADES” e estou esclarecido em relação à natureza do projeto e seus objetivos e sobre os exames clínicos e laboratoriais a serem realizados no meu(minha) filho(a). Estou ciente também que a participação do meu(minha) filho(a) neste projeto é voluntária, isto é, não há qualquer tipo de remuneração ou recompensa por esta participação. Estou ciente ainda que esse consentimento para participação no estudo poderá ser retirado a qualquer momento, sem qualquer tipo de prejuízo para meu(minha) filho(a). Estou ciente também que os dados coletados neste projeto têm como finalidade a pesquisa. A divulgação de dados, entretanto, será feita de forma anônima, isto é, o nome e identidade das pessoas nunca é revelado, interessando aos pesquisadores apenas o dado obtido. Estou ciente ainda que neste projeto será coletado sangue para separação de DNA. Entretanto, não será feito nenhum estudo de paternidade. Serão apenas analisados alguns genes que teriam relação com a elevação da pressão arterial durante a infância ou adolescência. Dúvidas em relação ao projeto poderão ser obtidas diretamente junto ao pesquisador ou seus auxiliares ou ainda junto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Ciências da Saúde da UFES nos endereços listados abaixo. Estou ciente que esse termo de consentimento será assinado em duas vias, sendo que uma

ficará em meu poder, e a outra será anexada à documentação do projeto. E por estar de acordo, assino o presente termo.

Vitória, _____ de _____ de 20 ____

(nome legível e assinatura)

Prof. José Geraldo Mill (pesquisador responsável)

Contato com o CEP/CCS Comitê de Ética em Pesquisa do CCS da UFES

Av. Marechal Campos 1468, Prédio da administração do CCS, Maruípe, CEP:
29040.090 Vitória, Espírito Santo, Telefone: (27)3335-7211, E-mail:
cep.ufes@hotmail.com

Contato com o Pesquisador Responsável:

José Geraldo Mill, Av. Marechal Campos 1468, Programa de Pós-Graduação
em Ciências Fisiológicas, Maruípe, Vitória, ES (CEP 29040-090, Telefones:
3335-7335 ou 3335-7502, e-mail: josegmill@gmail.com

7.3. ANEXO III: TERMO DE ASSENTIMENTO

(A ser assinado pelos participantes acima de 12 anos)

DECLARAÇÃO DE ASSENTIMENTO DO SUJEITO DA PESQUISA:

Eu li e estou adequadamente informado sobre este estudo. Estou ciente de que eu sou livre para aceitar ou recusar participar deste estudo bem como posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para os propósitos desta pesquisa.

Eu entendi a informação apresentada neste TERMO DE ASSENTIMENTO. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Estou ciente de que este termo será assinado em duas vias, uma das quais me será entregue e a outra ficará arquivada na documentação relativa a esta pesquisa.

NOME DO ADOLESCENTE	ASSINATURA	DATA
---------------------	------------	------

Prof. José Geraldo Mill	ASSINATURA	DATA
-------------------------	------------	------