

Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e complexo médio-intimal das artérias carótida e braquial: avaliação de indivíduos com e sem fatores de risco para aterosclerose*

Brachial artery flow-mediated dilatation and intima-media thickness of carotid and brachial arteries: evaluation of individuals with and without risk factors for atherosclerosis

Cristiane Martins Soares¹, Hilton Augusto Koch², Carlos Antônio Barbosa Montenegro³, Jorge Fonte de Rezende Filho⁴, Sandra Pereira Leite⁵, Antônio Rodrigues Braga Neto⁶, Carlos Eduardo Ferreira Novaes⁷

Resumo OBJETIVO: Avaliar a função endotelial em pacientes com fatores de risco para aterosclerose pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA) e complexo médio-intimal (CMI) das artérias carótida e braquial. MATERIAIS E MÉTODOS: Estudo transversal, caso controle, no qual foi avaliada a função endotelial pelo DILA e CMI das artérias carótida e braquial e presença ou não de fatores de risco para aterosclerose, em 112 pacientes assim distribuídos: mulheres com fatores de risco ($n = 49$), mulheres grupo controle ($n = 24$), homens com fatores de risco ($n = 21$) e homens grupo controle ($n = 18$). RESULTADOS: O DILA esteve comprometido significativamente no grupo fator de risco, quando comparado ao controle, independente do sexo: em mulheres, $15,2 \times 25,3$ ($p < 0,01$); em homens, $11,8 \times 16,8$ ($p < 0,02$). Já o CMI, tanto na braquial quanto na carótida, não foi significativo, independente do sexo: braquial em mulheres, $0,3 \times 0,3$ ($p < 0,06$); braquial em homens, $0,36 \times 0,23$ ($p < 0,07$); carótida em mulheres, $0,6 \times 0,4$ ($p < 0,07$); carótida em homens, $0,85 \times 0,38$ ($p < 0,08$). Utilizou-se como índice de significância $p < 0,05$. CONCLUSÃO: O DILA foi eficiente para atestar comprometimento endotelial em população de risco para aterosclerose. **Unitermos:** Aterosclerose; Disfunção endotelial; Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial; Complexo médio-intimal das artérias braquial e carótida.

Abstract OBJECTIVE: To evaluate endothelial function in patients with risk factors for atherosclerosis by measuring brachial artery flow-mediated dilatation (BAFMD) and intima-media thickness (IMT) of carotid and brachial arteries. MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional, case-control study in which endothelial function was evaluated by measurement of BAFMD and IMT of carotid and brachial arteries and presence or absence of risk factors in 112 patients distributed as follows: women with risk factors ($n = 49$), women control group ($n = 24$), men with risk factors ($n = 21$), men control group ($n = 18$). RESULTS: BAFMD was significantly compromised in the group with risk factors as compared with the control group, regardless of sex: in women, 15.2×25.3 ($p < 0.01$); in men, 11.8×16.8 ($p < 0.02$). On the other hand, IMT was not significant both for the carotid and brachial arteries, regardless of sex: brachial artery in women, 0.3×0.3 ($p < 0.06$); brachial artery in men, 0.36×0.23 ($p < 0.07$); carotid artery in women, 0.6×0.4 ($p < 0.07$); carotid artery in men, 0.85×0.38 ($p < 0.08$). The significance level was set at 5% ($p < 0.05$). CONCLUSION: Measurement of BAFMD was effective for detecting endothelial impairment in a population with risk factors for atherosclerosis. **Keywords:** Atherosclerosis; Endothelial dysfunction; Brachial artery flow-mediated dilatation; Intima-media complex of the carotid and brachial arteries.

Soares CM, Koch HA, Montenegro CAB, Rezende Filho JF, Leite SP, Braga Neto AR, Novaes CEF. Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial e complexo médio-intimal das artérias carótida e braquial: avaliação de indivíduos com e sem fatores de risco para aterosclerose. Radiol Bras. 2010;43(6):389–393.

* Trabalho realizado na 33ª Enfermaria (Maternidade) da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, em conjunto com a Clínica de Ultrassonografia Botafogo e Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

1. Médica da 33ª Enfermaria (Maternidade) da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Professor Titular de Radiologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Chefe do Serviço de Radiologia da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Professor Titular de Obstetrícia da Universidade Federal do

Rio de Janeiro (UFRJ), Membro Titular da Academia Nacional de Medicina, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

4. Chefe da 33ª Enfermaria (Maternidade) da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, Professor Adjunto de Obstetrícia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

5. Médica Ecografista Vascular do Serviço de Cardiologia DASA, Clínica de Ultrassonografia Botafogo e Rede Labs, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

6. Médico da 33ª Enfermaria (Maternidade) da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, Professor Adjunto do Curso

de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

7. Chefe de Clínica da 33ª Enfermaria (Maternidade) da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro, Professor Assistente de Obstetrícia da Universidade Gama Filho (UGF), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Endereço para correspondência: Dra. Cristiane Martins Soares. 33ª Enfermaria (Maternidade) da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro. Rua Santa Luzia, 206, Castelo. Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 20020-022. E-mail: crismmed@yahoo.com.br

Recebido para publicação em 24/7/2010. Aceito, após revisão, em 21/9/2010.

INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma doença degenerativa de etiologia multicausal. Diferentes fatores de risco (genéticos e adquiridos) atuando em conjunto podem determinar sua ocorrência em mais de 50% da população adulta mundial. Várias doenças podem acometer as artérias de homens e mulheres, desde o nascimento até a velhice.

Das principais artérias acometidas por esta enfermidade, as mais estudadas são as carótidas, e dentre todas as lesões das artérias carótidas responsáveis por doença cerebrovascular de origem extracraniana, 90% ocorrem em decorrência da aterosclerose. As demais são representadas por doenças não ateroscleróticas, tais como: acotovelamento, arterite de Takayasu, displasia fibromuscular, compressões extrínsecas, dissecação da íntima, aneurisma e trauma⁽¹⁾.

O acidente vascular cerebral (AVC) representa uma das doenças que mais matam no mundo. É a maior causa de incapacitação da população na faixa etária superior a 50 anos, sendo responsável por 10% do total de óbitos, 32,6% das mortes com causas vasculares e 40% das aposentadorias precoces no Brasil. O País está entre os dez primeiros com maiores índices de mortalidade por AVC⁽²⁾.

A doença cardiovascular é a primeira causa de morte nos países desenvolvidos e demanda elevados custos socioeconômicos⁽³⁾. Em 2003, 69% dos óbitos bem definidos no Brasil foram causados por doenças crônicas não transmissíveis, das quais 32% eram cardiovasculares. Em 2005, dos 6 bilhões de reais gastos com o pagamento de autorizações de internação hospitalar (exceto partos), as doenças crônicas representaram 58% do gasto total, liderado pelos gastos das doenças cardiovasculares (22%). Além disso, essas doenças crônicas pioram a qualidade de vida e comprimem o orçamento das populações mais pobres e mais acometidas por tais doenças e suas complicações mais frequentes⁽⁴⁾.

O início silencioso da doença vascular na parede arterial progride com mecanismos já conhecidos, que incluem: disfunção endotelial, inflamação, formação da placa e remodelação vascular, posterior ruptura da placa aterosclerótica e trombose⁽⁵⁾.

A disfunção endotelial é importante passo na formação das doenças cardiovasculares⁽⁶⁾ e participa na rotura da placa de ateroma, responsável por 70% dos infartos agudos do miocárdio em pacientes assintomáticos⁽⁷⁾.

O perfil endotelial pode ser avaliado pela medida da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (DILA), que é fundamentado na capacidade de produção de óxido nítrico liberado pelo endotélio após estímulo isquêmico⁽⁸⁾, que promoverá dilatação arterial. Este é um exame ultrassonográfico, não invasivo e de baixo custo, que permite detecção da disfunção endotelial pré-placa, propiciando terapêutica profilática e redução dos agravos à saúde decorrentes dessas alterações.

Outro aspecto da doença carotídea a ser notado é a sua relação com o espessamento do complexo médio-intimal (CMI), que é considerado um fator de risco cardiovascular e pode ser um bom marcador para a evolução e predição de acidentes vasculares sistêmicos futuros⁽⁹⁾. Em indivíduos normais, a espessura máxima do CMI da artéria carótida comum pré-bifurcação é de 0,8 mm. Valores entre 0,9 e 1,4 mm são considerados como espessamento. Quando a espessura ultrapassa 1,4 mm, caracteriza-se placa de ateroma⁽¹⁰⁾.

O objetivo do presente estudo foi observar o perfil vascular de homens e mulheres com fatores de risco para aterosclerose, fazendo a avaliação destes utilizando como marcadores o DILA e o espessamento do CMI das artérias carótida e braquial.

MATERIAIS E MÉTODOS

Entre março e agosto de 2004, 112 pacientes provenientes dos ambulatórios geral e de especialidades da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro foram convidados a participar do estudo. Estes pacientes foram assim distribuídos: mulheres com fatores de risco ($n = 49$), mulheres do grupo controle ($n = 24$), homens com fatores de risco ($n = 21$) e homens do grupo controle ($n = 18$). Todos os pacientes do grupo controle eram normotensos, não tabagistas, não diabéticos, na menacme, sem história familiar de doenças vasculares, com nível de colesterol total menor ou igual a 200 mg/dl e idades entre 19 e 50 anos.

Foram considerados como fatores de risco para aterosclerose: obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia, aterosclerose, hipertensão arterial sistêmica, síndrome metabólica, tabagismo, osteoporose e distúrbios hormonais da tireoide.

Após aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro e assinatura do consentimento informado, todos os pacientes foram submetidos a exame ultrassonográfico para avaliação do DILA e do CMI das artérias carótida e braquial.

O DILA foi aplicado conforme técnica descrita por Celemajer et al. em 1992⁽¹¹⁾ e modificada por Montenegro em 2004⁽¹²⁾. O DILA foi realizado pelo mesmo médico examinador em todas as situações, com o paciente em decúbito dorsal, após repouso, em ambiente tranquilo e temperatura controlada. Não houve restrição à ingestão de medicamentos e alimentos, pois o objetivo do estudo era avaliar as condições dos pacientes em seus hábitos diários. A artéria braquial direita foi identificada com auxílio do Doppler colorido (equipamento de ultrassom 2D com Doppler colorido e espectral, transdutor de sonda linear com frequência de 14 MHz de alta resolução, da marca Toshiba Nemio, em modo B – Toshiba Medical Systems; Tóquio, Japão), entre 2 e 5 cm acima da prega cubital. Para mensuração do diâmetro da artéria braquial foi padronizada a medida limitada pela face íntima-luz (D1) na diástole. Provocou-se isquemia com manguito do esfigmomanômetro, previamente posicionado no braço direito, com pressão de 200 mmHg para todos os pacientes por 5 minutos e repetiu-se a medida da artéria entre 60 e 90 segundos após a interrupção da compressão (D2), no período da diástole, com auxílio do Doppler pulsátil. Para o cálculo do DILA utilizou-se a fórmula $(D2 - D1)/D1 \times 100$ e o resultado foi expresso em porcentagem (Figura 1). Utilizou-se como parâmetro de normalidade valor de 10% estabelecido por Regattieri et al.⁽¹³⁾.

O CMI é definido como a distância entre a borda principal da primeira linha ecogênica e a borda principal da segunda linha ecogênica⁽¹⁴⁾. A medida do CMI das carótidas foi realizada conforme descrição de Salonen e Salonen⁽¹⁵⁾, em que a primeira linha representa a interface do lúmen da

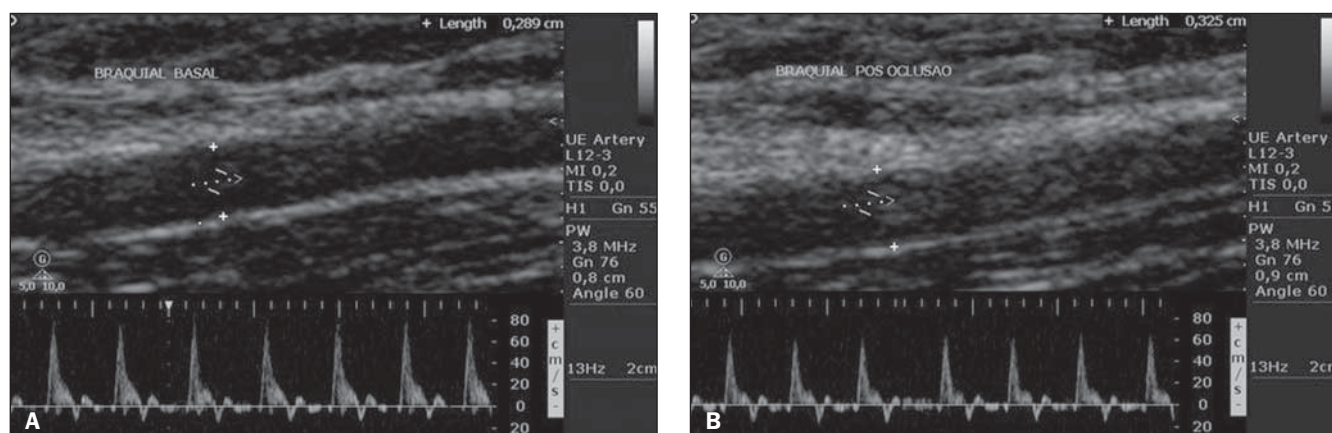


Figura 1. Imagem ecográfica de corte longitudinal da artéria braquial de paciente sem fator de risco para aterosclerose, na qual foi mensurado o diâmetro inicial da artéria braquial (pré-oclusão), de 0,8 cm, e o diâmetro final, de 0,9 cm, com valor de DILA calculado em 12,5%.

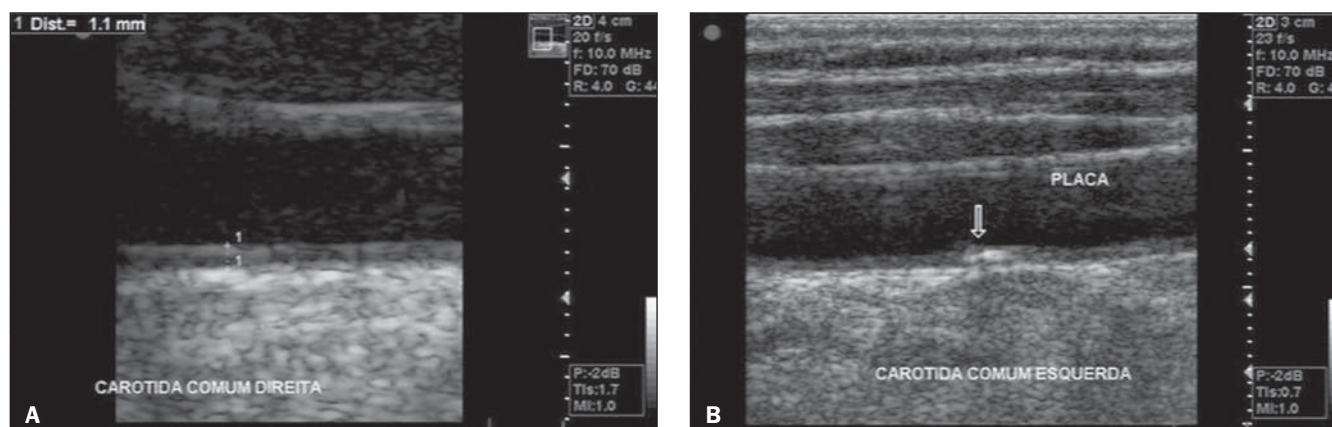


Figura 2. Imagens ecográficas de corte longitudinal da artéria carótida comum direita e esquerda de pacientes com fator de risco para aterosclerose, nas quais foram visualizados espessamento (A) e placa de ateroma (B).

íntima e a segunda linha representa a transição média-adventícia da carótida. Esta avaliação foi efetuada na parede mais distal ao transdutor e na artéria carótida comum distal, 1 a 2 cm proximais à bifurcação carotídea (Figura 2). Nas artérias braquiais também foi utilizada a mesma técnica de abordagem.

O limite de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,05$, e para o processamento e análise estatística dos resultados foi utilizado o teste de Mann-Whitney, do pacote SPSS 16.02 for Windows (SPSS Inc.; Chicago, IL, EUA). Este teste é proposto para amostras independentes, quando há ruptura dos pressupostos paramétricos, principalmente normalidade e homocedasticidade (variância semelhante entre os grupos comparados).

Os resultados foram expressos em média \pm desvio-padrão.

RESULTADOS

O DILA esteve comprometido significativamente no grupo fator de risco, quando comparado ao controle, independente do sexo. O DILA das mulheres com fator de risco foi de $15,2 (\pm 8,1)\%$ e no grupo controle foi de $25,3 (\pm 5,4)\%$; $p < 0,01$. Nos homens com fator de risco o DILA foi de $11,8 (\pm 7,2)\%$ e no grupo controle foi de $16,8 (\pm 4,2)\%$; $p < 0,02$.

Os valores encontrados na análise estatística do CMI nos grupos de risco e controle, respectivamente, foram os seguintes: na braquial – mulheres, $0,3 (\pm 0,1)\% \times 0,3 (\pm 0,1)\%$, $p < 0,06$; homens, $0,36 (\pm 0,1)\% \times 0,23 (\pm 0,05)\%$, $p < 0,07$; na carótida – mulheres, $0,6 (\pm 0,2)\% \times 0,4 (\pm 0,1)\%$, $p < 0,07$; homens, $0,85 (\pm 0,3)\% \times 0,38 (\pm 0,1)\%$, $p < 0,08$, mostrando que os CMIs, tanto da carótida quanto da braquial, não

foram significativos. Não houve correlação importante entre DILA, CMI na carótida e CMI na braquial entre os grupos estudados.

DISCUSSÃO

As doenças cerebrovasculares e cardiovasculares são uma das facetas do distúrbio generalizado da função vascular, verdadeiro processo pan-arterial. O primeiro estágio é a disfunção endotelial, que conduz ao espessamento da íntima e da média, com eventual desenvolvimento da placa ateromatosa. A persistência da disfunção endotelial pode determinar a instabilidade da sua superfície, erosão da cápsula fibrosa que reveste a placa, sua ruptura e trombose vascular.

A identificação de alterações na parede arterial de indivíduos assintomáticos propicia um controle mais rigoroso dos fato-

res de risco cardiovasculares, com o objetivo de prevenir um evento coronariano futuro.

Estudos populacionais e hospitalares utilizam técnicas não invasivas para avaliar alterações precoces na estrutura e função da parede arterial, como a medida do CMI, pesquisa de disfunção endotelial e calcificação arterial coronariana⁽¹⁶⁾.

Chequer et al.⁽¹⁷⁾ reportaram correlação significativa entre DILA e espessamento médio-intimal, que é também indicador precoce de aterosclerose.

O presente estudo indica que pacientes com fatores de risco para aterosclerose apresentam disfunção endotelial, o que foi confirmado pela alteração do DILA, e que o CMI, tanto na carótida quanto na braquial, não se mostrou significativamente alterado.

A função endotelial é afetada por condições crônicas como obesidade, diabetes, hipercolesterolemia, tabagismo e hipertensão arterial, assim como agudamente por privação de sono, estresse mental, modificações hormonais, exercício físico, ciclo menstrual e alimentação. As modificações na reatividade vascular desencadeadas por todas essas condições são passíveis de serem observadas pelo DILA, bem como também podem afetar sua confiabilidade.

Originalmente, a medida do DILA era realizada por técnica ultrassonográfica não invasiva, com o posicionamento do manguito no braço e posterior oclusão do fluxo sanguíneo que deflagrava a hiperemia reativa. Atualmente, a oclusão sanguínea no antebraço ou punho tem sido mais utilizada, uma vez que parece expressar a dilatação provocada exclusivamente pelo óxido nítrico. Mediante oclusão distal, os valores de DILA são mais baixos que os observados após oclusão proximal no braço ($6,8 \pm 3,8\%$ \times $9,8 \pm 5,7\%$, respectivamente). No entanto, a confiabilidade do DILA parece não ser afetada pelo local do posicionamento do manguito⁽¹⁸⁾.

Segundo Doshi et al.⁽¹⁹⁾, o fato de a oclusão no antebraço provocar hiperemia puramente mediada pelo óxido nítrico não é suficiente para determinar o abandono da técnica baseada na oclusão no braço, pois a dilatação provocada pelo posicionamento do manguito no antebraço é muito pequena, tornando difícil a identificação de disfun-

ção endotelial e de modificações provocadas por mudanças promovidas por dieta e/ou exercício.

Uma variável que pode afetar a confiabilidade da medida é a frequência do transdutor. Herrington et al.⁽²⁰⁾ compararam a estabilidade do DILA medida na linha M (interface entre as camadas arteriais média e adventícia) e observaram resultados significativamente melhores nas medidas obtidas com transdutores de 13 MHz (coeficiente de variação médio = 26,3%) do que com os de 7,5 MHz (coeficiente de variação médio = 45,3%).

Outro ponto importante é o tempo de oclusão. Leeson et al.⁽²¹⁾ demonstraram que respostas arteriais máximas são obtidas após um período de 4 a 5 minutos de oclusão, sem nenhum efeito adicional proveniente de maiores tempos de oclusão. Bots et al.⁽²²⁾ mostraram que a maioria (~ 51%) dos estudos utilizou tempos de oclusão superiores a 4,5 minutos. Levando em consideração todas as variáveis, no presente trabalho optou-se por fazer a avaliação do DILA com oclusão do braço direito, utilizando pressão de 200 mmHg, por período de 5 minutos e com aparelho ultrassonográfico com transdutor de 14 MHz.

A medida do CMI da artéria carótida, com ultrassonografia modo B de alta resolução, é um método não invasivo para verificar a presença de aterosclerose e sua progressão ao longo dos anos. Esta medida correlaciona-se bem com o risco de eventos cardiovasculares. Estudos mostram que com aumento de 0,1 mm no CMI carotídeo o risco futuro de infarto do miocárdio aumenta cerca de 10% a 15%, e o AVC, em torno de 13% a 18%⁽²³⁾.

A medida isolada do CMI tem a mesma importância que outros fatores de risco mais corriqueiros e que ela não aumenta o valor preditivo para eventos cardiovasculares se utilizada isoladamente como *screening*⁽²⁴⁾.

Talvez a falta de significância dos resultados encontrados no CMI tenha ocorrido pelo fato de o espessamento médio-intimal poder ser detectado mais precocemente na artéria subclávia que nas carótidas, sendo o primeiro considerado um marcador mais precoce para avaliação de risco cardiovascular que o segundo⁽²⁵⁾.

Embora o método ideal para diagnosticar a disfunção endotelial ainda não tenha

sido estabelecido, há evidências de que o DILA permite uma avaliação adequada do comportamento endotelial e reflete o comportamento e a função endotelial coronariana⁽²⁶⁾. Trata-se de método que exige treinamento para a sua realização, bem como técnica apurada. O pesquisador tem que estar bem capacitado e há a necessidade de equipamento apropriado. O DILA é mais uma ferramenta útil para detectar indivíduos com doenças cardiovasculares, e com a padronização da técnica este procedimento tende a se tornar exame mundialmente aceito na avaliação da função endotelial. Meirelles et al.⁽²⁷⁾ confirmam, em estudo, que a medida do diâmetro basal de pós-oclusão e do DILA por meio de técnica manual ultrassonográfica apresenta alta confiabilidade, possibilitando seu uso para diagnóstico e monitoramento da função endotelial.

Quyyumi⁽²⁸⁾ afirma que marcadores de inflamação sistêmica como DILA, CMI da carótida e *pulsewave analysis* despontam como métodos de avaliação de risco para aterosclerose e recomenda a inclusão desses métodos, inclusive bioquímicos, em estudos randomizados para rastreamento e diagnóstico de risco cardiovascular.

CONCLUSÕES

O DILA foi eficiente para atestar comprometimento endotelial em população de risco para aterosclerose. O mesmo não pode ser afirmado em relação ao CMI em carótida e braquial.

REFERÊNCIAS

1. Freitas P, Piccinato CE, Martins WP, et al. Aterosclerose carotídea avaliada pelo eco-Doppler: associação com fatores de risco e doenças arteriais sistêmicas. *J Vasc Bras*. 2008;7:298-307.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS). [acessado em 15 de julho de 2010]. Disponível em: <http://www.comciencia.br/comciencia/index.php?section=8&edicao=47&id=587>
3. Nicolau LGC, Martins WP, Ferreira AC, et al. Avaliação da dilatação máxima da artéria braquial em gestantes e não gestantes, fumantes e não fumantes. *Radiol Bras*. 2010;43:85-9.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. ELSA Brasil: maior estudo epidemiológico da América Latina. *Rev Saúde Pública*. 2009;43:1-2.
5. Cohn JN. Introduction to surrogate markers. *Circulation*. 2004;109(25 Suppl 1):iv, 20-1.

6. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, et al. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation*. 2004;109:2518–23.
7. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108:1664–72.
8. Castro PT, Montenegro CAB, Carvalho ACP, et al. Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial em mulheres com artrite reumatóide. *Radiol Bras*. 2007;40:247–50.
9. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med*. 1999;22:149–57.
10. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;37:87–92.
11. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111–5.
12. Garrido KU, Rezende Filho J, Leite SP, et al. Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial: estudo da função endotelial em mulheres na menopausa. *Rev Bras Ecocardiogr*. 2008;21:22–6.
13. Regattieri NAT, Leite SP, Koch HA, et al. Dilatação fluxo-mediada da artéria braquial: desenvolvimento da técnica, estudo em pacientes de risco para aterosclerose e em um grupo controle. *Rev Bras Ultrason*. 2006;9:9–13.
14. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399–406.
15. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med*. 1991;229:225–31.
16. Bots ML, Dijk JM, Oren A, et al. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens*. 2002;20:2317–25.
17. Chequer G, Nascimento BR, Navarro TP, et al. Espessamento médio-intimal da carótida e função endotelial na doença coronariana. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87:84–90.
18. Mannion TC, Vita JA, Keaney JF Jr, et al. Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the effect of cuff position on level of discomfort and vasomotor responses. *Vasc Med*. 1998;3:263–7.
19. Doshi SN, Naka KK, Payne N, et al. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101:629–35.
20. Herrington DM, Fan L, Drum M, et al. Brachial flow-mediated vasodilator responses in population-based research: methods, reproducibility and effects of age, gender and baseline diameter. *J Cardiovasc Risk*. 2001;8:319–28.
21. Leeson P, Thorne S, Donald A, et al. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart*. 1997;78:22–7.
22. Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, et al. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J*. 2005;26:363–8.
23. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115:459–67.
24. Marques DEA, Barra DA, Martins WP, et al. Ultra-sonografia nas lesões ateroscleróticas da carótida. *EURP*. 2009;1:93–9.
25. Engelhorn CA, Engelhorn AL, Cassou MF, et al. Espessamento médio-intimal na origem da artéria subclávia direita como marcador precoce de risco cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2006;87:609–14.
26. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1149–60.
27. Meirelles CM, Leite SP, Montenegro CAB, et al. Reliability of brachial artery flow-mediated dilatation measurement using ultrasound. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89:160–7.
28. Quyyumi AA. Inflamed joints and stiff arteries: is rheumatoid arthritis a cardiovascular risk factor? *Circulation*. 2006;114:1137–9.