

Luisa Campos Caldeira Brant

**REPRODUTIBILIDADE DA TONOMETRIA ARTERIAL
PERIFÉRICA PARA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL
EM ADULTOS**

**Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto
Belo Horizonte - MG
2011**

Luisa Campos Caldeira Brant

**REPRODUTIBILIDADE DA TONOMETRIA ARTERIAL
PERIFÉRICA PARA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL
EM ADULTOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto (área de concentração em Ciências Clínicas).

Orientador: Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro.
Coorientadoras: Prof^{as} Sandhi Maria Barreto,
Prof^a Valéria Maria de Azeredo Passos.

Belo Horizonte

2011

B821r Brant, Luisa Campos Caldeira.
Reprodutibilidade da tonometria arterial periférica para avaliação da função endotelial em adultos [manuscrito]. / Luisa Campos Caldeira Brant. - - Belo Horizonte: 2011.
48f.: il.
Orientador: Antônio Luiz Pinho Ribeiro.
Co-Orientadores: Sandhi Maria Barreto, Valéria Maria Azeredo Passos.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Reprodutibilidade de Testes. 2. Endotélio Vascular. 3. Manometria. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Ribeiro, Antônio Luiz Pinho. II. Barreto, Sandhi Maria. III. Passos, Valéria Maria Azeredo. IV. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. V. Título.
NLM: WG 500

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Prof^a. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Francisco José Penna

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof. Anelise Impelizeri Nogueira

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO:

Coordenador

Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Sub-coordenadora

Prof^a. Valéria Maria Azeredo Passos

Colegiado

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Prof^a. Suely Meireles Rezende

Andréa de Lima Bastos (representante discente)



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores Antônio Luiz Pinho Ribeiro, Valéria Maria de Azeredo Passos, Enrico Antônio Colosimo e Teresa Cristina de Abreu Ferrari, aprovou a defesa da dissertação intitulada: **“REPRODUTIBILIDADE DA TONOMETRIA ARTERIAL PERIFÉRICA PARA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM ADULTOS”**, apresentada pela mestranda **LUISA CAMPOS CALDEIRA BRANT**, para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 28 de novembro de 2011.

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro
Orientador

Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos
Coorientadora

Prof. Enrico Antônio Colosimo

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **LUISA CAMPOS CALDEIRA BRANT**, nº de registro 2010652783. Às nove horas do dia **vinte e oito de novembro de 2011**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação aprovada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“REPRODUTIBILIDADE DA TONOMETRIA ARTERIAL PERIFÉRICA PARA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM ADULTOS”**, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro/ orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos/ coorientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Prof. Enrico Antônio Colosimo	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>
Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADA</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada APROVADA.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 28 de novembro de 2011.

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro/ orientador _____
Profa. Valéria Maria de Azeredo Passos/ coorientadora _____
Prof. Enrico Antônio Colosimo _____
Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari _____
Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari/Coordenadora _____

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador

Profª Teresa Cristina de Abreu Ferrari
Coord. PG. em Ciências Aplicadas
à Saúde do Adulto
Faculdade de Medicina / UFMG

CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação

Leles

Para os meus pais, amor de sempre

Para o Carlos, amor de novo

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, por me mostrar a medida certa entre o trabalho e o sonho.

À minha mãe, que com os pés firmes no chão e as ideias livres, nos guia.

À Isabel, por me divertir e fazer refletir com suas colocações perspicazes e bem humoradas.

Ao Carlos, pela harmonia e cumplicidade em que vivemos.

À vovó Ita, pela presença constante e carinhosa.

A minha família, pelos incentivos e cuidados.

Ao orientador Prof. Antônio Ribeiro, por ter me apresentado ideias, criado oportunidades e consolidado o meu interesse pela pesquisa em período de agradável convivência, que espero ter apenas começado.

Às coorientadoras Prof^ª. Sandhi Barreto e Prof^ª. Valéria Passos, por terem me recebido no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-MG) e me estimularem no caminho científico. Obrigada pelas valiosas contribuições.

À Graziela, que me cativou pelo modo como exerce e ensina a medicina com um admirável equilíbrio entre a ciência e a poesia. Tornou-se grande amiga, tutora e exemplo de coerência, além de uma boa companheira de viagens...

Aos meus amigos queridos, que me enriquecem com palavras e atitudes e são, no fundo, o meu verdadeiro “*hobby*”.

Aos meus colegas da Cardiologia e da Unidade Coronariana do Hospital das Clínicas da UFMG, pelos ensinamentos e convívio ameno.

À equipe ELSA-MG, em especial à Raquel, Rackel, Grazielle e Isabela que trabalharam com dedicação na coleta dos dados.

Aos participantes do ELSA, que ao dispor o seu tempo voluntariamente para a ciência, permitiram a realização desta pesquisa.

“- Este nosso rapazinho tem a vista curta. Espera aí, Miguilim...

E o senhor tirava os óculos e punha-os em Miguilim com todo o jeito.

- Olha, agora!

Miguilim olhou. Nem não podia acreditar! Tudo era uma claridade, tudo novo e lindo e diferente, as coisas, as árvores, as caras das pessoas.”

João Guimarães Rosa, *Campo Geral*, in *Manuelzão e Miguilim*, 1964.

SUMÁRIO¹

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	10
2. OBJETIVOS.....	17
3. ARTIGO: REPRODUTIBILIDADE DA TONOMETRIA ARTERIAL PERIFÉRICA PARA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ENDOTELIAL EM ADULTOS ²	18
RESUMO	19
ABSTRACT	20
3.1. INTRODUÇÃO	21
3.2. MÉTODOS	23
3.2.1 PARTICIPANTES.....	23
3.2.2 PROTOCOLO DO ESTUDO.....	23
3.2.3 AVALIAÇÃO DA TONOMETRIA ARTERIAL PERIFÉRICA.....	24
3.2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	25
3.2.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	26
3.3. RESULTADOS	27
3.4. DISCUSSÃO	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
APÊNDICES	
APÊNDICE A - ORIENTAÇÕES AO PARTICIPANTE	42
APÊNDICE B - ESCALA VISUAL ANALÓGICA DA DOR	43
ANEXOS	
ANEXO A - FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	44
ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	45

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009.

² Este artigo encontra-se parcialmente formatado conforme as “Instruções para Autores” do periódico *American Journal of Cardiology*.

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A função endotelial é um tema frequentemente abordado em estudos sobre doenças cardiovasculares. A tonometria arterial periférica (PAT) é um exame novo para avaliação da função endotelial que vem sendo utilizado em pesquisas recentes. O conhecimento da reprodutibilidade deste método é necessário para interpretar os resultados destes estudos, assim como para contribuir no planejamento amostral dos mesmos.

O presente trabalho é um subprojeto do “Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto” (ELSA-Brasil) que avaliou a função endotelial através do PAT de 1600 participantes da linha de base da coorte, dos quais 130 repetiram o exame para avaliação da reprodutibilidade.

1.1. O “Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto” (ELSA-Brasil)

As doenças crônicas não transmissíveis são um problema de saúde global e uma ameaça a saúde e ao desenvolvimento humano. As quatro doenças crônicas não-transmissíveis mais prevalentes são as cardiovasculares, o câncer, as respiratórias e o *diabetes mellitus*. Estas são responsáveis por 60% das mortes no mundo, sendo que 80% ocorrem em países de baixa ou média renda.^{1,2} O Brasil, país de média renda, vem apresentando uma rápida transição demográfica e atualmente 85% da sua população reside em regiões urbanas e, portanto, enfrenta riscos típicos deste contexto, como a mudança do perfil nutricional.² Como consequência, as doenças cardiovasculares são atualmente a principal causa de óbito no Brasil e têm como substrato anatômico, na maioria dos casos, a obstrução vascular pela aterosclerose.^{1,3,4}

Apesar disso, a maioria do nosso conhecimento acerca da epidemiologia das doenças crônicas é proveniente de grandes coortes norte-americanas e européias. Poucos destes estudos foram conduzidos em países de baixa e média renda, onde a prevalência de efeitos modificadores pode diferir da dos países desenvolvidos e novos fatores de risco podem estar presentes.²

¹ Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet* 2011; 377: 1949-1961.

² Aquino E, Barreto SM, Bensenor I, Carvalho M, Chor D, Duncan B, Lotufo P, Mill JG, Molina MC, Mota E, Passos VMA, Schmitt MI, Szklo M. ELSA-Brasil (Brazilian Longitudinal Study of Adult Health): objectives and design. *Am J Epidemiol* 2011; No prelo.

³ DATASUS. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 24 set 2011.

⁴ Ross E. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.

Com base no exposto acima, concebeu-se o projeto ELSA-Brasil, do qual a presente dissertação é um subprojeto. O ELSA-Brasil é um estudo de coorte de âmbito nacional que pretende investigar os determinantes da incidência de doenças cardiovasculares e diabetes em 15.000 adultos, entre 35 e 74 anos, residentes no Brasil. O estudo é a primeira coorte sobre a saúde do adulto no Brasil, é financiado pelo Ministério da Saúde e vem sendo conduzido por uma rede multicêntrica e multidisciplinar composta por seis instituições públicas de ensino superior, os Centros de Investigação: UFMG (ELSA-MG), USP, FIOCRUZ, UFRGS, UFES e UFBA.²

O objetivo do ELSA-Brasil é investigar os fatores de risco para o aparecimento e progressão de doenças cardiovasculares e *diabetes mellitus* em adultos brasileiros e associá-los a desfechos subclínicos e clínicos. Uma importante contribuição será validar, em população brasileira, equações de risco para as doenças cardiovasculares derivadas de outras coortes e incluir, a partir da coorte brasileira, novos fatores de risco.²

Quanto aos seus critérios de inclusão, todos os funcionários da UFMG e do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET-MG) não terceirizados ativos e aposentados, de ambos os sexos, com idade entre 35 e 74 anos foram elegíveis para o estudo. Não foram incluídos participantes grávidas ou com: diagnóstico de doença com prognóstico de sobrevida inferior a cinco anos; dificuldade cognitiva para a entrevista; afastamento prolongado por doença ou aqueles que mostraram interesse em mudança de emprego nos dois anos seguintes. O recrutamento a partir de 35 anos permitirá uma investigação de processos e manifestações subclínicas precoces das doenças, possivelmente eliminando o viés de sobrevivência observado em coortes com participantes mais velhos.²

A linha de base deste projeto foi cumprida entre 2008 e 2010, e incluiu a realização em todos os Centros de Investigação de entrevistas detalhadas, exame clínico e antropométrico, medida da pressão arterial e do índice tornozelo-braquial, coleta de sangue e urina, eletrocardiograma de 12 derivações, avaliação da variabilidade da frequência cardíaca, ecocardiograma, ultrassom abdominal, medida da espessura médio-intimal de carótidas e retinografia. Todas as medidas e avaliações foram realizadas por profissionais treinados e certificados conforme protocolos pré-estabelecidos. Nova avaliação dos participantes está programada para 2012 e 2013 e será seguida de outras avaliações a cada 3 ou 4 anos.²

1.2. As doenças cardiovasculares e a função endotelial

O endotélio possui funções homeostáticas vitais como o controle sobre a coagulação, a trombólise, o tônus vascular e a função das plaquetas e leucócitos. Alguns estímulos, como hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, hiperglicemia e doenças inflamatórias podem provocar alterações no modo como o endotélio interage com os componentes celulares da corrente sanguínea e da parede vascular. Estas alterações resultam em maior tendência à vasoconstrição, vasoespasmo, maior trombogenicidade e proliferação celular anormal. A este conjunto de anormalidade chamamos disfunção endotelial (DE), que tem papel central no surgimento, progressão e apresentação clínica de doenças cardiovasculares, como a hipertensão arterial e a aterosclerose.⁵

A DE é caracterizada pela redução da biodisponibilidade de fatores vasoativos com propriedades anti-inflamatória, vasodilatadora e anticoagulante, destacando-se entre eles o óxido nítrico (ON).^{3,6} A redução da produção do ON pelas células endoteliais está relacionada a uma alteração na via da L-arginina-ON e pode ser o elo biológico entre o dano endotelial e a aterosclerose e, portanto, a via comum dos fatores de risco citados acima.⁵

A DE, diagnosticada nos vasos coronarianos ou periféricos, é um evento precoce, potencialmente reversível e preditor independente de eventos cardiovasculares recorrentes e incidentes.^{7,8} Por estas características, grande ênfase tem sido dada ao seu estudo, já que ela pode ter implicação em avaliações prognósticas como fator de risco incremental e ser alvo de intervenções terapêuticas.

Adicionalmente, a DE pode contribuir para o aparecimento de manifestações clínicas da aterosclerose, já que pode interagir com o componente fixo da placa aterosclerótica precipitando uma obstrução dinâmica através do estímulo para a trombose e vasoespasmo. Neste aspecto, a DE pode impedir a vasodilatação adequada e precipitar uma resposta vasoconstritora paradoxal em momentos de maior estresse físico ou mental, justamente quando a vasodilatação seria mais necessária, culminando em um evento isquêmico agudo.

⁵ Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 115: 1135–1143.

⁶ Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 299: 373–376

⁷ Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005; 25:111(3):363-368.

⁸ Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Jonhson C, Polak JF, Post W, Lima JA, Crouse JR, Herri DM. Predictive Value of Brachial Flow-Mediated Dilatation for Incident Cardiovascular Events in a Population-Based Study: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2009; 120: 502-509.

Ludmer *et al* foram os primeiros a demonstrar isto em 1986, nas artérias coronárias.⁹ Quando normais, estas artérias dilatam-se após a infusão intracoronária de acetilcolina (Ach), droga que estimula a produção de ON pelo endotélio, mas artérias com obstruções ateroscleróticas exibem uma resposta vasoconstritora. Apesar de o método descrito acima ser o “padrão-ouro” para avaliação da função endotelial, o caráter invasivo desta técnica inviabiliza seu uso como método de rastreamento e sua aplicação em sujeitos sem manifestação clínica de doença coronariana.

Em 1992, Celejmajer *et al* descreveram a técnica de diagnóstico não invasivo da disfunção endotelial em artérias de condução, baseando-se no conceito da aterosclerose como doença difusa.¹⁰ Desde então, o teste de reatividade da artéria braquial (BART) tornou-se a técnica mais usada como substituta da avaliação da função endotelial coronariana. A mudança no diâmetro arterial braquial é mensurada através do ultrassom vascular, antes e após a hiperemia reativa que é obtida através de isquemia provocada pela insuflação de um manguito de pressão no antebraço. A função endotelial é avaliada conforme a porcentagem de dilatação da artéria mediada pelo fluxo (FMD). A resposta da artéria braquial à hiperemia reativa relaciona-se à liberação de ON e à função endotelial coronariana.^{11,12} Apesar de ser um exame não invasivo, alguns problemas dificultam sua execução na prática clínica: é um exame complexo, demorado e altamente dependente do examinador, com uma curva de aprendizado longa.¹³

Em busca de um método mais simples, Kuvin *et al* descreveram em 2003 uma nova técnica para avaliação da função endotelial microvascular.¹⁴ Este método, conhecido como tonometria arterial periférica (PAT), consiste na avaliação da mudança dos volumes dos pulsos digitais após a hiperemia reativa, fenômeno dependente da liberação de ON.¹⁵ A validade deste método foi mostrada por Bonetti *et al* que estudaram a função endotelial de 94

⁹ Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-1051.

¹⁰ Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-Invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340 (8828): 1111-1115.

¹¹ Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thüillez C, Lüscher TF. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314-1321.

¹² Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD et al. Close relationship of endothelium function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235-1241.

¹³ Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257-265.

¹⁴ Kuvin JT, Patel RP, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, Karas RH, Udelson JE. Assessment of Peripheral Vascular Endothelial Function with Finger Arterial Pulse Wave Amplitude. *Am Heart J* 2003; 146 (1): 168-174.

¹⁵ Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S, Mitra D, Ganz P. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J Appl Physiol* 2006; 101(2): 545-548.

pacientes submetidos à angiografia. Após a injeção de acetilcolina intracoronariana, o diâmetro arterial e a resposta do fluxo sanguíneo foram avaliados e comparados ao índice de hiperemia reativa (RHI), medido pelo PAT. Detectou-se para o RHI=1,35, sensibilidade de 80% e especificidade de 85% para detecção de DE, quando comparado à resposta nas artérias coronárias.¹⁶

Em dois estudos, o RHI correlacionou-se significativamente à FMD medida pelo BART ($r = 0.55$, $P < 0.0001$ e $r=0.47$, $p<0.01$).^{13,17} Entretanto, em um estudo mais recente esta relação não foi significativa e os fatores de risco cardiovasculares associados diferiram entre os dois métodos (BART e PAT), sugerindo que a FMD e o PAT fornecem informações distintas sobre a função endotelial, que depende do tipo de vaso em que ela é avaliada.¹⁸

1.3. A inclusão da avaliação da função endotelial pela tonometria arterial periférica no ELSA-MG

As pesquisas na área da aterosclerose dirigem-se às lacunas no conhecimento desta doença ao tentar identificar: marcadores de doença precoce; novos fatores que possibilitem uma melhor estratificação de risco em pacientes com e sem doença cardiovascular estabelecida e mecanismos desencadeadores do evento isquêmico agudo que sejam possíveis de ser evitados ou possam ser tratados precocemente. Dentro deste contexto, as características da DE – evento precoce, potencialmente reversível, associado a fatores de risco para DCV e preditor de eventos cardiovasculares – permitem a investigação destas lacunas e a torna alvo de estudos que abordam este tema.

Assim, no Centro de Investigação ELSA-MG – responsável pela inclusão de 3115 participantes na coorte ELSA-Brasil – decidiu-se pela inclusão da avaliação da função endotelial nos exames da linha de base de 1600 participantes, corroborando os objetivos gerais do estudo.

A escolha do método para avaliação da função endotelial no presente estudo – tonometria arterial periférica (PAT) – baseou-se em suas características. Além de possuir um mecanismo

¹⁶ Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvlin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2137–2141.

¹⁷ Dhindsa M, Sommerlad SM, DeVan AE. Interrelationships among noninvasive measures of postischemic macro- and microvascular reactivity. *J Appl Physiol* 2008; 105: 427–432.

¹⁸ Hamburg NM, Palmisano J, Larson MG, Sullivan LM, Lehman BT, Vasan RS, Levy D, Mitchell GF, Vita JA, Benjamin EJ. Relation of Brachial and Digital Measures of Vascular Function in the community: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2011; 57:390-396.

biológico relevante (dependente de ON), é um exame não invasivo, rápido, seguro e de fácil execução. Ademais, permite a avaliação da qualidade da isquemia e o resultado é analisado automaticamente. A correlação entre fatores de risco cardiovasculares e DE medida pelo PAT já foi avaliada em estudos epidemiológicos. No *Framingham Heart Study*, 1957 participantes da 3ª geração da coorte foram submetidos ao exame. O estudo detectou uma relação significativa entre o RHI e fatores de risco cardiovasculares, incluindo: índice de massa corporal, colesterol total, diabetes e tabagismo.¹⁹ No estudo SCORE, a raça negra apresentou-se independentemente associada à DE, assim como outros fatores de risco cardiovasculares clássicos.²⁰ A capacidade de predição independente do RHI para eventos cardiovasculares foi recentemente descrita por Rubinshtein *et al* (n=270, p=0,03).²¹

1.3 Importância da avaliação da reprodutibilidade da tonometria arterial periférica (PAT) no contexto do ELSA-MG

Para que um exame possa ser útil, ele deve ser válido e reprodutível. A validade de um método refere-se à capacidade deste em representar o fenômeno de interesse, comparando-o com o “padrão-ouro”. A reprodutibilidade refere-se ao grau em que medidas repetidas fornecem resultados semelhantes e deve, idealmente, ser avaliada dentro do contexto de determinado estudo.²²

Os parâmetros estatísticos de confiabilidade e concordância são formas de avaliar a reprodutibilidade e apesar de serem usados de maneira intercambiável na literatura médica, diferenças entre eles foram descritas.^{23,24} A confiabilidade é medida pelo *coeficiente de correlação intraclassa* (ICC) e estima a fração da variabilidade total da medida devido a variações entre os indivíduos. O ICC deve ser calculado em amostra que reproduza o contexto em que o método será aplicado na prática e, por refletir a capacidade do instrumento em

¹⁹ Naomi M. Hamburg, Michelle J. Keyes, Martin G. Larson, Ramachandran S. Vasan, Renate Schnabel, Moria M. Pryde, Gary F. Mitchell, Jacob Sheffy, Joseph A. Vita, Emelia J. Benjamin. Cross-Sectional Relations of Digital Vascular Function to Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117(19): 2467-2474.

²⁰ Mulukutla SR, Venkitachalam L, Bambs C, Kip KE, Aryan Aiyer1, Marroquin OC, Reis SE. Black race is associated with digital artery endothelial dysfunction: results from the Heart SCORE study. *Eur Heart J* 2010; 31: 2808–2815.

²¹ Rubinshtein R, Kuvin J, Soffler M, Lennon RL, Lavi S, Nelson RE, Pumper GM, Lerman L, Lerman A. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J* 2010; 31: 1142–1148.

²² Hulley, SB; Cummings, SR; Browner, WS; Grady, DG; Newman, TB. *Designing Clinical Research*. 3ª edição. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

²³ Vet HCW, Terwee CB, Knol DL, Bouter LM. When to use agreement versus reliability measures. *J Clin Epidemiol* 2006; 59: 1033-1039.

²⁴ Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-310.

distinguir indivíduos apesar do erro da medida, é importante em estudos com objetivo discriminativo.^{12,24} Valores do ICC acima de 0,60 indicam reprodutibilidade muito boa.²⁵

Os parâmetros de concordância são baseados no erro da medida e é uma característica pura desta. Para variáveis contínuas, eles podem ser calculados utilizando o método de Bland-Altman.²⁵ A média, o desvio-padrão (DP) e os limites de concordância a 95% (2DP) das diferenças de medidas repetidas permitem o entendimento de qual valor de variação da medida pode ser considerado uma mudança real do estado do sujeito e sua interpretação depende do julgamento clínico. O coeficiente de variação (DP da média das diferenças pareadas/média das médias dos resultados pareados do RHI multiplicado por 100) é descrito em porcentagem e reflete o tamanho da variância da medida relativa à média do que está sendo avaliado e, portanto, permite a comparação da reprodutibilidade de métodos diferentes. A descrição de todos os parâmetros acima é a forma mais completa de descrever a reprodutibilidade de um método. Já a melhor maneira de avaliá-la depende do objetivo para qual o método em questão será utilizado: para discriminar sujeitos (confiabilidade) ou avaliar mudanças no estado clínico destes (concordância).^{12, 24, 25}

A reprodutibilidade do PAT, método que está sendo utilizado para avaliação da função endotelial no ELSA-MG, foi pouco estudada até o momento. Os estudos publicados foram realizados em populações distintas e apresentam delineamentos e parâmetros estatísticos para avaliação da reprodutibilidade diferentes. Nos três estudos que utilizaram o ICC, ele variou de 0,47 a 0,78.^{26,27,28} Dois estudos, o primeiro realizado em adolescentes e o segundo em adultos jovens, calcularam o CV que variou de 14,8% a 22,3%, e a análise através do método de Bland-Altman já foi relatada na literatura.^{25,26} Assim, no presente estudo pretende-se avaliar a reprodutibilidade do exame PAT, utilizando parâmetros de confiabilidade e concordância.

²⁵ Laake P, Benestad HB, Olsen BR. *Research Methodology in the Medical and Biological Sciences*. 1ª edição. Elsevier Ltd, 2007.

²⁶ Haller MJ, Stein J, Shuster J, Theriaque D, Silverstein J, Schatz DA, Earing MG, Lerman A, Mahmud FH. Peripheral artery tonometry demonstrates altered endothelial function in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007 8: 193–198.

²⁷ Liu J, Wang J, Jin Y, Roethig HJ, Unverdorben M. Variability of Peripheral Arterial Tonometry in the Measurement of Endothelial Function in Healthy Men. *Clin Cardiol* 2009; 32 (12): 700–704.

²⁸ Selamet Tierney ES, Newburger JW, Gauvreau K, Geva J, Coogan E, Colan SD, De Ferranti SD. Endothelial pulse amplitude testing: feasibility and reproducibility in adolescents. *J Pediatr* 2009; 154: 901–905.

2. OBJETIVOS

Objetivo geral:

- Avaliar a reprodutibilidade intraobservador da tonometria arterial periférica (PAT) na determinação da função endotelial em adultos, através de parâmetros de concordância e confiabilidade.

Objetivos específicos:

- Avaliar a exequibilidade da realização do PAT em adultos;
- Avaliar a reprodutibilidade intraobservador do exame PAT na determinação da função endotelial em subgrupos de adultos conforme sexo, idade e a presença de obesidade;
- Avaliar a influência do ajuste manual das margens do exame PAT pelo supervisor na reprodutibilidade deste;
- Avaliar a influência da frequência cardíaca e da amplitude média do pulso basal no índice de hiperemia reativa.

3. ARTIGO

Reprodutibilidade da tonometria arterial periférica para avaliação da função endotelial em adultos

Reproducibility of peripheral arterial tonometry for the assessment of endothelial function in adults

Running head: Reproducibility of peripheral arterial tonometry

Luisa Campos Caldeira Brant^{a,b}

Sandhi Maria Barreto^{a,b,c}

Valéria Maria de Azeredo Passos^{a,b,d}

Antônio Luiz P. Ribeiro^{a,b,d}

a. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Adulto. Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

b. Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto – ELSA. Hospital das Clínicas. Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

c. Departamento de Medicina Preventiva e Social. Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

d. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

Correspondência / Correspondence:

Luisa Campos Caldeira Brant
Av. Alfredo Balena 190, Hospital Borges da Costa, Projeto ELSA-MG
30130-100. Belo Horizonte, MG, Brasil.

E-mail: luisabrant@gmail.com

Financiamento: FAPEMIG

RESUMO

Fundamento: A disfunção endotelial está relacionada a fatores de risco e a predição de eventos cardiovasculares. A tonometria arterial periférica (PAT) é um novo método não invasivo para avaliação da função endotelial cuja reprodutibilidade foi pouco estudada.

Objetivo: Avaliar a exequibilidade e a reprodutibilidade intraobservador do exame PAT em adultos.

Métodos: Os dois exames PAT foram realizados no mesmo dia e pelo mesmo examinador em 123 participantes do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto – ELSA que investiga os determinantes de diabetes e doenças cardiovasculares. A função endotelial no método PAT é aferida pelo índice de hiperemia reativa (RHI) que avalia as mudanças na amplitude das ondas de pulso em resposta à hiperemia. A concordância das medidas de RHI foi comparada pelo método de Bland-Altman e pelo coeficiente de variação. A confiabilidade do método foi avaliada através do coeficiente de correlação intraclassa (ICC).

Resultados: A média do RHI não diferiu significativamente entre os dois exames de cada participante ($1,92 \pm 0,56$ vs. $1,96 \pm 0,58$, $p=0,48$). Não houve erro sistemático entre os exames (média das diferenças = $-0,03 \pm 0,5$). O erro da medida foi 0,35, o coeficiente de variação encontrado foi 25,8% e o ICC foi 0,76. Sexo, faixa etária e presença de obesidade não influenciaram significativamente a reprodutibilidade do método.

Conclusões: O exame PAT é factível e reprodutível em adultos. A confiabilidade do método avaliada pelo ICC foi muito boa, sugerindo que o exame possa ser usado em estudos com objetivo discriminativo. A concordância foi aceitável quando comparada a outros métodos não invasivos de avaliação da função endotelial. Este desempenho torna o PAT um método promissor para a detecção da disfunção endotelial em estudos clínicos e epidemiológicos.

DESCRITORES: Reprodutibilidade de Testes. Endotélio Vascular. Hiperemia Reativa. Tonometria.

ABSTRACT

Background: Endothelial dysfunction is associated to cardiovascular risk factors and predicts cardiovascular events. Peripheral arterial tonometry (PAT) is a new non-invasive method to assess endothelial function although there is a paucity of data about its reproducibility.

Objectives: To evaluate the feasibility and the intraobserver reproducibility of PAT in adults.

Methods: PAT exams were performed twice in the same day in 123 participants of a cohort about the determinants of diabetes and cardiovascular diseases (Brazilian Longitudinal Study of Adult Health – ELSA). Endothelial function in PAT method is measured by reactive hyperemia index (RHI) which evaluates the changes in pulse wave amplitude in response to hyperemia. Agreement of RHI values was compared by Bland-Altman method and coefficient of variation. Reliability was assessed by intraclass correlation coefficient (ICC).

Results: Mean values of RHI did not differ significantly between the exams of each participant ($1,92\pm 0,56$ vs. $1,96\pm 0,58$, $p=0,48$). There were no systematic errors between the exams (mean of differences = $-0,03\pm 0,5$). Measurement error was 0,35, coefficient of variation was 25,8% and ICC was 0,76. Gender, age or the presence of obesity did not influence the reproducibility of PAT.

Conclusions: PAT exam is feasible and reproducible in adults. Reliability of PAT evaluated by ICC was considered very good, suggesting its utility in studies with discriminative purposes. Agreement of PAT measurements was found acceptable when compared to other non-invasive methods of endothelial function. This performance makes PAT a promising method to detect endothelial function in clinical and epidemiological studies.

KEYWORDS: Reproducibility of Results. Vascular Endothelium. Reactive Hyperemia. Tonometry.

3.1 INTRODUÇÃO

O endotélio apresenta papel central no surgimento, progressão e apresentação clínica de doenças vasculares, como a hipertensão arterial e a aterosclerose.^{1,2} A disfunção endotelial (DE) é caracterizada pela redução da biodisponibilidade de fatores vasoativos, destacando-se o óxido nítrico (ON), o que resulta em tendência à vasoconstrição, maior trombogenicidade e proliferação celular anormal.^{1,3,4} A DE – diagnosticada nos vasos coronarianos ou periféricos – é um evento precoce, potencialmente reversível e preditor independente de eventos cardiovasculares recorrentes e incidentes. É, portanto, um possível alvo para intervenções prognósticas e terapêuticas.⁵⁻¹²

Os métodos para avaliação da função endotelial baseiam-se na vasodilatação dependente do endotélio em resposta a estímulos farmacológicos ou alterações do fluxo sanguíneo. Originalmente, observou-se que artérias ateroscleróticas exibem menor dilatação à infusão da acetilcolina intracoronariana, droga que estimula a produção de ON.¹³ Apesar deste ser “padrão-ouro” para diagnóstico de DE, seu caráter invasivo inviabiliza o uso para rastreamento. Em 1992, uma técnica não invasiva para avaliação da função endotelial foi descrita: o teste de reatividade da artéria braquial mensurada através do ultrassom vascular, antes e após hiperemia reativa (BART).¹⁴ A dilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo (FMD) relaciona-se à liberação de ON, à função endotelial coronariana e a fatores de risco cardiovascular.^{4,15,16} Além disso, fornece informações complementares a exames usados na avaliação de pacientes com doença coronariana, como o teste ergométrico.¹⁷ Apesar de não invasivo, é um exame complexo, demorado e dependente do examinador, requerendo longa curva de aprendizado.¹⁸ Quanto a sua reprodutibilidade, estudos mostram ampla variabilidade dos coeficientes de variação (CV) e coeficientes de correlação intraclasse (ICC).^{10-12,15-17,19-23}

Em busca de um método mais simples, Kuvin *et al* descreveram em 2003 a tonometria arterial periférica (PAT), que consiste na avaliação da mudança dos volumes dos pulsos digitais após a hiperemia reativa, fenômeno dependente da liberação de ON.^{24,25} A validade deste método foi mostrada por Bonetti *et al* que estudaram 94 pacientes submetidos à angiografia. Após a injeção de acetilcolina intracoronariana, o diâmetro arterial e a resposta do fluxo sanguíneo foram avaliados e comparados ao índice de hiperemia reativa (RHI) medido pelo PAT. Detectou-se para o RHI=1,35, sensibilidade de 80% e especificidade de 85% para detecção de DE.²⁶ O PAT correlacionou-se significativamente a fatores de risco

cardiovascular e ao FMD medido pelo BART.^{24,27-29} Entretanto, em estudo mais recente esta relação não foi significativa, sugerindo que a FMD e o PAT podem fornecer informações distintas, dependentes do tipo de vaso em que a função endotelial é avaliada.³⁰ A capacidade de predição independente do RHI para eventos cardiovasculares foi recentemente descrita.³¹

O PAT é rápido, de fácil execução e apresenta interpretação automatizada, entretanto a sua reprodutibilidade foi pouco estudada. Os estudos publicados foram realizados em amostras pequenas ($n \leq 44$) e não avaliaram o método simultaneamente através dos parâmetros de concordância e confiabilidade.³²⁻³⁷ Além disso, a reprodutibilidade não foi avaliada conforme o sexo ou em subgrupos de interesse, tais como obesos e idosos. Recentemente, estudos utilizando o PAT vêm sendo publicados e em alguns deles, avaliações repetidas do RHI são utilizadas para comparação.^{31,38} Assim, o conhecimento da reprodutibilidade do RHI torna-se necessário para a interpretação dos resultados pontuais e das alterações deste ao longo do tempo, além de contribuir para o planejamento amostral dos estudos. O objetivo do presente trabalho é estudar a reprodutibilidade intraobservador – através de parâmetros de confiabilidade e concordância – do método PAT para avaliação da função endotelial em adultos, além de verificar se estes parâmetros variam conforme o gênero, idade e a presença de obesidade.

3.2 MÉTODOS

3.2.1. Participantes

Este estudo de reprodutibilidade faz parte de um subprojeto do “Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto” (ELSA), coorte sobre determinantes das doenças cardiovasculares e diabetes em amostra da população adulta brasileira. Este subprojeto foi conduzido no Centro de Investigação ELSA de Minas Gerais (ELSA-MG) que avaliou a função endotelial de 1600 participantes da linha de base do ELSA-MG, dos quais 130 repetiram o exame para avaliação da reprodutibilidade. Os critérios de elegibilidade são os mesmos do ELSA: funcionários não terceirizados da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET-MG), de ambos os sexos, com idade entre 35 e 74 anos. Foram critérios de exclusão: participantes grávidas, diagnóstico de doença com prognóstico de sobrevida inferior a cinco anos, dificuldade cognitiva para a entrevista, afastamento prolongado por doença, participantes com interesse em mudança de emprego nos dois anos seguintes, recusa em realizar o exame após explicação padronizada (APÊNDICE A) e presença de deformidades nos dedos que impossibilitassem adequada aquisição do sinal.³⁹ Os 130 participantes do presente estudo foram selecionados em dias consecutivos, no período de 01 de junho a 19 de novembro de 2010. O primeiro participante do dia foi convidado e em caso de recusa, o convite foi feito ao participante seguinte.

3.2.2. Protocolo do estudo

Para evitar que fatores que sabidamente podem contribuir para a variabilidade intraobservador do RHI influenciassem os resultados, um protocolo padronizado foi realizado em todos os exames. Os participantes foram submetidos ao primeiro exame em jejum e ao segundo exame no mínimo 90 minutos após ingerirem refeição de baixa caloria, semelhante para todos. Os indivíduos abstiveram-se do uso de cafeína, álcool e exercício nas 12h anteriores ao exame. O intervalo de tempo entre os exames foi de no mínimo 2 horas, para evitar o efeito de carreamento. Os primeiros exames foram realizados entre 7h00min e 12h00min e repetidos entre 12h00min e 15h00min, com registro dos horários. As seguintes condições do ambiente foram controladas: a temperatura entre 21 e 24°C e a luz branda. Os participantes tiveram seus dados antropométricos (peso e altura) e pressão arterial (PA) medidos pelo menos 10 minutos antes do início do primeiro exame. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso do participante pela sua altura elevada ao quadrado. A PA foi medida automaticamente, no braço esquerdo, dois centímetros acima da fossa cubital. A frequência

cardíaca e a amplitude média do pulso basal (AMB), variáveis independentes que poderiam ser responsáveis por erros sistemáticos das medidas, foram medidas automaticamente pelo aparelho EndoPAT2000 (Itamar Medical Ltd., Caesarea, Israel) e relacionadas ao RHI.²⁹ Os participantes foram definidos como idosos quando apresentavam idade ≥ 60 anos e foram considerados obesos quando apresentavam o IMC ≥ 30 kg/m². Após o término dos dois exames, a presença de dor e desconforto durante a execução destes foi avaliada através da Escala Visual Analógica (EVA), utilizada de maneira padronizada (APÊNDICE B).⁴⁰ Quando presentes, a intensidade da dor ou desconforto foi classificada como leve, moderada ou intensa (1 a 3, 4 a 7 e 8 a 10, respectivamente).

3.2.3. Avaliação da tonometria arterial periférica

O RHI foi determinado através do aparelho EndoPAT2000. Quatro examinadores treinados e certificados realizaram os exames, sendo que os exames de cada participante foram efetuados pelo mesmo indivíduo (reprodutibilidade intraobservador). O participante foi orientado a deitar-se em maca alcochoada com braços e pernas estendidos em ambiente calmo e o manguito do aparelho de pressão foi posicionado no braço não dominante, dois centímetros acima da fossa cubital. Os sensores pneumáticos foram colocados nos dedos indicadores de cada mão e sem contato com qualquer objeto. Estes sensores aplicam uma pressão uniforme à superfície distal dos dedos, permitindo medir a mudança dos volumes do pulso. Durante o exame, os sensores digitais permanecem insuflados com pressão eletronicamente estabelecida 10 mmHg abaixo da pressão diastólica do participante (máximo de 70 mmHg). Após período de estabilização do sinal por um minuto, iniciava-se o exame que contém três períodos de registro contínuo: no primeiro, grava-se o sinal basal por cinco minutos, em seguida interrompe-se o fluxo arterial do braço não dominante através da insuflação do manguito com pressão 60 mmHg acima da PA sistólica (mínimo de 200 mmHg) por cinco minutos (± 30 segundos) e por fim, registra-se por mais cinco minutos as mudanças nos volumes dos pulsos digitais secundários à hiperemia reativa, após a desinsuflação abrupta do manguito. Em caso de detecção de não oclusão do pulso arterial, o manguito foi insuflado mais 50 mmHg, até o máximo de 300 mmHg. O índice de hiperemia reativa (RHI), calculado automaticamente pelo programa, é a razão entre a amplitude média do sinal entre 90 e 150 segundos após o aparecimento das curvas de volume que se segue à desinsuflação do manguito, dividido pela amplitude média do sinal antes da insuflação (basal). Este resultado é dividido pela razão correspondente do braço contralateral, que serve de controle para alterações sistêmicas fisiológicas, e corrigido para fatores basais, na tentativa de normalizar o RHI para a influência

do tônus vascular basal medido pela AMB. Em alguns exames (n=28, 11,4%), foi necessário o ajuste da margem final conforme orientação do fabricante para o correto cálculo do RHI (Figura 1). Esta correção e a avaliação da qualidade de todos os exames foram realizadas pelo mesmo profissional (supervisor, LCCB) antes destes serem incluídos nas análises.

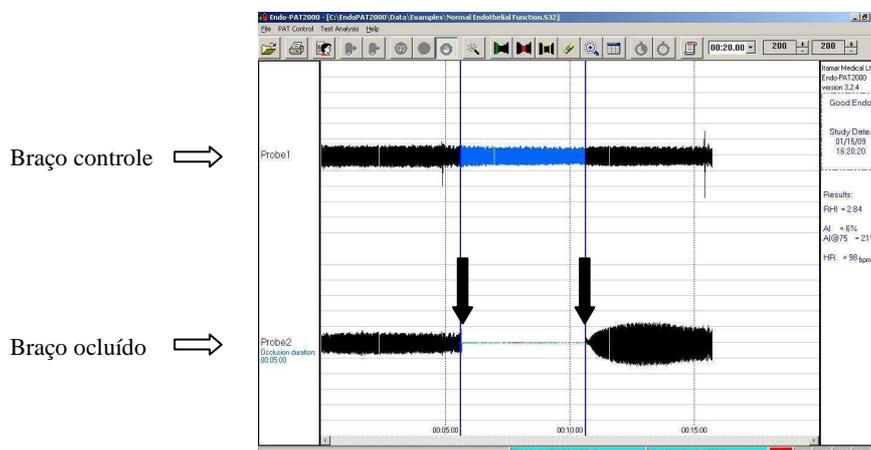


Figura 1. Exame PAT: Ondas de pulso mostrando aumento da amplitude após a oclusão do pulso arterial (resposta normal). As margens da oclusão são definidas automaticamente. No entanto, em caso de definição automática inadequada, o ajuste foi realizado manualmente pelo supervisor arrastando as linhas apontadas pelas setas pretas, na escala de tempo de 1 minuto. Após o ajuste, o RHI foi recalculado automaticamente. RHI: índice de hiperemia reativa. PAT: tonometria arterial periférica.

Fonte: Manual do Usuário Endo-PAT2000, 2002-2009, Itamar Medical Ltd.

3.2.4. Análise Estatística

A amostra foi calculada para permitir a avaliação da reprodutibilidade do exame PAT nos subgrupos de participantes idosos, obesos e conforme o sexo. Assumindo um DP das diferenças entre as medidas pareadas de 0,5 e uma verdadeira diferença entre as medidas de 0,3, com o teste *t* para amostras pareadas conduzido com um erro alfa de 0,05 e um poder de 0,80, foi determinado que a amostra necessária para cada subgrupo seria de 24 participantes.

Os parâmetros estatísticos para variáveis dicotômicas foram expressos como frequências e para as variáveis contínuas como média \pm desvio-padrão (DP). O teste *t* para amostras pareadas foi utilizado para determinar a significância das diferenças entre as medidas pareadas do RHI, AMB e FC. A reprodutibilidade foi avaliada através de parâmetros de confiabilidade e concordância. A confiabilidade foi medida pelo coeficiente de correlação intraclassa (ICC) e estima a fração da variabilidade total da medida devido a variações entre os indivíduos.³⁷ Valores do ICC acima de 0,60 indicam reprodutibilidade muito boa.⁴¹ A concordância dos RHIs pareados, característica pura da medida, foi analisada através do método de Bland-Altman e dos coeficientes de variação (CV) e repetição (CR).^{36, 37} A média das medidas pareadas do RHI, o viés estimado (média das diferenças das medidas pareadas do

RHI) e o seu DP e os limites de concordância a 95% foram calculados para construção do gráfico (Bland-Altman), que permite avaliar a presença de erro sistemático e a tendência da reprodutibilidade conforme o valor médio do resultado. Os CV e CR foram calculados através das fórmulas: $CV = (DP \text{ da média das diferenças pareadas} / \text{média das médias das medidas pareadas do RHI multiplicado por } 100)$; $CR = DP \text{ da média das diferenças pareadas multiplicado por } 1,96$.^{23,36} O CV é um parâmetro que, por ser expresso em porcentagem, permite a comparação entre dois métodos. Ele resume o tamanho da variância em relação à média. O CR mostra a variação esperada dos resultados para 95% das medidas repetidas, é expresso na mesma unidade de medida do resultado e sua interpretação depende do julgamento clínico. De acordo com a definição do coeficiente de repetição do *British Standards Institute*, a média das diferenças não pode ser estatisticamente diferente de zero e 95% das diferenças devem estar no intervalo de $\pm 2DP$.³⁶ Os parâmetros acima foram calculados para toda a amostra e para os subgrupos definidos pelo sexo, faixa etária (< 60 e ≥ 60 anos) e presença ou não de obesidade.

As associações entre o RHI e as variáveis FC e AMB foram analisadas através dos coeficientes de correlação. As variáveis RHI e AMB não apresentavam distribuição normal e sofreram transformação para o logaritmo natural para permitir a análise por métodos paramétricos. Um p-valor $< 0,05$ foi considerado para indicar significância estatística. O pacote estatístico SPSS (Versão 17, SPSS Inc., Chicago, Illinois) foi utilizado para as análises estatísticas.

3.2.5. Aspectos Éticos

Os sujeitos da pesquisa foram participantes recrutados para o estudo ELSA, que recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP – em 28/06/06 (ANEXO A). Todos concordaram com a participação e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO B).

3.3 RESULTADOS

Entre os 130 participantes, sete (5,4%) não completaram o protocolo por não aceitarem a repetição do exame: quatro argumentaram que não poderiam aguardar e três não quiseram repetir o estudo devido à dor durante o primeiro exame. Todos os exames realizados puderam ser analisados, totalizando 123 participantes. Deste total, 87 eram homens (71%). A idade média dos participantes foi de 52 ± 9 anos e o IMC foi de $26,4 \pm 4,2$ kg/m², sendo que 27 participantes foram considerados idosos e 27 foram considerados obesos. A tabela 1 mostra as características dos participantes conforme o sexo. Em relação à avaliação da dor, 115 participantes negaram ter sentido dor. Entre os oito participantes (6,5%) que relataram dor, quatro definiram a dor como menor que quatro, classificando-a como dor leve. Quanto à avaliação de desconforto, 75 (61%) participantes negaram ter apresentado este sintoma, enquanto 12 (9,8%) queixaram desconforto leve, 21 (17,8%) desconforto moderado e 14 (11,4%) desconforto intenso.

Tabela 1. Características dos 123 participantes conforme o sexo.

	Masculino (n=87, 71%)	Feminino (n=36, 29%)
Idade (anos)	$51,4 \pm 9,5$	$52,8 \pm 8,6$
IMC (kg/m ²)	$26,6 \pm 4,4$	$26,0 \pm 4,0$
PAS (mmHg)	126 ± 17	114 ± 15
PAD (mmHg)	80 ± 10	74 ± 11
FC (bpm) - Exame 1	62 ± 9	64 ± 8
FC (bpm) - Exame 2	65 ± 9	68 ± 8
AMB - Exame 1	$6,1 \pm 0,8$	$5,3 \pm 0,9$
AMB - Exame 2	$6,0 \pm 0,7$	$5,1 \pm 0,7$

Dados expressos como média±desvio-padrão. IMC: índice de massa corporal, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, FC: frequência cardíaca, AMB: amplitude média basal do pulso arterial.

A média do RHI não diferiu significativamente entre os dois exames de cada participante ($1,92 \pm 0,56$ vs. $1,96 \pm 0,58$, $p=0,48$). Não houve erro sistemático entre os exames (média das diferenças= $-0,03 \pm 0,5$) e não houve qualquer tendência de desvio da reprodutibilidade dependente do valor médio do RHI, como evidenciado pelo gráfico de Bland-Altman (figura 2). Em relação aos parâmetros de concordância, o erro da medida foi 0,35, o coeficiente de variação encontrado foi 25,8% e o coeficiente de repetição foi 0,98. Quando avaliada nos subgrupos propostos, o coeficiente de variação foi semelhante em todos eles, conforme mostrado na tabela 2. Em relação à avaliação da confiabilidade do método, o ICC da amostra foi 0,76.

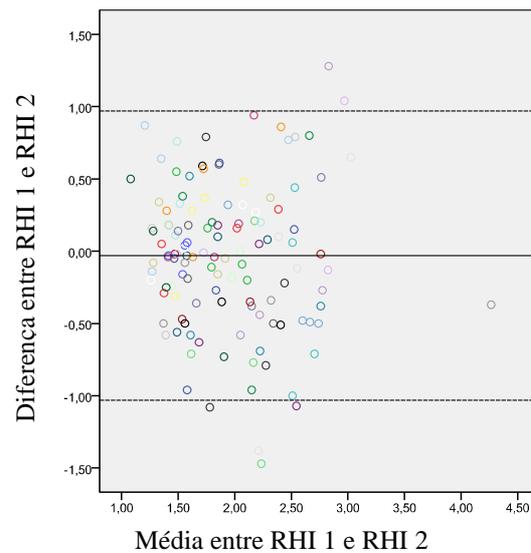


Figura 2. Gráfico de Bland-Altman: Diferença entre as duas medidas pareadas do RHI pela média das medidas pareadas do RHI. A linha contínua indica a média das diferenças e as linhas pontilhadas o intervalo a 95% da média das diferenças. A média das diferenças foi $-0,03 \pm 0,5$ e apenas 5 pares (4%) apresentam diferença entre os RHI além dos limites de concordância a 95%. RHI: índice de hiperemia reativa.

Tabela 2. Medidas do índice de hiperemia reativa (RHI) e de sua reprodutibilidade na amostra total e conforme subgrupos

	Total	Masculino	Feminino	Idade < 60	Idade \geq 60	IMC < 30	IMC \geq 30
RHI - Exame1 (média±DP)	1,92±0,56	1,86±0,55	2,08±0,58	1,86±0,56	2,13±0,52	1,97±0,54	1,75±0,64
RHI - Exame2 (média±DP)	1,96±0,58	1,90±0,56	2,10±0,61	1,89±0,58	2,19±0,55	1,97±0,56	1,91±0,67
Média das diferenças (média±DP)	-0,03 ±0,50	-0,04 ±0,45	-0,02 ±0,64	-0,06 ±0,56	-0,02 ±0,49	0,00 ±0,54	-0,15 ±0,36
Limites de concordância 95%	-1,03 a 0,97	-0,94 a 0,86	-1,3 a 1,26	-1,18 a 1,06	1 a 0,96	-1,08 a 1,08	-0,87 a 0,57
Erro da medida	0,35	0,32	0,44	0,40	0,35	0,38	0,25
Coefficiente de variação	25,8%	23,9%	30,6%	29,9%	22,6%	27,4%	19,0%
Coefficiente de repetição	0,98	0,88	1,25	1,09	0,96	1,06	0,7
ICC	0,76	0,78	0,61	0,72	0,68	0,69	0,85

RHI: índice de hiperemia reativa, ICC: coeficiente de correlação intraclass, DP: desvio-padrão.

Ao analisar separadamente os coeficientes de variação dos exames realizados pelos quatro observadores, detectou-se uma variação máxima de 4% entre eles (22,6%, 26,3%, 26,6%,

26,6%). Em 22 dos pares de exames, pelo menos um deles foi submetido ao ajuste da margem final pelo observador. Quando os coeficientes de variação entre estes pares de exames e aqueles em que as margens foram definidas automaticamente em ambos foram comparados, houve uma diferença de 2,2% entre eles (24,0% vs. 26,2%, respectivamente).

Em relação à FC, houve uma diferença estatisticamente significativa entre as médias dos exames pareados (63 ± 9 vs. 66 ± 9 bpm, $p=0,001$), enquanto as AMB médias dos exames pareados foram estatisticamente iguais ($5,85 \pm 0,93$ vs. $5,74 \pm 0,81$, $p=0,07$). A FC não apresentou correlação estatisticamente significativa com o RHI, na primeira ou segunda medida ($r = -0,144$, $p = 0,11$ e $r = -0,087$, $p = 0,34$, respectivamente), enquanto a correlação entre o RHI e a AMB ($r = -0,194$, $p = 0,03$ e $r = -0,251$, $p = 0,005$, respectivamente) foi significativa em ambas as medidas.

3.4 DISCUSSÃO

Nos últimos anos, alguns estudos vêm utilizando medidas não invasivas da função endotelial como marcador substituto para disfunção endotelial coronariana, condição precoce e preditora de eventos cardiovasculares.¹⁸ Para isso, é necessário conhecer a exequibilidade e a reprodutibilidade destes métodos.^{18, 42}

Este estudo mostra que a avaliação da função endotelial através do método PAT é factível: 94% dos participantes que iniciaram o protocolo do estudo realizaram os dois exames e todos estes foram analisados. Entre os participantes que finalizaram o protocolo, apenas 6,5% relataram ter apresentado dor. Com relação ao desconforto, mais da metade dos participantes não apresentaram este sintoma (61%) e apesar de 11,4% dos participantes terem o classificado como intenso, a presença de desconforto não foi relatada como um motivo para que o participante recusasse a realização do segundo exame, sugerindo que a presença deste sintoma foi tolerável. Esta queixa provavelmente refere-se à sensação de formigamento causada pela interrupção da circulação do braço. Em outros estudos, o manguito do aparelho de pressão foi posicionado no antebraço, onde parece causar menos desconforto e induzir menor hiperemia reativa medida na artéria braquial.⁴³ No entanto, ainda não existe consenso sobre o melhor posicionamento do manguito.¹⁸ Em relação ao RHI, Faizi *et al* mostraram que a posição do manguito não teve influência sobre a medida.⁴³ O tempo de isquemia utilizado (5min±30seg) é o menor tempo, logo o que causa menor desconforto, que permite alcançar a máxima resposta vasodilatadora.⁴³

Vários fatores podem contribuir para a variabilidade da medida: aqueles relacionados ao operador, ao instrumento ou a variabilidade biológica.⁴⁴ Na tentativa de minimizar o erro sistemático e aleatório, um protocolo rígido foi seguido e os examinadores foram treinados e certificados para realização dos exames, tendo sido avaliados periodicamente por um supervisor (LCCB). Além disso, este supervisor foi responsável pelo controle de qualidade dos exames, assim como por realizar o ajuste das margens para o cálculo do RHI quando necessário. O sucesso desta abordagem pôde ser confirmado pelo encontro de CV semelhantes entre os examinadores e entre os RHI calculados com e sem o ajuste pelo supervisor. É importante citar que algumas características do instrumento EndoPAT podem reduzir o erro aleatório: ele não requer uma curva de aprendizado longa, permite a avaliação da eficácia da oclusão arterial, define os períodos que serão analisados e realiza

automaticamente o cálculo do RHI. Apesar de neste cálculo incluir-se a correção para variações fisiológicas sistêmicas e a correção para o tônus vascular basal, uma correlação negativa significativa entre o RHI e a AMB foi detectada em ambas as medidas ($r = -0,194$, $p = 0,03$ e $r = -0,251$, $p = 0,005$, respectivamente), sugerindo que a correção automática para o tônus vascular basal pode não ajustar este índice por completo à influência da amplitude basal do pulso arterial.

Quanto à variabilidade biológica, esta pode ser reduzida controlando-se fatores que sabidamente influenciam a resposta vasodilatadora.¹⁸ Os exames foram realizados após estabilização do sinal por um minuto e no mesmo ambiente: calmo, com controle de temperatura (mediana = 22°C, para os dois exames) e luz, para reduzir a influência do sistema nervoso autônomo.^{42, 45} A ausência de erro sistemático evidenciado pela média das diferenças próxima de zero e pelo gráfico de Bland-Altman sugere não ter havido influência das seguintes variáveis já relatadas na literatura como potenciais causadoras de variabilidade da resposta à hiperemia reativa: horário do dia, efeito de carreação, alimentação, frequência cardíaca e AMB.^{33,46-51,18}

A construção do protocolo foi baseada em dados publicados que sugerem que: pode não haver variação significativa do RHI conforme o ciclo circadiano, o efeito de carreação não é importante a partir de uma hora de intervalo entre os exames e a alimentação com alto teor de calorias pode ter influência sobre a resposta vasodilatadora, e por isto foi optado por uma refeição de baixa caloria.^{33,50} A frequência cardíaca, apesar de ter sido estatisticamente diferente entre os pares de exames, não causou erro sistemático na medida. Isto pode decorrer do fato desta diferença não ser clinicamente significativa (63 ± 9 vs. 66 ± 9 bpm). O tônus vascular basal, avaliado através da AMB média dos exames pareados, foi estatisticamente igual entre os exames ($5,85 \pm 0,93$ vs. $5,74 \pm 0,81$, $p=0,07$), e portanto não exerceu influência sobre a variabilidade do RHI. A ausência de tendência na reprodutibilidade conforme a média do RHI sugere que a variabilidade da medida é a mesma para valores baixos ou altos do RHI, portanto em pacientes com ou sem DE.

Apesar de ter sido utilizado um protocolo rígido para realização do exame - o que limita a influência do observador e do procedimento sobre a variabilidade da medida - e da tentativa de controle das possíveis influências fisiológicas sobre a hiperemia reativa, foi detectada uma variabilidade considerável para a medida do RHI, visualizada no gráfico de Bland-Altman e

atribuída ao erro aleatório. Em relação à AMB, a variabilidade detectada na sua medida foi mais reprodutível que a medida do RHI (ICC=0,83, CV=11,2% vs. ICC=0,76 e CV=25,8%, respectivamente). Com base nestes achados, o principal componente da variabilidade da medida parece ser secundário a flutuações fisiológicas na resposta à hiperemia reativa, como já indicado por outros autores.^{23,42} Outros fatores não identificados ou difíceis de controlar podem ser responsáveis por esta variabilidade. Um exemplo seria o estresse mental que pode exercer ação sobre a dilatação dos vasos secundária à hiperemia reativa. Foi demonstrado que a ativação simpática diminui a resposta vasodilatadora através de um mecanismo alfa-adrenérgico.⁴⁵ Outro fator citado como responsável pela menor reprodutibilidade da hiperemia reativa detectada nas mulheres é a variabilidade da resposta relacionada às oscilações hormonais do ciclo menstrual.⁵² Neste estudo esta relação não pode ser avaliada porque o número de mulheres foi pequeno e a maioria delas estava numa idade compatível com a menopausa. Entretanto, como os dois exames foram realizados no mesmo dia, a avaliação foi feita na mesma fase do ciclo menstrual.

Comparando a concordância do PAT a do BART, técnica mais validada e aplicada para avaliação não invasiva da função endotelial em pesquisas, o RHI apresenta um CV de 25,8%, valor compatível com aquele proposto em diretriz sobre o BART que considera concordância aceitável a variação de 20 a 30% na FMD, em relação à média da amostra avaliada.¹⁸ Quanto aos CV descritos para o FMD, existe discrepância na literatura. O menor deles foi descrito por Sorensen *et al* em estudo frequentemente citado (CV = 1,8%).¹⁹ Entretanto, este valor não foi reproduzido nos demais estudos nos quais os CV apresentam valores iguais a 2,3%,¹⁴ 13,9%,²⁰ 14,3%,⁵³ 29%⁵⁴ e 41%.²¹ Esta variação pode ser secundária à experiência do observador e à dificuldade de padronização de protocolos para estudos que avaliam a FMD. A presença destes fatores é corroborada pela diferença das médias encontradas nestes estudos (FMD 5-19%).⁴² Quanto ao ICC, os valores encontrados para FMD também são discrepantes: 0,54 a 0,92.^{10, 11, 16}

Em relação aos outros estudos que avaliaram a reprodutibilidade do método PAT, o CV foi calculado em apenas dois deles. No primeiro, 44 adolescentes com *diabetes mellitus* do tipo 1 foram submetidos a dois exames com quatro semanas de intervalo. O CV detectado foi 14,8%, porém outros parâmetros de concordância e confiabilidade não foram descritos.³² Liu *et al* avaliaram 22 adultos saudáveis e calcularam o CV para exames realizados com intervalos diferentes. Os seguintes resultados foram encontrados: 15,3%, 16,1% e 22,3%, para

intervalos de 0,5, 1 e 2 horas, respectivamente. Neste estudo, o maior ICC detectado foi 0,47.³³ Outros dois estudos publicados reportaram o ICC, um deles avaliou 30 adolescentes saudáveis e o outro 12 adultos jovens, ambos com intervalo de 1 a 7 dias entre os exames. Os ICC encontrados foram 0,73 e 0,78, respectivamente.^{34, 35} Comparando os resultados do presente estudo com os descritos na literatura, com relação ao CV, os resultados são próximos, mesmo em amostras com perfil de pacientes diferentes, refletindo que o CV é realmente um parâmetro de avaliação pura da medida. Quanto ao ICC, o valor encontrado por Liu *et al* (0,47), distinguiu-se dos outros.³³ Isto provavelmente ocorreu pois a confiabilidade é uma característica do desempenho de um instrumento dependente da variabilidade entre os sujeitos avaliados.³⁶ No estudo de Liu *et al*, para o participante ser incluído, deveria apresentar dois RHI maiores que 2,00, o que tornou a sua amostra mais homogênea em relação aos outros estudos e, portanto, o seu ICC menor.

Os dados do presente estudo mostram que nesta amostra, o PAT apresenta confiabilidade muito boa (ICC=0,76) sendo, portanto, um método útil para avaliação da função endotelial em estudos com objetivo discriminativo. Esta capacidade de distinguir grupos é mantida independente do sexo, da presença de obesidade e da faixa etária. Em estudos de intervenção nos quais o RHI seria usado como desfecho primário, ou em estudos prospectivos nos quais medidas repetidas para detectar variações no mesmo sujeito fazem-se necessárias, o uso do PAT deve ser feito com cautela, tendo em vista que o erro da medida necessita ser menor que aquele que se deseja detectar. Como evidenciado pelo gráfico de Bland-Altman e pelo coeficiente de variação (CV=25,8%), o método é aceitável para este fim, porém o erro da medida deve ser levado em conta no planejamento amostral e na interpretação e comparação de resultados seriados.^{12, 23}

As limitações deste estudo devem ser consideradas. Como trata-se de um estudo observacional, não foi possível solicitar a abstenção do uso de medicações, o que pode ter influência sobre a variabilidade do método. Como a pressão arterial foi medida apenas uma vez, antes do primeiro exame, a influência desta sobre a variabilidade do RHI não pôde ser avaliada. A técnica de Bland-Altman, descrita originalmente para comparação de métodos, foi utilizada para avaliação de repetição de exames com o mesmo método.³⁷ No presente estudo, o PAT não foi comparado a outra forma de avaliação da função endotelial como o BART. Assim, a reprodutibilidade dos dois métodos nesta amostra não pode ser comparada, o que auxiliaria no entendimento das causas da variabilidade: resposta fisiológica à hipermia

reativa ou erro do instrumento. É importante ressaltar que o PAT avalia a função endotelial na microvasculatura enquanto o BART o faz em artérias de condução. Novos estudos são necessários para definir se estas medidas representam o mesmo fenômeno.³⁰

As forças deste estudo incluem a utilização de protocolo minucioso, que parece refletir a resposta máxima da distensibilidade vascular secundária à liberação de ON, portanto dependente do endotélio.²⁵ A amostra é a maior relatada na literatura em estudos de reprodutibilidade do exame PAT e incluiu perfis variáveis, simulando a situação em que o método seria empregado. Além disso, este é o primeiro estudo de reprodutibilidade do método PAT em população não exclusivamente caucasiana, sugerindo a utilidade deste em estudos multiétnicos.

Em conclusão, este estudo mostra que o exame PAT é factível e reprodutível em adultos, independente do sexo, ser ou não idoso ou da presença de obesidade. A confiabilidade do método avaliada pelo ICC foi muito boa, sugerindo que o exame possa ser usado em estudos com objetivo discriminativo. A concordância foi aceitável quando comparada a outros métodos não invasivos de avaliação da função endotelial, permitindo o uso desta técnica em estudos de intervenção e avaliação prospectiva. Por estas características e por ser de fácil execução, o PAT apresenta-se como uma ferramenta promissora para avaliação da disfunção endotelial em futuros estudos clínicos e epidemiológicos.

3.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ross E. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.
2. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;115:1135–1143.
3. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;299:373–376.
4. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Lüscher TF. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314–1321.
5. Halcox J, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;106:653–658.
6. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005;25:111(3):363–368.
7. Gokce N, Keaney J, Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function – A prospective study. *Circulation* 2002;105:1567–1572.
8. Celermajer DS. Endothelium Dysfunction: Does it Matter? Is It Reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:325–333
9. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, Lam CW, Metreweli C, Celermajer DS. Effects of diet and exercise on obesity related vascular dysfunction in children. *Circulation* 2004;109:1981–1986.
10. Yeboah J, Crouse JR, Hsu F-C, Burke GL, Herrington DM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007;115:2390–2397.
11. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Jonhson C, Polak JF, Post W, Lima JA, Crouse JR, Herri DM. Predictive Value of Brachial Flow-Mediated Dilation for Incident Cardiovascular Events in a Population-Based Study: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2009;120:502–509.
12. Anderson, TJ. Prognostic Significance of Brachial Flow-Mediated Vasodilation. *Circulation* 2007;115:2373–2375.
13. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046–1051.

14. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-Invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111–1115.
15. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD et al. Close relationship of endothelium function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1235–1241.
16. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasani RS, Keaney JF, Jr, Lehman B, Fan S, O'Leary DH, Vita JA. Clinical correlates and heritability of endothelial function in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;109:613–619.
17. Chequer G, Navarro TP, Nascimento BR, Falqueto EB, Nascimento DC, Alencar MCN, Mandil A, Saad JA, Fonseca CP, Ribeiro AL. Noninvasive assessment of endothelial function and ST segment changes during exercise testing in coronary artery disease. *Braz J Med Biol Res* 2009;42:413–419.
18. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257–265.
19. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, Deanfield JE. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995;74:247–253.
20. Hijmering ML, Stroes ESG, Pasterkamp G, Siersevoort M, Banga JD, Rabelink TJ. Variability of flow mediated dilation: consequences for clinical application. *Atherosclerosis* 2001;157:369–373.
21. Malik J, Wichterle D, Haas T, Melenovsky V, Simek J, Stulc T. Repeatability of noninvasive surrogates of endothelial function. *Am J Cardiol* 2004;94:693–696.
22. de Roos NM, Bots ML, Schouten EG, Katan MB. Within-subject variability of flow-mediated vasodilation of the brachial artery in healthy men and women: implications for experimental studies. *Ultrasound Med Biol* 2003 Mar;29:401–406.
23. Donald AE, Halcox JP, Charakida M, MD, Storry C, Wallace SML, Cole TJ, Friberg P, Deanfield JE. Methodological approaches to optimize reproducibility and power in clinical studies of flow-mediated dilation. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1959–1964.
24. Kuvin JT, Patel RP, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP, Karas RH, Udelson JE. Assessment of Peripheral Vascular Endothelial Function with Finger Arterial Pulse Wave Amplitude. *Am Heart J* 2003;146:168–174.

25. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S, Mitra D, Ganz P. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J Appl Physiol* 2006;101:545–548.
26. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2137–2141.
27. Dhindsa M, Sommerlad SM, DeVan AE. Interrelationships among noninvasive measures of postischemic macro- and microvascular reactivity. *J Appl Physiol* 2008;105:427–432.
28. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasani RS, Schnabel R, Pryde MM, Mitchell GF, Sheffy J, Vita JA, Benjamin EJ. Cross-Sectional Relations of Digital Vascular Function to Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:2467–2474.
29. Mulukutla SR, Venkitachalam L, Bambs C, Kip KE, Aryan Aiyer I, Marroquin OC, Reis SE. Black race is associated with digital artery endothelial dysfunction: results from the Heart SCORE study. *Eur Heart J* 2010;31:2808–2815.
30. Hamburg NM, Palmisano J, Larson MG, Sullivan LM, Lehman BT, Vasani RS, Levy D, Mitchell GF, Vita JA, Benjamin EJ. Relation of Brachial and Digital Measures of Vascular Function in the community: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2011;57:390–396.
31. Rubinshtein R, Kuvin J, Soffler M, Lennon RL, Lavi S, Nelson RE, Pumper GM, Lerman L, Lerman A. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J* 2010;31:1142–1148.
32. Haller MJ, Stein J, Shuster J, Theriaque D, Silverstein J, Schatz DA, Earing MG, Lerman A, Mahmud FH. Peripheral artery tonometry demonstrates altered endothelial function in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007;8:193–198.
33. Liu J, Wang J, Jin Y, Roethig HJ, Unverdorben M. Variability of Peripheral Arterial Tonometry in the Measurement of Endothelial Function in Healthy Men. *Clin Cardiol* 2009;32:700–704.
34. Selamet Tierney ES, Newburger JW, Gauvreau K, Geva J, Coogan E, Colan SD, De Ferranti SD. Endothelial pulse amplitude testing: feasibility and reproducibility in adolescents. *J Pediatr* 2009;154:901–905.
35. Tomfohr LM, Martin TM, Miller GE. Symptoms of depression and impaired endothelial function in healthy adolescent women. *J Behav Med* 2008;31:137–143.
36. Vet HCW, Terwee CB, Knol DL, Bouter LM. When to use agreement versus reliability measures. *J Clin Epidemiol* 2006;59:1033–1039.

37. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307–310.
38. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, Schnell TI, Pumper GM, Kuvin JT, Schnall RP, Holmes DR, Higano ST, Lerman A. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1761–1768.
39. Aquino E, Barreto SM, Bensenor I, Carvalho M, Chor D, Duncan B, Lotufo P, Mill JG, Molina MC, Mota E, Passos VMA, Schmitdt MI, Szklo M. ELSA-Brasil (Brazilian Longitudinal Study of Adult Health): objectives and design. *Am J Epidemiol* 2011; In press.
40. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983;17:45–56.
41. Laake P, Benestad HB, Olsen BR. Research Methodology in the Medical and Biological Sciences. 1^a edição. Elsevier Ltd, 2007.
42. Celermajer DS. Reliable Endothelial Function Testing: At Our Fingertips? *Circulation* 2008;117:2428–2430.
43. Faizi AK, Kornmo DW, Agewall S. Evaluation of endothelial function using finger plethysmography. *Clin Physiol Funct Imaging* 2009;29:372–375.
44. Hulley SB, Cummings SR, Warren S, Grady DG, Newman TB. Designing Clinical Research. 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
45. Hijmering ML, Stroes ES, Olijhoek J, Hutten BA, Blankestijn PJ, Rabelink TJ. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):683–688.
46. Etsuda H, Takase B, Uehata A, Kusano H, Hamabe A, Kuhara R, Akima T, Matsushima Y, Arakawa K, Satomura K, Kurita A, Ohsuzu F. Morning attenuation of endothelium-dependent, flow-mediated dilation in healthy young men: possible connection to morning peak of cardiac events? *Clin Cardiol* 1999;22:417–421.
47. Gaenzer H, Sturm W, Kirchmair R, Neumayr G, Ritsch A, Patsch J. Circadian variation of endothelium-dependent vasodilatation of the brachial artery as a confounding factor in the evaluation of endothelial function. *Atherosclerosis* 2000;149:227–228.
48. Harris RA, Padilla J, Rink LD, Wallace JP. Variability of flow-mediated dilation measurements with repetitive reactive hyperemia. *Vasc Med* 2006;11:1–6.
49. Tsai WC, Li YH, Lin CC, Chao TH, Chen JH. Effects of oxidative stress on endothelial function after a high-fat meal. *Clin Sci (Lond)* 2004;106:315–319.

50. Mahmud FH, Uum SV, Kanji N, Thiessen-Philbrook H, Clarson CL. Impaired Endothelial Function in Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr* 2008;152:557–562.
51. Giannattasio C, Vincenti A, Failla M, Capra A, Cirò A, De Ceglia S, Gentile G, Brambilla R, Mancina G.: Effects of heart rate changes on arterial distensibility in humans. *Hypertension* 2003;42:253–256.
52. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Ishikawa M, Kozaki K, Toba K, Sagara Y, Taketani Y, Orimo H. Modulation of endothelium dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995;92:3431–3435.
53. Anderson TJ, Charbonneau F, Title LM, Buithieu J, Sarah Rose M, Conradson H, Hildebrand K, Fung M, Verma S, Lonn EM. Microvascular Function Predicts Cardiovascular Events in Primary Prevention Long-Term Results From the Firefighters and Their Endothelium (FATE) Study. *Circulation* 2011;123:163–169.
54. Lind L, Fors N, Hall J, Marttala K, Stenborg A. A Comparison of Three Different Methods to Evaluate Endothelium-Dependent Vasodilation in the Elderly: The Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2368–2375.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo avaliou a reprodutibilidade do método PAT para avaliação da função endotelial em amostra de uma coorte de adultos que pretende investigar os determinantes de doenças cardiovasculares e *diabetes mellitus* no Brasil (ELSA). Os resultados encontrados permitem concluir que o PAT é um exame factível, com boa reprodutibilidade em adultos, independente do sexo, faixa etária ou presença de obesidade. Como o principal objetivo do ELSA no que concerne à avaliação da função endotelial é o de distinguir grupos, o PAT poderá ser utilizado com confiabilidade muito boa (ICC=0,76).

Adicionalmente, foi possível concluir que o protocolo utilizado no ELSA evitou erros sistemáticos e que não houve tendência da concordância conforme o valor do RHI. A reprodutibilidade foi, portanto, semelhante em pacientes com valores altos ou baixos do RHI. A realização do ajuste de margens por profissional treinado não comprometeu a reprodutibilidade do método. Além disso, foi detectado que, provavelmente, o erro da medida deve-se à variabilidade biológica da resposta à isquemia e outros estudos são necessários para definir fatores que possam ter influência sobre a vasodilatação dependente do endotélio. Sabe-se, por exemplo, que os vasos digitais são altamente responsivos ao tônus simpático, o que inclusive pode dificultar a implementação do método em ambiente não controlado.²⁹

Com relação à avaliação da função endotelial, é importante mencionar que, apesar de ser alvo de muitos estudos recentes, ela ainda não apresenta aplicação na prática clínica. É preciso que novos estudos confirmem os resultados encontrados em relação à capacidade prognóstica da disfunção endotelial, assim como mostrem que a sua adição aos escores de risco cardiovascular vigentes, amplamente utilizados na prática clínica, pode melhorar a estratificação de risco permitindo a ação de medidas preventivas. A respeito da disfunção endotelial como alvo para intervenções terapêuticas, precisa-se provar que ela melhora com a intervenção proposta e que isto diminui o risco de eventos cardiovasculares, para então concluirmos que a detecção da disfunção endotelial tem impacto na decisão clínica, resultando em melhores desfechos.³⁰

²⁹ Hamburg NM, Benjamin EJ. Assessment of endothelial function using digital pulse amplitude tonometry. *Trends Cardiovasc Med* 2009; 19:6–11.

³⁰ Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, Ballantyne CM, Criqui MH, Elkind MS, Go AS, Harrell FE Jr, Hong Y, Howard BV, Howard VJ, Hsue PY, Kramer CM, McConnell JP, Normand SL, O'Donnell CJ, Smith SC Jr, Wilson PW. Criteria for evaluation of novel risk markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009; 119(17):2408-16.

A escolha da inclusão do método PAT no ELSA foi baseada na sua praticidade. No entanto, este método apresenta limitações: poucos estudos que o utilizaram compararam a resposta vascular à hiperemia reativa com aquela secundária a ação de um vasodilatador direto, independente do endotélio, como a nitroglicerina; poucos estudos foram realizados em populações não caucasianas; e o custo dos sensores, que são de utilização única. Além disso, o RHI reflete a resposta vasodilatadora microvascular, enquanto o BART, método mais utilizado até o momento em estudos clínicos, avalia a resposta à hiperemia em vasos de condução. Hamburg *et al*, em publicação recente, compararam os dois métodos citados e concluíram que os fatores de risco cardiovasculares relacionados a eles são diferentes. A idade, por exemplo, foi inversamente relacionada ao FMD e, ao contrário do esperado, causou pouca variação no RHI.³¹ Novos estudos comparando a função endotelial medida pelo PAT com aquela avaliada pelo BART são fundamentais para definirmos se a classificação da função endotelial proposta pelos dois métodos produzem informações distintas ou podem ser utilizadas de maneira intercambiável.

A reprodutibilidade do PAT descrita neste estudo através de parâmetros de confiabilidade e concordância é aceitável, o que torna o seu uso promissor para avaliação da função endotelial em estudos clínicos e epidemiológicos. Assim, as perspectivas do uso da avaliação da função endotelial no ELSA são estudar a associação da função endotelial medida pelo RHI aos fatores de risco cardiovascular clássicos, a marcadores inflamatórios - como a PCR ultrasensível - e aos índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Esta última associação ainda não foi avaliada em estudos epidemiológicos e pode auxiliar no entendimento da influência do sistema nervoso autônomo na função endotelial microvascular.

Acredita-se que a avaliação da função endotelial no ELSA poderá contribuir para o estudo da história natural e do curso clínico das doenças cardiovasculares em nossa população, disponibilizando valores de referência e permitindo, em componente prospectivo, testar a importância da disfunção endotelial como um preditor destas doenças, principais causas de morbidade e mortalidade entre adultos e idosos no país.

³¹ Hamburg NM, Palmisano J, Larson MG, Sullivan LM, Lehman BT, Vasan RS, Levy D, Mitchell GF, Vita JA, Benjamin EJ. Relation of Brachial and Digital Measures of Vascular Function in the community: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2011; 57:390-396.

APÊNDICE A

ORIENTAÇÕES AO PARTICIPANTE

"Este exame tem o objetivo de avaliar a dilatação dos vasos do braço após a diminuição da circulação para a mão, por meio de curvas no computador. A diminuição da circulação será realizada através da insuflação do aparelho de pressão no braço, como é feito quando medimos a pressão. O exame tem três etapas: antes, durante e após a insuflação. Durante a insuflação, você poderá sentir um formigamento e desconforto na mão, que melhora ao final e não causa danos a sua saúde. Para o sucesso do exame, é importante que você fique relaxado e evite a movimentação."

APÊNDICE B

ESCALA VISUAL ANALÓGICA DA DOR

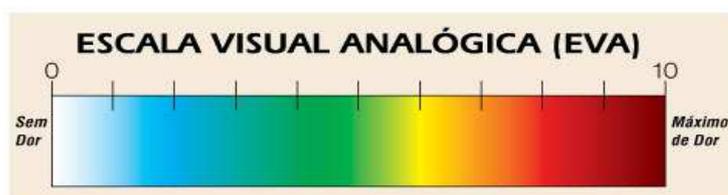


Figura 1. Escala visual analógica empregada para mensuração da dor.

PERGUNTAS:

1. O(A) senhor (a) sentiu dor durante este exame? (Se não, marque zero. Se sim, pergunte a questão abaixo)
 - Se nesta escala, zero significa a ausência de dor e 10 significa a pior dor que você pode imaginar, como o(a) senhor (a) classificaria a sua dor nesta escala?
2. O(A) senhor (a) sentiu desconforto durante este exame? (Se não, marque zero. Se sim, pergunte a questão abaixo)
 - Se nesta escala, zero significa a ausência de desconforto e 10 significa o pior desconforto que você pode imaginar, como o(a) senhor (a) classificaria o seu desconforto nesta escala?

ANEXO A**FOLHA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 186/06

Interesse: Prof. (a) Sandhi Maria Barreto
Depto. De Medicina Preventiva e Social
Faculdade de Medicina -UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 28 de junho de 2006 o projeto de pesquisa intitulado “**ELSA - Estudo longitudinal da saúde do adulto.**” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Apresentação do estudo: O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – Elsa – é uma pesquisa sobre doenças cardiovasculares, diabetes e outras doenças crônicas. É um estudo pioneiro no Brasil por ser realizado em várias cidades e por acompanhar as pessoas estudadas por um longo período de tempo. Graças a pesquisas semelhantes desenvolvidas em outros países, hoje se sabe, por exemplo, da importância de cuidados à pressão arterial e à dieta na prevenção dessas doenças.

Objetivos do estudo:

O Elsa investigará fatores que podem levar ao desenvolvimento dessas doenças ou ao seu agravamento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção ou tratamento. Os fatores de interesse incluem aspectos de sua vida, família, trabalho, lazer e saúde em geral, inclusive fatores genéticos.

Instituições envolvidas no estudo:

O Elsa será realizado em instituições públicas de ensino e pesquisa localizadas em seis estados brasileiros (BA, ES, MG, RJ, RS e SP)³² e envolverá 15.000 funcionários dessas instituições. É coordenado por representantes de cada Centro de Investigação, do Ministério da Saúde e do Ministério da Ciência e Tecnologia tendo sido aprovado pelas Comissões de Ética em Pesquisa dos seis centros. Em Minas Gerais, o estudo está sob a responsabilidade da Universidade Federal de Minas Gerais.

Participação no estudo:

O(a) Sr./Sra. é convidado(a) a participar da pesquisa Elsa, a qual envolve o acompanhamento dos participantes por pelo menos sete anos, com a realização de entrevistas, de exames e medidas que ocorrerão no Centro de Investigação Elsa-MG, situado no Campus Saúde da UFMG, Av. Alfredo Balena, 190.

Na primeira visita, sua permanência no Centro deverá ser de cerca de quatro horas, e caso necessário, será solicitada sua liberação para participar da pesquisa em horário de trabalho. Nessa oportunidade, o(a) Sr./Sra. será entrevistado sobre questões do seu dia a dia e condições de saúde, realizará algumas medidas (peso, altura e pressão arterial), exame de urina, ultrassom do abdome e do coração, eletrocardiograma, e fotografia do fundo de olho. Realizará também exames de sangue³³, para os quais serão feitas duas coletas: a primeira quando chegar, em jejum de 12 horas, e a segunda, após duas horas da ingestão de uma bebida doce padrão. O total de sangue coletado será de 80 ml (cerca de 5 colheres de sopa), uma quantidade muito menor do que uma doação de sangue, e que para uma pessoa adulta, não traz inconveniências. O procedimento para a coleta de sangue segue rotinas hospitalares e espera-se apenas um leve desconforto associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de desmaio ou pequena reação local, mas esses efeitos são

³² Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade de São Paulo (USP), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

³³ Hemograma, exames diagnósticos para diabetes (p. ex. glicose em jejum e teste de tolerância à glicose), creatinina, dosagem de lipídios, hormônios associados ao diabetes ou à doença cardiovascular e provas de atividade inflamatória.

passageiros e não oferecem riscos. A maioria dos exames que será realizada faz parte da rotina médica e nenhum deles emite radiação ou representa risco para gestantes.

A coleta de sangue e os demais procedimentos serão realizados por pessoal capacitado e treinado para este fim, sendo supervisionados por profissional qualificado que poderá orientá-lo no caso de dúvida, ou alguma outra eventualidade.

Após esta primeira visita, faremos contatos breves durante os próximos anos para acompanhar as modificações no seu estado de saúde. O(a) Sr./Sra. será contatado por telefone, correspondência ou e-mail, para obtenção de informações adicionais e também será convidado para novas visitas ao Centro de Investigação Elsa-MG, que ocorrerão a cada três anos. Por isso, é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança.

Para poder acompanhar melhor sua situação de saúde, solicitaremos informações à UFMG e a outras instituições do sistema de saúde, sobre a ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza. Para isso solicitamos sua concordância e assinatura de uma autorização expressa em anexo.

Armazenamento de material biológico:

Considerando os avanços da ciência, serão armazenadas amostras de sangue, de forma padronizada e sigilosa, para futuras análises sobre as doenças em estudo. Uma parte do sangue coletado ficará estocada localmente, uma parte no laboratório central do Hospital Universitário da USP (Avenida Lineu Prestes, 2565, São Paulo SP) e outra na Fundação Oswaldo Cruz (Avenida Brasil, 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ, 21040-360), para estudos científicos nos próximos anos.

O Comitê Diretivo da pesquisa Elsa é responsável pelas amostras juntamente com os coordenadores em cada local de estoque. As amostras serão utilizadas apenas quando estiverem de acordo com os procedimentos descritos no projeto originalmente aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa dos Centros de Investigação. Caso torne-se relevante estudar novos marcadores genéticos não contemplados nos objetivos do projeto original, seu material biológico somente será utilizado mediante encaminhamento de adendo a esse termo, encaminhado às Comissões de Ética e Pesquisa dos Centros de Investigação (CEPs) e à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Seus direitos como participante:

Sua participação é inteiramente voluntária, sendo fundamental que ocorra em todas as etapas do estudo. Entretanto, se quiser, poderá deixar de responder a qualquer pergunta durante a entrevista, recusar-se a fazer qualquer exame, solicitar a substituição do entrevistador ou deixar de participar da pesquisa a qualquer momento.

Não será feito nenhum pagamento pela sua participação, porém os resultados das medidas e exames realizados que sejam relevantes para sua avaliação clínica lhe serão entregues. O Sr./Sra. também poderá obter esclarecimentos sobre todas as informações que foram coletadas, mediante solicitação, a qualquer momento. Caso sejam detectadas alterações, se necessário, o(a) Sr./Sra. será encaminhado(a) com orientação para acompanhamento em unidades da rede SUS ou outro serviço de saúde de sua preferência. O Centro de Investigação Elsa-MG estará à disposição para prestar esclarecimentos sobre os exames e seus resultados aos profissionais médicos envolvidos. Se durante a sua permanência no Centro de

Investigação forem identificados problemas que requeiram atenção de urgência/emergência, o(a) Sr./Sra. será atendido no Hospital das Clínicas da UFMG.

Todas as informações obtidas das entrevistas e nos exames serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise estatística, e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto, ou profissionais de saúde que porventura venham a lhe prestar atendimento ou cuidados como paciente. Isso significa que a informação coletada é sigilosa, mas não anônima, podendo ser identificada quando necessário, pelo nome do participante, a partir de um código identificador do projeto. Contudo, em nenhuma hipótese será permitido aos seus empregadores ou superiores hierárquicos o acesso às informações coletadas.

Uma cópia deste Termo de Consentimento lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo ou qualquer intercorrência o Sr poderá contatar a Professora Dra. Sandhi Maria Barreto, Av. Alfredo Balena 190, sala 813, telefone (31) 32489938, coordenadora do projeto no Centro de Investigação Elsa-MG. O Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais pode ser contatado pelo seguinte telefone: (31) 2409 4592 . Sua assinatura abaixo significa que o(a) Sr./Sra. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa ELSA.

ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO – Elsa

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do participante:

Documento de Indentidade:

Data de nascimento:

Endereço:

Telefone para contato:

(código de barras poderá substituir detalhamento da identificação feito em outro formulário na mesma ocasião)

Declaro que compreendi as informações apresentadas neste documento e dei meu consentimento para participação no estudo.

Assinatura _____

Declaro concordar que amostras de sangue sejam armazenadas para análises futuras sobre as doenças em estudo.

Sim **Não**

Declaro autorizar os pesquisadores do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – Elsa, a obter informações sobre meu histórico de saúde junto à UFMG e a outras instituições de saúde, a partir de prontuários médicos ambulatoriais, de emergência e/ou internação, conforme situação específica.

Sim **Não**

Assinatura _____

Local _____ Data ____/____/____

Nome do entrevistador/a:

Código do entrevistador no Centro de Investigação Elsa-MG:

Assinatura: _____

Testemunha: _____