



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MEDICINA E SAÚDE



FÁBIO VIEIRA DE BULHÕES

**FATORES ASSOCIADOS A ALTERAÇÃO NO ÍNDICE
TORNOZELO BRAQUIAL EM PACIENTES COM
HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Salvador
2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MEDICINA E SAÚDE



FÁBIO VIEIRA DE BULHÕES

**FATORES ASSOCIADOS A ALTERAÇÃO NO ÍNDICE
TORNOZELO BRAQUIAL EM PACIENTES COM
HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Roque Aras Junior.

Salvador
2017

Ficha catalográfica elaborada por: Rita de Cássia M. da Silva, **CRB-5**: BA-001697/O.

B65f Bulhões, Fábio Vieira de
Fatores associados a alteração no índice tornozelo braquial em pacientes com hipertensão arterial resistente / Fábio Vieira de Bulhões. Salvador, 2017.

42 f.: il.

Orientador: Dr. Roque Aras Junior
Coorientador: Cristiano Ricardo Bastos de Macedo.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em medicina e saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, 2017.

Inclui referências.

1. Hipertensão arterial. 2. Índice tornozelo braquial. 3. Hipertensão resistente. 4. Endotélio. 5. Dano vascular. I. Faculdade de Medicina. II. Aras Junior, Roque. III. Macedo, Cristiano Ricardo Bastos de. IV. Título.

CDD: 616.132

FÁBIO VIEIRA DE BULHÕES

**FATORES ASSOCIADOS A ALTERAÇÃO NO ÍNDICE
TORNOZELO BRAQUIAL EM PACIENTES COM
HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE**

Dissertação de autoria Fábio Vieira de Bulhões intitulada Fatores associados a alteração no índice tornozelo braquial em pacientes com hipertensão arterial resistente, apresentada a Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina e Saúde.

Salvador – Ba, 17 de fevereiro de 2017

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. André Rodrigues Duraes

Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Francisco José Borges Reis

Doutor em Medicina Interna pela Fundação Bahiana para o desenvolvimento da Ciência.
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. André Maurício Fernandes

Doutor em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia
Universidade Federal da Bahia

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Modelo hierárquico do processo de determinação de fatores de risco para ITB alterado em pacientes com Hipertensão arterial grave.....	19
--	----

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Prevalência de alteração no índice tornozelo braquial e níveis médios do índice tornozelo braquial segundo variáveis sócio demográficas, de habito de vida, estado antropométrico, de morbidade e uso de medicamentos.21
- Tabela 2 - Avaliação da contribuição de cada bloco de variáveis para o ajuste do modelo.....23

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 - Prevalência de alteração do índice tornozelo braquial em pacientes com hipertensão arterial resistente atendidos em um ambulatório de doença cardiovascular hipertensiva grave, Salvador-Ba.....22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAMI	Association for Advancement of Medical Instrumentation
BD	Braço direito
C HUPES	Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos
DAOP	Doença arterial oclusiva periférica
DCV	Doenças cardiovasculares,
IC a 95%	Intervalo de confiança a 95%
IMC	Índice de massa corpórea
ITB	Índice tornozelo braquial
HA	Hipertensão arterial
HAR	Hipertensão Arterial Resistente
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
OR	Odds Ratio
PA	Pressão Arterial

BULHÕES, Fábio Vieira de. **Fatores associados a alteração no índice tornozelo braquial em pacientes com hipertensão arterial resistente.** 42 f. 2017. Dissertação (Mestrado em Medicina e Saúde) - Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador.

RESUMO

O Índice tornozelo-braquial (ITB) vem sendo utilizado na identificação de doença arterial oclusiva periférica (DAOP) e constitui-se um marcador de disfunção endotelial e dano macrovascular no hipertenso. No entanto, poucos estudos no Brasil investigaram a prevalência de alteração do ITB em pacientes com hipertensão arterial resistente, estudos desenvolvidos nesse sentido poderão contribuir para elucidação de fenômenos causais, possibilitando o desenvolvimento de medidas preventivas precoces. O objetivo desta pesquisa foi investigar os fatores associados à alteração do ITB em pacientes com hipertensão arterial resistente. Trata-se de um estudo transversal, desenvolvido com 126 pacientes selecionados consecutivamente, acompanhados em um Ambulatório de referência para Doença Cardiovascular Hipertensiva Grave em Salvador, Bahia. Os pacientes foram identificados com hipertensão arterial resistente mediante avaliação da adesão terapêutica e pseudoresistência. Obteve-se dados nos prontuários sobre fatores sócio-demográficos, antropométricos, clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos. Utilizou-se método padronizado para definição da doença arterial periférica sintomática e classificou-se com alteração do ITB valores entre 0,90 e 1,30. A associação entre alteração do ITB e seus possíveis determinantes foi estimada pelo cálculo do Odds Ratio (OR), adotando-se o intervalo de confiança a 95% (IC95%) como medida de precisão. Posteriormente, foi realizada regressão logística, discriminando os fatores de risco em blocos hierarquizados. A prevalência de alteração do ITB foi 19,0%. Constatou-se que em maioria os pacientes eram do sexo feminino (74,8%), com idade entre 40 e 65 anos (60,0%), negros (57,0%), com escolaridade superior ao primário completo (63,8%), com sobrepeso e obesidade (85,8%), com elevada prevalência de diabetes (44,0%), com hipercolesterolemia (29,9%), com hipertrigliceridemia (22%) e com AVC prévio (18%). Na modelagem mantiveram-se significativamente associados a alteração do ITB o diabetes (OR = 4,11; IC95%: 1,10 a 15,50), a idade (OR=3,30; IC95%: 1,13 a 9,69) e a hipercolesterolemia (OR= 4,18; IC95%: 1,12 a 15,58). A análise hierarquizada composta pelas variáveis sócio demográficas e de hábito de vida identificou 10,0% dos casos de ITB alterado, esse percentual aumentou para 12,2% após a inclusão do IMC e elevou-se para 24,3% com a inclusão do bloco de variáveis de morbidade. A prevalência de ITB alterado embora não tenha sido tão elevada quanto a observada em outros grupos de pacientes mostrou-se significativamente associada a fatores de risco tradicionalmente descritos na literatura. Concluímos que a utilização do ITB pode ser usada na avaliação dos pacientes com hipertensão grave como método de rastreio de alterações vasculares.

Palavras-chave: Índice tornozelo braquial; Hipertensão resistente; endotélio, Dano vascular; Doença arterial oclusiva periférica

BULHÕES, Fábio Vieira de. **Factors associated with alteration in the brachial ankle index in patients with resistant hypertension.** 42 f. 2017. Dissertation (Master in Medicine and Health) - Faculty of Medicine of Bahia, Federal University of Bahia, Salvador.

ABSTRACT

The ankle-brachial index (ABI) has been used to identify peripheral arterial occlusive disease (PAD) and is a marker of macrovascular damage in hypertension. However, few studies in Brazil investigated the prevalence of ABI alterations in patients with resistant hypertension, studies developed in this sense may contribute to the elucidation of causal phenomena, allowing the development of early preventive measures. The objective of this research was to investigate the factors associated with the alteration of ABI in patients with resistant hypertension. It is a cross-sectional study, developed with 126 consecutive patients, followed in a reference outpatient clinic for Grave Hypertensive Cardiovascular Disease in Salvador, Bahia. Patients were identified with resistant hypertension upon evaluation of therapeutic adherence and pseudoresistance. Data were obtained in the medical records on socio-demographic, anthropometric, clinical, laboratory and echocardiographic factors. A standardized method was used to define symptomatic peripheral arterial disease and was classified as having an ABI value between 0.90 and 1.30. The association between ITB alteration and its possible determinants was estimated by Odds Ratio (OR), with a 95% confidence interval (95% CI) as a measure of precision. Subsequently, a logistic regression was performed, discriminating the risk factors in hierarchical blocks. The prevalence of ABI change was 19.0%. It was found that the majority of the patients were female (74.8%), aged 40-65 years (60.3%), blacks (57.1%), with higher education than the primary school (63, 8%), overweight and obese (85.8%), with a high prevalence of diabetes (44.0%), hypercholesterolemia (29.9%), hypertriglyceridemia (21.9%) and previous stroke (18, 1%). In the modeling, diabetes (OR = 4.11, 95% CI: 1.10 to 15.50), age (OR = 3.30, 95% CI: 1.13 to 9, 69) and hypercholesterolemia (OR = 4.18; 95% CI: 1.12 to 15.58). The hierarchical analysis composed of demographic variables and life habits identified 10.0% of cases of altered ABI, which increased to 12.2% after inclusion of BMI and increased to 24.3% with the inclusion of Block of morbidity variables. The prevalence of altered ALT was not as high as that observed in groups of patients with specific pathologies, and was significantly associated with risk factors traditionally described in the literature. Thus, the use of ABI in the routine evaluation of patients with severe hypertension as a method of screening for vascular alterations is suggested.

Key words: Brachial ankle index; Resistant hypertension; Vascular damage; Peripheral arterial occlusive disease

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DE LITERATURA	12
3	OBJETIVOS	16
3.1	OBJETIVO GERAL	16
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	17
4.1	DESENHO DO ESTUDO	17
4.2	POPULAÇÃO DE ESTUDO	17
4.3	COLETA DE DADOS	17
4.4	ANALISE ESTATÍSTICA	18
5	RESULTADOS	20
6	DISCUSSÃO	24
7	CONCLUSÃO.....	28
	REFERENCIAS.....	29
	ANEXO.....	33
	ANEXO A ARTIGO Nº 1	
	Factors associated with an abnormal ankle-brachial index in patients	
	with resistant hypertension	33
	ANEXO B – ACEITE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	41

1 INTRODUÇÃO

O Índice Tornozelo-Braquial (ITB) tem sido considerado um indicador da Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP) em pacientes assintomáticos. Esse método tem demonstrado relevância na prática clínica por ser um bom marcador em identificar e prever a formação e progressão do processo aterosclerótico, com detecção precoce da placa aterosclerótica o que pode significar levar a intervenção nos mecanismos produtores, melhorando a terapêutica cardiovascular e prognóstico¹. Neste sentido, o ITB pode ser útil no monitoramento, especialmente, em pacientes hipertensos, já que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) representa o principal fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV), que são a causa mais frequente de óbito no mundo^{2,3}. Na atualidade a HA constitui-se um problema de saúde pública que acomete aproximadamente 25% da população adulta, atingindo em torno de 1,2 bilhões de indivíduos, causando 7 milhões de mortes por ano. Destes estima-se que até 13% sejam hipertensos resistentes (HAR)².

Embora, não seja possível determinar o nível específico de pressão arterial (PA) onde se inicia as complicações cardiovasculares, há estudos que demonstram uma relação direta entre manutenção de níveis pressóricos elevados e complicações cardiovasculares, esse aspecto tem constituído um desafio no manejo terapêutico do hipertenso resistente. Na HAR a pressão arterial (PA) permanece acima das metas recomendadas apesar do uso de três fármacos anti-hipertensivos com ações sinérgicas em doses máximas preconizadas e toleradas, sendo um deles preferencialmente um diurético, ou quando em uso de quatro ou mais fármacos anti-hipertensivos, mesmo com a PA controlada⁴.

A HAR tem uma fisiopatologia multifatorial, as alterações vasculares já podem estar presentes nos estágios iniciais da doença, associando-se a maior grau de disfunção endotelial, avaliada por diminuição da vasodilatação dependente do endotélio e aumento de biomarcadores inflamatórios⁵. A Hipertrofia Ventricular esquerda (HVE) é a principal alteração cardíaca, cuja prevalência é aproximadamente 16% nos pacientes hipertensos resistentes. A HVE aumenta a circulação de mediadores inflamatórios e aldosterona e reduz a reserva coronariana, levando a aterosclerose mais acentuada, rigidez arterial, insuficiência cardíaca e arritmia⁶. A aterosclerose acontece como consequência da interação entre fatores de risco que agredem a superfície endotelial e a predisposição genética⁷. As modificações da parede arterial progridem lentamente, de forma silenciosa, caracterizando-se pelo gradual e progressivo espessamento⁸. Todas as artérias podem ser acometidas, porém as consequências mais comuns ocorrem nas coronárias, carótidas, artérias dos membros inferiores e aorta¹. Os estudos epidemiológicos

identificam, como fatores de risco associados ao desenvolvimento da aterosclerose, o tabagismo, os níveis séricos elevados de lipídeos, hipertensão, obesidade, diabetes melito e a inatividade física^{2,4}.

Apesar da Hipertensão Arterial Resistente (HAR) possuir fisiopatologia multifatorial, que evidencia seu pior prognóstico quando comparada à HAS, são escassos estudos sobre a prevalência de ITB anormal nos hipertensos resistentes. Contudo, é importante lembrar que a realização de investigações com esse enfoque nesse grupo poderia auxiliar na busca de medidas diagnósticas e de intervenção cada vez mais precoces o que pode significar um grande avanço e um melhor prognóstico na terapêutica cardiológica. Assim, o presente estudo tem por objetivo investigar os fatores associados à alteração do ITB em pacientes com hipertensão arterial resistente acompanhados em ambulatório de referência para atendimento a portadores de doença hipertensiva grave.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O ITB é um método diagnóstico não invasivo empregado na prática clínica para a detecção de doenças cardiovasculares, como insuficiência arterial, doença arterial periférica (DAP), aterosclerose, além de possibilitar o prognóstico de eventos e mortalidade cardiovasculares^{1,2}.

Este método foi descrito por Carter (1968), utilizando-se inicialmente apenas o Doppler vascular para determinação do ITB. Mais recentemente, estudos vêm demonstrando a eficácia do uso de Esfigmomanômetros Oscilométricos Automáticos (EOA) para a determinação do índice, por se tratar de um método mais simples, de fácil utilização e baixo custo³. Por essas razões, é possível sua adoção no cotidiano dos serviços de saúde.

O exame é obtido medindo-se a pressão arterial sistólica (PAS) da artéria braquial e a PAS da artéria dorsal do pé ou artéria tibial posterior, em ambos os membros, sendo considerado o valor de PAS mais alto entre os membros. O índice é calculado por meio da relação entre as maiores pressões do tornozelo e do braço (PAS tornozelo/PAS braquial)³.

Pesquisadores evidenciaram a aplicabilidade do EOA na determinação do ITB, encontrando uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 85% para o diagnóstico de doença arterial periférica, determinando que a precisão e eficácia do método oscilométrico são similares ao método de Doppler vascular⁴.

Por se tratar de um procedimento simples e fácil de ser realizado, independentemente do método de aferição adotado, a mensuração do ITB, ao identificar indivíduos em risco cardiovascular, ajuda na introdução precoce de estratégias terapêuticas apropriadas⁵.

Segundo diretrizes para a prática clínica, valores de ITB $\leq 0,9$ ou $\geq 1,3$ sugerem diagnóstico de doença vascular oclusiva periférica, insuficiência arterial periférica, sendo considerados patológicos e associados a uma alta incidência de morbimortalidade cardiovascular. Valores entre 0,91 e 1,3 são considerados normais⁶. Na interpretação proposta pelas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2010), os valores de ITB são assim classificados: normal = acima de 0,90; obstrução leve = 0,71 a 0,90; obstrução moderada = 0,41 a 0,70; obstrução grave = 0,0 a 0,40⁷.

Os limites utilizados pela Sociedade de Tecnologia Cardiovascular do Reino Unido são mais rigorosos. As medidas em repouso refletem a severidade da doença, e o ITB é qualificado de acordo com os seguintes parâmetros: $>1,4$ = calcificação pode estar presente; $>1,0$ = provavelmente nenhuma doença arterial; 0,81 a 1,0 = sem doença arterial significativa; 0,5 a

0,80 doença moderada; $<0,5$ = doença severa; $<0,3$ = isquemia crítica^{8,9}. Indivíduos com alteração de ITB, quando comparados àqueles com índices considerados normais, têm um risco cerca de quatro vezes maior de desenvolver doenças cardiovasculares. Quanto mais precoce a detecção desta condição, maiores as chances de diminuir as taxas de mortalidade secundárias às complicações decorrentes de doenças arteriais¹⁰.

A associação entre o ITB e fatores de risco cardiovascular foi identificada entre diferentes grupos raciais e étnicos, morbidades peculiares e muitas outras variáveis. A prevalência de DAOP, definida como ITB $<0,90$, mostrou-se maior entre americanos africanos (15,2%) quando comparados a hispânicos (4,6%). Também foi encontrada diferença na comparação dos valores do índice entre afro-americano, chineses e brancos, sendo que africanos têm maior tendência para redução de ITB¹¹. Tanto valores altos quanto baixos de ITB apresentam relação com a mortalidade por doença cardiovascular¹². Em semelhante estudo com japoneses dependentes de hemodiálise foi encontrado maior risco de mortalidade cardiovascular em valores de ITB $<1,1$ e $>1,3$ ¹³. Um estudo realizado com nigerianos portadores de anemia falciforme comparou a relação do ITB com um grupo controle pareado, e os pesquisadores demonstraram que o grupo com anemia falciforme possuía valores mais baixos de PAS nos membros inferiores (MMII), assim como uma grande parte do grupo (73%) tinha ITB $<0,9$ ¹⁴. Diversos estudos descrevem a relação do ITB com idade, sexo, uso de tabaco e álcool, sedentarismo, e ainda associado a variáveis clínicas como índice de massa corporal (IMC), níveis séricos de colesterol, obesidade, circunferência abdominal, síndrome metabólica, pressão de pulso (PP) e quadro clínico de claudicação intermitente, diabetes e principalmente hipertensão arterial em diferentes populações^{15, 16, 17}.

Investigadores estudaram indivíduos que não apresentavam história de doença coronariana ou cerebrovascular e constataram a associação do índice com diferentes fatores de risco, demonstrando que os valores de ITB mais baixos ($<0,9$) eram prevalentes em indivíduos com idade mais avançada, obesos, com altos índices de colesterol e glicemia, fumantes e hipertensos¹⁸.

A obesidade e adiposidade centrípeta são fatores de risco importantes para doenças cardiovasculares. Recentemente foi demonstrado que a alteração da relação cintura-quadril em mulheres com ovário policístico (condição patológica que pode acarretar risco cardiovascular) foi um forte preditor para valores baixos de ITB¹⁹. A ocorrência de alterações vasculares em pacientes diabéticos também foi evidenciada. Um estudo realizado na China demonstrou que a incidência de alterações de ITB em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 foi de 24,1%. Para

os autores, se houver controle dos fatores de risco relacionados à doença arterial, o prognóstico dos indivíduos acometidos será otimizado²⁰.

Ao se estabelecer a relação entre ITB e a doença renal crônica em pacientes hipertensos sem doença cardiovascular, encontrou-se que os pacientes com $ITB < 0,9$ apresentavam baixa filtração glomerular e albuminúria⁵. Bergonse *et al.* (2006)²¹, em estudo que comparou pacientes hipertensos com pacientes normotensos, notaram que o ITB se mostrou alterado em 40,9% dos doentes que tinham HAS e em apenas 7,7% dos doentes que não tinham HAS.

Outros marcadores cardiovasculares podem ser comparados ao ITB. Um estudo multiétnico prospectivo comparou a complacência arterial ao ITB. Os pesquisadores encontraram que a baixa complacência arterial estava relacionada com valores baixos de ITB e ainda concluíram que, com o passar do tempo, os valores de ITB dos indivíduos com alguma alteração vascular reduzem-se gradativamente²².

Outros métodos para triagem de insuficiência arterial são discutidos na literatura. Recentemente, Kowm e Lee (2012)²³ realizaram um estudo comparando duas técnicas, a mensuração do ITB e a aferição da oximetria de pulso nos MMII de indivíduos com doença arterial definida e assintomáticos. Eles concluíram que o ITB é um método eficaz e preciso tanto quanto a mensuração da saturação de oxigênio, enfatizando ainda que estas duas técnicas podem ser complementares pela fácil aplicabilidade.

Mais recentemente, Kawamura (2008)³ propôs a determinação de novos índices para detecção de anormalidades anatomopatológicas entre os membros do corpo humano. O Delta Braquiu-Braquial (Delta-BB) representa a diferença absoluta da PAS dos braços medidos simultaneamente e o Delta-ITB seria obtido pela diferença absoluta do ITB de ambos os tornozelos. O pesquisador sugeriu parâmetros de referência para estes índices e observou que valores alterados de delta BB ou delta ITB podem indicar estenoses arteriais. Os valores de referência determinados pelo autor são: delta-BB = 0 a 8 mmHg e delta-ITB = 0 a 0,13 mmHg.

Como apresentado, a relação entre ITB e muitas condições de morbimortalidade vem sendo amplamente debatida na literatura. Enfocando especificamente a doença hipertensiva, é conhecido que a determinação do ITB é considerada uma medida eficiente também na detecção de fatores de risco cardiovascular em pacientes hipertensos e que a associação entre alteração dos níveis tensionais e dos valores de ITB pode potencializar esse risco²⁴.

A lesão de órgãos alvo foi discutida no estudo de Albuquerque *et al.* (2012)²⁵, que correlacionou a incidência de alterações de ITB com hipertrofia ventricular esquerda em pacientes hipertensos. Em uma parcela considerável da amostra de hipertensos (17,5%) foi detectado ITB alterado, sendo que a hipertrofia ventricular esquerda e o aumento da massa do

ventrículo esquerdo foi maior nestes indivíduos. Silva et al. (2012)¹⁷ compararam os valores de ITB na população hipertensa e normotensa e demonstraram que a incidência de alterações nos valores do índice foi significativamente maior entre os hipertensos.

Com base na importante relação entre doenças cardiovasculares e ITB, pressupõe-se que possa existir modificação dos parâmetros de ITB na HAB, mas essa relação ainda não foi estudada.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar os fatores associados à alteração do índice tornozelo braquial em pacientes com hipertensão arterial resistente acompanhados em ambulatório de referência para atendimento a portadores de doença hipertensiva grave.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever a prevalência de alteração do índice tornozelo braquial em pacientes com hipertensão arterial resistente.

Verificar a associação entre a alteração do índice tornozelo braquial e fatores sociais e de estilo de vida em pacientes com hipertensão arterial resistente.

Identificar a associação entre a alteração do índice tornozelo braquial e fatores clínicos (morbidade, estado antropométrico e uso de medicamentos) em pacientes com hipertensão arterial resistente.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de corte transversal dentro de uma coorte prospectiva.

4.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Participaram do estudo 126 pacientes que apresentavam hipertensão arterial resistente acompanhados no referido ambulatório que faziam uso de quatro ou mais medicamentos anti-hipertensivos, sendo obrigatoriamente um diurético, em doses recomendadas. Os pacientes foram selecionados consecutivamente durante consultas de rotina, e, após a leitura do termo de consentimento e a concordância em participar, foram incluídos na pesquisa. Foram excluídos pacientes com doença arterial periférica crítica diagnosticada previamente, com Insuficiência renal crônica estágio 3 ou mais, estimado pela fórmula de Cockcroft-Gault, com lesões supurativas ou ausência de um dos membros, com fibrilação atrial ou extra sístoles frequentes. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do Hospital Ana Nery.

4.3 COLETA DE DADOS

Os dados foram obtidos nos prontuários por estudantes de graduação, residentes e mestrandos. Utilizou-se um formulário específico para coleta de dados sócio-demográficos, de estilo de vida (consumo de álcool e tabagismo), antropométricos, clínicos, laboratoriais, ecocardiográficos e de co-morbidades como insuficiência renal, diabetes, coronariopatias e dislipidemia. Os pacientes foram avaliados para afastar pseudoresistência, através do MAPA, e a adesão terapêutica foi avaliada através da escala de Morisky²⁶. Todos os pacientes foram submetidos a determinação laboratorial plasmática (Hemograma + VHS, Glicemia de jejum e pós-prandial, hemoglobina glicosilada, ureia, creatinina, sódio, potássio, colesterol total/HDL, LDL, triglicerídeos, Ácido úrico, PCRas). Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos (UFBA).

A variável dependente definida neste estudo foi o ITB, sendo aferido por método previamente validado por Kawamura (2008)³ em população brasileira de hipertensos. As

medidas pressóricas foram mensuradas nos quatro membros durante o exame clínico habitual com dois EOA (OMRON HEM 705 CP), devidamente validado pela British Hypertension Society (BHS)²⁷ e a Association for Advancement of Medical Instrumentation (AAMI)²⁸. Todas as medidas foram obtidas com o paciente em decúbito dorsal horizontal, em ambiente calmo e fresco, após 5 minutos de repouso, sendo os manguitos posicionados de forma confortável, ajustados nos braços, na mesma altura, acima do maléolo cubital com o “cuff” direcionado para o trajeto da artéria braquial de cada lado. Os valores da PA nos membros superiores (MMSS) foram registrados e elegeu-se o braço de pressão arterial sistólica (PAS) maior para confrontá-lo com os membros inferiores (MMII), quando os valores de pressão arterial sistólica (PAS) dos MMSS foram idênticos elegeu-se o braço direito (BD). A determinação simultânea da PA do membro superior de PAS maior e do tornozelo, primeiro o esquerdo e em seguida o direito, com o “cuff” direcionado para o trajeto da artéria tibial posterior. No caso de não se conseguir registro de PA nessa posição, então o “cuff” foi direcionado para o trajeto da artéria dorsal do pé. Para o cálculo do ITB de cada membro utilizou-se a fórmula: $ITB = (PAS_{St} / PAS_{b})$ [PAS_{St} = PAS do tornozelo; PAS_{b} = PAS do braço]. Os valores considerados normais para o ITB foram aqueles entre 0,9 e 1,3³, a população de estudo foi dividida em dois grupos, de acordo com os valores do ITB: grupo com ITB alterado baixo (< 0,9), grupo com ITB normal (0,9 a 1,3) e grupo com ITB alterado alto (> 1,3).

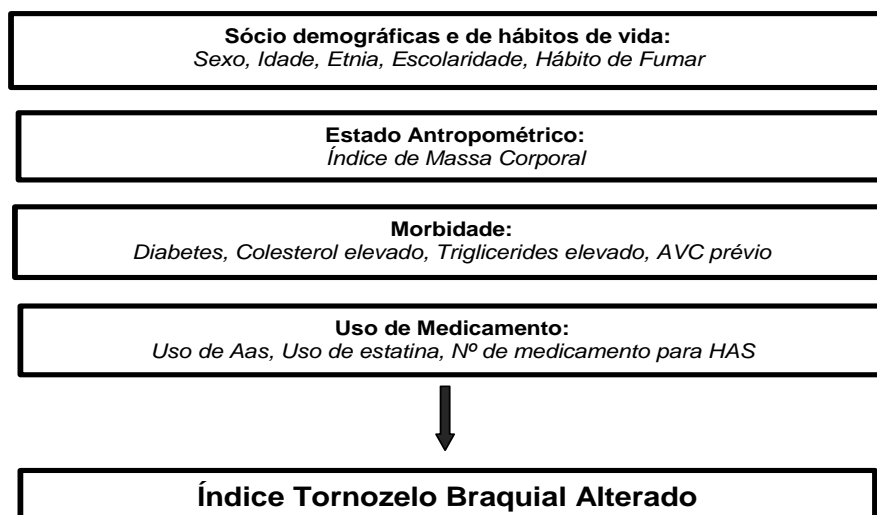
As variáveis independentes estudadas foram: as características demográficas sexo (masculino e feminino), cor da pele, escolaridade (\leq primário completo, > primário completo) hábito de vida (não tabagista, tabagista e ex-tabagista), idade (40 a 65 anos, > 65 anos). Para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) utilizou-se o peso do indivíduo dividido pela altura ao quadrado. Os pacientes foram classificados de acordo com os valores do IMC em: eutróficos (IMC > 18,50 a 24,99 kg/m²), sobrepeso (IMC \geq 25 a 29,99 kg/m²) e obesidade (IMC \geq 30 kg/m²) (WHO, 2009). Os valores de referência empregados para definir um perfil de risco foram: CT \geq 200 mg/dl, LDL-C \geq 130 mg/dl, HDL-C \leq 40 mg/dl e TG \geq 150 mg/dl. A digitação dos dados foi realizada em planilha do Microsoft Office Excel 2010 e todas as análises estatísticas foram conduzidas no programa estatístico SPSS (versão 20.0).

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências simples. A variável índice de tornozelo braquial foi descrita em medidas de tendência central e de dispersão (média e

desvio padrão), após identificada a sua normalidade pelo teste Shapiro Wilk. Para a comparação das médias do índice tornozelo braquial segundo variáveis explicativas foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes. Para a comparação das prevalências do índice tornozelo braquial alterado segundo as características da população estudada empregou-se o teste do qui-quadrado (χ^2) e teste exato de Fisher. Definiu-se um nível de significância de 0,05 para todas as análises. A magnitude da associação entre alteração do índice tornozelo braquial e seus possíveis determinantes foi estimada pelo cálculo da razão de prevalência, adotando-se o intervalo de confiança a 95% (IC95%) como medida de precisão. Posteriormente, foram realizadas análises multivariadas utilizando-se a regressão logística, a partir de um modelo teórico definido a priori, discriminando os fatores de risco em blocos hierarquizados e respeitando a hierarquia existente entre os níveis de determinação das variáveis consideradas como de risco para ocorrência do índice tornozelo braquial alterado (Figura 1). A estratégia utilizada para a entrada dos blocos de variáveis foi do tipo forward (processo anterógrado), através do módulo em passos – primeiro bloco: variáveis sócio demográficas e de hábito de vida; segundo bloco: variável do estado antropométrico; terceiro bloco: variáveis de morbidade; e quarto bloco: variáveis de uso de medicamentos. Permaneceram no modelo as variáveis que mostraram níveis de significância estatística, segundo um $P < 0,20$.

Figura 1 - Modelo hierárquico do processo de determinação de fatores de risco para ITB alterado em pacientes com Hipertensão arterial grave



5 RESULTADOS

Entre setembro de 2015 e dezembro de 2016, foram avaliados 126 pacientes no Ambulatório de Doença Cardiovascular Hipertensiva Grave do Pavilhão Professor Francisco Magalhães Neto – Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos / UFBA (C-HUPES). Destes, 74,8% eram do sexo feminino; com idade entre 40 e 65 anos (60,3%), idade média de 62,3 (dp=11,8), negros (57,1%), com escolaridade superior ao primário completo (63,8%), com sobrepeso e obesidade (85,8%), apresentaram elevada prevalência de diabetes (44,0%), hipercolesterolemia (29,9%), hipertrigliceridemia (21,9%) e AVC prévio (18,1%). Com relação ao uso de medicamentos, verificou-se que a maioria utilizou até 5 medicamentos (85,0%). Na análise bivariada não identificou-se associação estatisticamente significativa entre a prevalência de alteração do índice tornozelo braquial e as variáveis sócio demográficas, de hábito de vida, estado antropométrico, de morbidade e uso de medicamentos. Contudo, as maiores diferenças nas prevalências de alterações do índice tornozelo braquial foram observadas de acordo com os estratos de idade (os pacientes de 40 a 65 anos apresentaram maior prevalência (26,0%) em relação àqueles acima de 65 anos (14,7%)), etnia (os pacientes negros apresentaram maior prevalência (23,9%) se comparados aos não negros (13,0%)), colesterol (maior prevalência nos que apresentaram hipercolesterolemia (28,9%) em relação aos que apresentaram níveis normais de colesterol (14,3%)). Constatou-se média significativamente maior do índice tornozelo braquial para os pacientes do sexo masculino (Média 1,04 – DP 0,13) quando comparados aos do sexo feminino (média 0,99 – DP 0,12) e para os pacientes com faixa etária entre 40 e 65 anos (média 1,02 – DP 0,12) em relação aqueles com idade superior a 65 anos (média 0,97 – DP 0,12). Não identificou-se diferença estatisticamente significativa entre as médias do índice tornozelo braquial de acordo com as demais variáveis explicativas consideradas no presente estudo (Tabela 1).

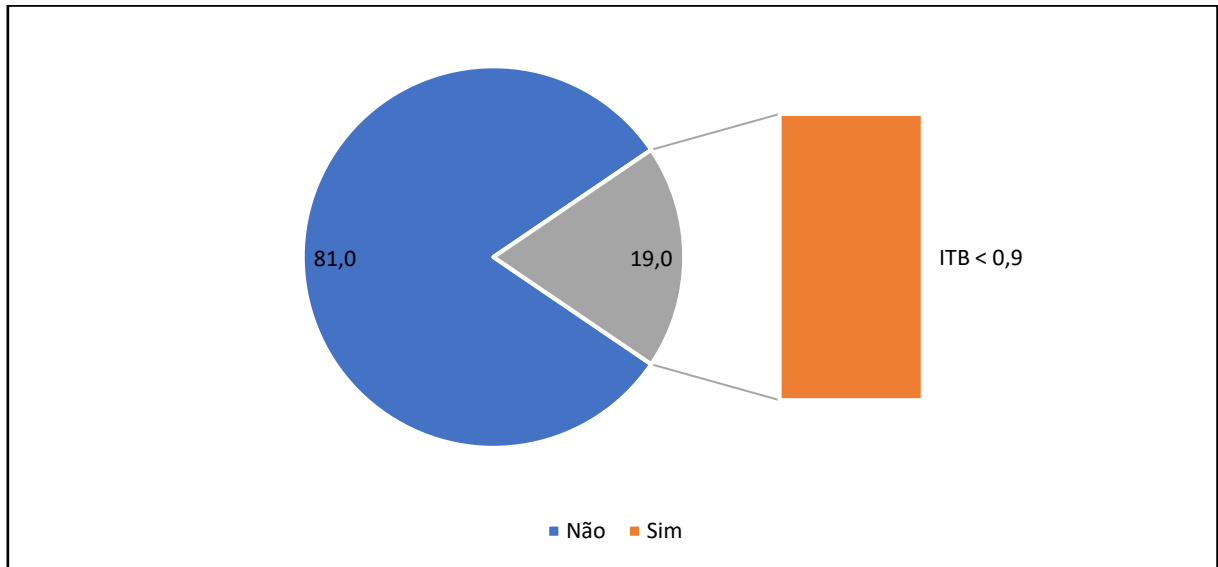
Tabela 1 - Prevalência de alteração no índice tornozelo braquial e níveis médios do índice tornozelo braquial segundo variáveis sócio demográficas, de habito de vida, estado antropométrico, de morbidade e uso de medicamentos.

Características	N	%	Prevalência do ITB alterado	P valor	Média do ITB	DP	P valor
Sexo					Média	DP	
Masculino	31	25,2	15,6		1,04	0,13	
Feminino	95	74,8	20,2	0,79	0,99	0,12	0,04
Idade (anos)							
40 a 65	76	60,3	14,7		1,02	0,12	
> 65	50	39,7	26,0	0,16	0,97	0,12	0,03
Etnia							
Negro	72	57,1	23,9		0,99	0,13	
Não Negro	54	42,9	13,0	0,10	1,00	0,11	0,96
Escolaridade							
≤ primário completo	46	36,2	21,7		0,99	0,13	
> primário completo	80	63,8	17,5	0,56	1,00	0,11	0,45
Fumo							
nao	78	62,0	14,1		0,97	0,13	
Ex tabagista	45	36,0	26,7	0,08	1,02	0,11	0,06
Tabagista atual	3	2,0	-				
IMC*							
Eutrófico	13	10,2	15,4		1,01	0,11	
Sobrepeso/obesidade	109	85,8	19,4	0,54	1,00	0,13	0,74
Diabetes							
Sim	55	44,0	22,2		1,00	0,12	
Não	70	56,0	15,7	0,36	1,00	0,12	0,92
Colesterol elevado**							
Sim	38	29,9	28,9		1,01	0,11	
Não	63	49,6	14,3	0,06	0,98	0,12	0,23
Triglicerides elevado**							
Sim	27	21,3	22,2		1,00	0,11	
Não	72	56,7	19,4	0,48	1,00	0,12	0,85
AVC prévio*							
Sim	23	18,9	17,4		1,00	0,11	
Não	99	81,1	17,3	0,99	1,02	0,12	0,78
Uso de Aas*							
sim	40	38,5	20,5		0,97	0,13	
nao	64	61,5	15,9	0,60	1,02	0,11	0,06
Uso de estatina*							
sim	78	68,4	20,8		0,99	0,13	
nao	36	31,6	16,7	0,80	1,01	0,10	0,34
Nº de medicamento para HAS*							
Ate 5	102	85,0	27,8		1,00	0,12	
> 5	18	15,0	18,0	0,34	0,99	0,12	0,93

*Índice de massa corpórea (kg/m²), **mg/dl

Na amostra estudada, 19,0% dos pacientes apresentaram valores alterados do índice tornozelo braquial ($< 0,9$), nenhum paciente apresentou valores alterados de ITB acima de 1,3 (Gráfico 1),

Gráfico 1 - Prevalência de alteração do índice tornozelo braquial em pacientes com hipertensão arterial resistente atendidos em um ambulatório de doença cardiovascular hipertensiva grave, Salvador-Ba.



A partir da análise de regressão logística, identificou-se que a idade, etnia e hábito de fumar atendiam os critérios previamente estabelecidos para permanecerem no modelo (Tabela 1). Houve associação significativa entre a faixa etária acima de 65 anos e valores alterados do índice tornozelo braquial, mesmo após ajuste pelo sexo, escolaridade, etnia e hábito de fumar (OR = 3,30; IC95%: 1,13 a 9,69). Ainda nesse bloco identificou-se que pacientes que eram ex-tabagistas apresentaram uma chance 3,1 vezes maior de apresentar alteração do índice tornozelo braquial do que aqueles pacientes que nunca fumaram, essa associação foi estatisticamente significativa. Na segunda etapa da análise, o estado antropométrico dos pacientes não se associou ao índice tornozelo braquial de forma significativa mesmo após ajuste pela idade, etnia, hábito de fumar. As variáveis de morbidade foram ajustadas pelas variáveis sócio demográficas e de hábito de vida selecionadas nas etapas anteriores. O diabetes esteve associado de maneira significativa a alteração do índice tornozelo braquial (OR = 4,11; IC95%: 1,10 a 15,50). Verificou-se ainda que nos pacientes com hipercolesterolemia a chance de apresentar valores alterados do índice tornozelo braquial foi 4,18 (IC95%: 1,12 a 15,58) vezes maior do que aqueles cujos valores de colesterol foram normais. Em relação ao consumo de medicamentos, não se observou associação estatisticamente significativa entre valores alterados

do índice tornozelo braquial e consumo de estatina, As ou o uso de mais de 5 medicamentos para hipertensão arterial, mesmo após ajuste para as variáveis selecionadas nas etapas anteriores da regressão logística (Tabela 2). O diabetes esteve associado de maneira significativa a alteração do índice tornozelo braquial (OR = 4,11; IC95%: 1,10 a 15,50). Verificou-se ainda que nos pacientes com hipercolesterolemia a chance de apresentar valores alterados do índice tornozelo braquial foi 4,18 (IC95%: 1,12 a 15,58) vezes maior do que aqueles cujos valores de colesterol foram normais.

Tabela 2 - Avaliação da contribuição de cada bloco de variáveis para o ajuste do modelo.

Bloco de variáveis	Função desvio	Graus de liberdade	X2	P valor	Poder explicativo (%)
Sócio demográficas e de hábitos de vida	107,65	5	10,95	0,050	10,0
Sócio demográficas e de hábitos de vida + Estado antropométrico	104,297	4	9,22	0,056	12,2
Sócio demográficas e de hábitos de vida + Morbidade	73,414	7	15,048	0,035	24,3
Sócio demográficas e de hábitos de vida + Morbidade + Uso de Medicamentos	54,410	8	11,888	0,156	24,9

Os dados apresentados na Tabela 2 mostraram que o modelo composto pelas variáveis sócio demográficas e de hábito de vida permitiu identificar 10,0% dos casos de índice tornozelo braquial alterado. Observou-se que esse percentual se manteve em 12,2% após a inclusão da variável estado antropométrico e elevou-se para 24,3% quando foi incluído o bloco de variáveis de morbididade. A inclusão dos blocos de variáveis de morbididade contribuiu significativamente para a modelagem.

6 DISCUSSÃO

A presente investigação acerca da prevalência do ITB alterado difere da maioria dos estudos publicados, especialmente no que se refere a população alvo do estudo. Desse modo, a escassez de dados na literatura sobre o tema em questão dificulta a análise comparativa desses achados. A prevalência de ITB alterado observada no presente estudo (19,0%) foi elevada se comparada a dados de estudos epidemiológicos realizados na população em geral (3,0% a 10,0%)²⁹ e inferior àquelas observadas em estudos desenvolvidos com população portadora de alguma doença associada a uma maior chance de ITB alterado, a exemplo do diabetes mellitus tipo 2 (24,1%)²⁰, hipertensão (40,9%²¹ e 67,3%³⁰), hipertensão em grupo de idosos (25,5%³¹ e 26,8%³²), portadores de doenças cardiovasculares (31,6%)³³, pacientes de ambulatório especializado em cirurgia vascular (29,7%)³⁴. No entanto, em apenas um estudo desenvolvido em portadores de HA identificou-se que a prevalência de ITB alterado (17,5%)²⁵ foi similar a observada no presente estudo, contudo, ressalta-se que embora a população de estudo fosse constituída por hipertensos, foram incluídos na investigação apenas os que eram assintomáticos, sem antecedentes cardiovasculares, doença renal e diabete mellitus.

Embora a comparabilidade dos nossos dados com os dos estudos citados acima fique comprometida em função das diferenças entre as populações alvo dos estudos, era esperado uma maior prevalência de ITB alterado no presente estudo, já que prevalências mais elevadas foram identificadas nos estudos quando as populações envolvidas apresentavam algum tipo de patologia relacionada a aterosclerose. No caso do presente estudo, o fato da população incluída ser composta por pacientes com hipertensão arterial resistente aumentaria a chance de ocorrência de um maior número de alterações graves que combinadas poderiam predispor os pacientes mais frequentemente a eventos cardiovasculares, além dessa ser um grupo mais propenso de apresentar um maior número de fatores de risco, tais como idade avançada, tabagismo e doença coronariana. Nesse sentido, estudos demonstram que pacientes com ITB <0,90 têm 52% mais chances de desenvolver HAS³⁵. Esse fato, por um lado, sinaliza a importância do cuidado ao indivíduo hipertenso, no intuito de evitar agravos que possam acarretar o desenvolvimento da doença arterial em um menor espaço de tempo e chama a atenção para o uso do ITB, como marcador de DAOP assintomática, que pode fornecer informações importantes sobre aterosclerose subclínica, além de constituir um importante preditor de eventos cardiovasculares. A prevalência de ITB identificada no presente estudo, em parte, pode ser explicada como resultados da intervenção terapêutica, a exemplo da elevada proporção de pacientes que faziam uso de estatina (68,2%). Contudo, nos pacientes que

utilizavam AAS e Estatina a porcentagem de ITB alterado foi maior, por trata-se de estudo observacional entende-se que o uso de tais medicamentos esteja associado a indivíduos de maior risco cardiovascular, o que levou a equipe médica a utilizar tais medicações, sabidamente redutora de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco. Além disso, a calcificação da camada média arterial ou arteriosclerose de Monckeberg é mais prevalente entre diabéticos e pode dificultar a compressão das artérias do pé, levando a um ITB falsamente elevado³⁶, no presente estudo havia 44,0% dos pacientes com diabetes.

Poucos estudos no Brasil investigaram a prevalência de alteração do ITB em pacientes com HAR, estudos desenvolvidos nesse sentido poderão contribuir para elucidação de fenômenos causais, possibilitando o desenvolvimento de medidas preventivas precoces, já que inúmeros estudos evidenciaram que valores de ITB anormais são preditores independentes para a ocorrência de eventos cardiovasculares futuros^{1, 12,37-38}, estando o aumento do risco cardiovascular associado a valores de ITB $\leq 0,9$ ou $> 1,4$.^{12,37} Dados de um estudo duplo cego, controlado e randomizado demonstraram que valores de ITB $\leq 0,9$ foram relacionados ao aumento de 2 a 3 vezes do risco de mortalidade cardiovascular e óbito por todas as causas em idosos hipertensos³⁷, acrescente-se ainda que após 5 anos de seguimento, um estudo de coorte evidenciou que valores de ITB basais $\leq 0,9$ estavam relacionados ao aumento de 38% no risco de infarto do miocárdio não fatal, de 98% no risco de acidente vascular cerebral, de 85% na mortalidade cardiovascular e de 58% na mortalidade por todas as causas, após ajuste para idade, sexo, presença de doença coronária e diabetes. Quanto menor o ITB basal dos pacientes, menor a probabilidade de sobrevida nesse estudo ($p < 0,001$)³⁸. No presente estudo não identificou-se pacientes com valores de ITB acima de 1,3. No entanto, é importante destacar que estudos apontam a associação de ITB acima de 1,3 com a ocorrência de eventos cardiovasculares¹².

A idade superior a 65 anos apresentou-se associada ao ITB alterado nesta população. Nossos dados estão de acordo com os achados de estudos que demonstraram forte associação entre a idade avançada e a prevalência da DAOP, mensurada pelo ITB^{35,39}. Diversos estudos evidenciaram que a prevalência da DAOP eleva-se paralelamente ao envelhecimento, seja na população em geral, seja em populações portadoras de DRC como demonstrado por Vinuesa *et al.*⁴⁰ e Jaar *et al.*⁴¹ Ono *et al.*⁴² De Loach e Mohler⁴³, Cheung *et al.*⁴⁴. Entretanto, poucos estudos não encontraram diferenças no que se refere à idade⁴⁵. É importante destacar que no presente estudo, os fatores de risco de nossa população foram registrados na vida presente dos indivíduos, assim, é possível cogitar que o tempo com que os indivíduos convivam com essas comorbidades seja fator relevante na associação entre DAOP e a idade.

A relação entre tabagismo e ITB alterado identificada no presente estudo confirma os achados já revelados por vários autores^{1,46,47,49}. A gravidade do quadro parece está associada com o número de cigarros fumados por dia⁴⁷, entre pacientes que cessam o hábito de fumar, há declínio importante na incidência de doença cardiovascular³⁷. Neste sentido, no estudo de Woo *et al.*⁴⁷, a quantidade de cigarros fumados por ano foi o segundo fator de risco independente mais significativamente relacionado com a prevalência de DAOP em população idosa chinesa. Em outros estudos, em que o tabagismo se mostrou associado ao ITB alterado foram considerados no mesmo grupo de avaliação os tabagistas e os ex-tabagistas. Em nosso estudo, considerou-se apenas os ex-tabagistas, toda a população investigada era avaliada por uma equipe interdisciplinar, e incentivada ao abandono do tabaco desde o início do acompanhamento. Deste modo, não havia nenhum paciente tabagista na população estudada. Essa associação contribui para adicionar evidências quanto às conseqüências do tabagismo para a saúde dos adultos, mesmo após a cessação do seu uso.

O ITB alterado também mostrou importante associação com o diabetes em nosso estudo, sendo quatro vezes mais frequente nos indivíduos acometidos. Esses achados estão de acordo com dados descritos por autores que identificaram uma associação significativa entre ITB alterado e diabetes, independentemente do tipo de estudo se de corte transversal^{1,3} ou de coorte⁴⁹. Já foi evidenciado que, mesmo entre pacientes não diabéticos, a resistência à insulina aumenta o risco para doença aterosclerótica periférica em cerca de 40% a 50%⁵⁰ e que em pacientes diabéticos, a DAOP tem curso agressivo, com envolvimento precoce dos vasos distais e neuropatia simétrica distal, o que resulta em aumento do risco de amputação em até 10 vezes²⁸. A DAOP apresenta algumas particularidades em pacientes diabéticos, acomete preferencialmente as artérias distais dos membros inferiores, a exemplo da artéria poplítea, do tronco tíbio peroneal anterior, da artéria tibial posterior e da artéria pediosa dorsal, o que ocasiona aumento da rigidez dessas artérias (por incompressibilidade) e conseqüente falsa elevação dos níveis de pressão arterial sistólica aferidos no tornozelo, resultando num enganoso aumento dos valores do ITB³⁶.

Alguns estudos evidenciaram que as concentrações de colesterol constituem fator de risco independente para DAOP^{32,51}, o que foi ratificado no presente estudo. Estudos demonstram que pacientes com DAOP apresentam concentrações significativamente mais altas de LDL-colesterol, enquanto as concentrações de HDL-colesterol são significativamente mais baixas⁵². A oxidação de lipoproteínas, como o LDL-colesterol, constitui fator de risco importante para inflamação no processo aterosclerótico. A produção de interleucina-1 que estimula a migração e a proliferação das células musculares lisas da camada média arterial é

uma das alterações causadas pela presença de LDL-oxidado. Ao migrarem para a íntima, essas células passam a produzir citocinas, fatores de crescimento, e também a matriz extracelular que formará parte da capa fibrosa da placa aterosclerótica madura⁵³. As citocinas inflamatórias parecem exercer papel importante na iniciação da lesão aterosclerótica, e estão associadas com regulação da expressão de fatores de crescimento por células endoteliais e leucócitos⁵⁴. Além do adelgaçamento e da fraqueza da capa fibrosa da placa e do acúmulo de macrófagos e células T, a ruptura da placa também pode decorrer da diminuição relativa de células musculares lisas. Nesse sentido, a morte de células musculares lisas, provavelmente por apoptose, pode contribuir com a escassez desse tipo de células nas regiões da placa, promovendo seu enfraquecimento, pois foi evidenciado que, na placa ateromatosa, existem células musculares lisas com DNA fragmentado, o que é característico da apoptose⁵⁵.

Em concordância com os achados de outros autores, nosso estudo não mostrou associação entre a ITB e o sexo^{29,32}, o triglicérides elevado³², baixa escolaridade, IMC^{32,47}. No entanto, ainda não há consenso sobre o papel dessas variáveis, sobretudo, em populações específicas.

A hierarquização das variáveis independentes foi estabelecida no marco conceitual e mantida durante a análise dos dados do presente estudo permitindo a seleção daquelas mais fortemente associadas com o ITB. Uma vez que a validade das inferências depende de quão bem o modelo descreve os dados observados, torna-se necessário saber se a modelagem contém as variáveis que deveria conter e se estas entraram em sua forma correta. Neste sentido, o modelo composto pelas variáveis sócio demográficas e de hábito de vida permitiu identificar 10,0% dos casos de ITB alterado, mas o percentual de foi identificado quando foi incluído o bloco de variáveis de morbidade (24,3%). Esse achado demonstra a importância do grupo das variáveis analisadas para explicação do fenômeno estudado, sobretudo das variáveis relativas a morbidade.

Nosso estudo apresenta algumas limitações, que devem ser mencionadas. Como é um estudo transversal, uma relação causal entre os fatores de risco investigados e o ITB alterado não pode ser estabelecida. Além disso a amostragem foi por conveniência, o que limita a validade externas dos dados. Talvez esta amostra represente uma população de alto risco com elevada prevalência de DAC, podendo ter superestimado os valores anormais do ITB. Por outro lado, este foi o primeiro estudo que sistematicamente avaliou o ITB em população com HAR.

7 CONCLUSÃO

A prevalência de ITB alterado embora não tenha sido tão elevada quanto a observada em grupos de pacientes com patologias específicas, mostrou-se significativamente associada a idade acima de 65 anos e aos ex-tabagistas, além disso, dos fatores de risco tradicionalmente descritos na literatura, observou-se que houve nos pacientes com HAR uma associação do ITB com colesterol elevado e com o diabetes. O que valoriza o emprego desse índice como método de rastreio das alterações vasculares descritas e sugere-se a utilização do ITB na avaliação rotineira dos pacientes com hipertensão grave. O presente estudo não mostrou associação do ITB com sexo, o triglicérides elevado, baixa escolaridade e IMC. No entanto, ainda não há consenso sobre o papel dessas variáveis, sobretudo, em populações específicas. Desse modo, recomenda-se a realização de estudos epidemiológicos em várias partes do mundo no sentido de se compilarem dados sobre a incidência e a prevalência do ITB alterado, tanto em população sintomática quanto assintomática, os fatores de risco, a evolução da doença, e a frequência de doenças vasculares coexistentes.

REFERENCIAS

1. Newman AB, Siscovick DS, Monolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993;88(3):837-45.
2. Valencia, I.C., Falabella, A., Kirsner, R.S. and Eaglstein, W.H. Chronic venous insufficiency and venous leg ulceration. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001; 44: 401-412
3. Kawamura T. Índice Tornozelo-Braquial (ITB) determinado por esfigmomanômetros oscilométricos automáticos. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 90 (5):322-6
4. Beckman JA, Higgins CO, Gerhard-Herman M. Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index provides accuracy necessary for office practice. *Hypertension*. 2006;47(1):35-8.
5. Mostaza JM, Suarez C, Manzano L. Relationship between ankle-brachial index and chronic kidney disease in hypertensive patients with no known cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 201–205
6. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006; 113:463.
7. DIRETRIZES Brasileiras de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. *Arq Bras Cardiol*, n. 95, supl.1, p. 1-51, 2010.
8. Alzamora MT, Forés R, Torán P, Pera G, Baena-Díez JM, López B. et al. Prevalencia de calcificación arterial y factores de riesgo cardiovascular asociados: Estudio multicéntrico poblacional ARTPER. *Gac Sanit*. 2012; 26 (1): 74-77.
9. Cole S.E.A., Walker R.A., Norris R. Vascular laboratory practice, IPEM Part III. York: Institute of Physics and Engineering in Medicine, 2001.
10. Langham MC, Floyd T, Mohler ER, Magland JF, Wehrli FW. Evaluation of Cuff-Induced Ischemia in the Lower Extremity by Magnetic Resonance Oximetry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(6):598-606.
11. Allison, M.A., Criqui, M.H., McClelland, R.L. et al, The effect of novel cardiovascular risk factors on the ethnic-specific odds for peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1190–1197.
12. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al., Relationship of high and low ankle

- brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2004;109:733–9.
13. Ono K. Ankle-brachial blood pressure index predicts All-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(6):1591–1598.
 14. Oguanobi NI, Ejim EC, Onwubere BJC, Ike SO, Anisiuba BC, et al. [Clinical and electrocardiographic evaluation of sickle cell anaemia patients with pulmonary hypertension. *ISRN Hematol*. 2012;1-9.](#)
 15. Li, X., Luo, Y., Xu, Y., Li, J., Hu, D. Relationship of ankle brachial index with all-cause mortality and cardiovascular mortality after a 3 year follow up: the China ankle brachial index cohort study. *J Hum Hypertens*. 2010;24:111–116.
 16. Xie X, Ma Y-T, Yang Y-N, Li XM, Liu F, Huang D. Alcohol consumption and ankle-to-brachial index: results from the Cardiovascular Risk Survey. *Plos One*. 2010, 5 (12):1-6.
 17. Silva RCG, Giribela CRG, Wolosker N, Consolim-Colombo FM. Limitação funcional e claudicação intermitente: impacto das medidas de pressão arterial. *Arq. Bras. Cardiol*. 2012; 98 (2): 161-166.
 18. Vinuesa SG, Ortega M, Martinez P, Goicoechea M, Campdera FG, Luno J. Subclinical peripheral arterial disease in patients with chronic kidney disease: prevalence and related risk factors. *Kidney Int Suppl* 2005, (93):S44-7
 19. Dogan MI, Tasci I, Bulucu F, Aydogdu A, Acar R, Ceyhan T, Abdominal obesity is associated with a lower ankle-brachial index in women with polycystic ovary syndrome. *Angiology*. 2013;64(2):105-11.
 20. Wang L, DU F, Mao H, Wang HX, Zhao S. Prevalence and related risk factors of peripheral arterial disease in elderly patients with type 2 diabetes in Wuhan, Central China. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(24):4264-8.
 21. Bergonse FN, Rivitti EA. Avaliação da circulação arterial pela medida do índice tornozelo/braço em doentes de úlcera venosa crônica. *An Bras Dermatol* 2006; 81(2):131-5.
 22. Wilkins JT, McDermott MM, Liu K, Chan C, Criqui MH, Lloyd-Jones DM. Associations of noninvasive measures of arterial compliance and ankle-brachial index: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Hypertens*. 2012; 25(5):535-41.
 23. Kwon J-N, Lee W-B. Utility of digital pulse oximetry in the screening of lower extremity arterial disease. *Journal of the Korean Surgical Society*. 2012; 82(2): 94-100.
 24. Korhonen PE, Syvänen KT, Vesalainen RK, Kantola IM, Kautiainen H, Järvenpää S, Aarnio PT. Ankle-brachial index is lower in hypertensive than in normotensive individuals in a cardiovascular risk population. *J Hypertens*. 2009; 27(10):2036-43
 25. Albuquerque PF, Albuquerque PH, Albuquerque GO, Servantes DM, Carvalho SM, Oliveira Filho JA. Ankle-brachial index and ventricular hypertrophy in arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2012; 98(1):84-6.
 26. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 24 (1): 67-74. 1986.

27. O'Brien E, Petrie J, Littler WA, de Swiet M, Padfield PL, Altman DG, et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertension*. 1993; 11 (6): 677-9.
28. ADA – American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:3333-41.
29. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007;45 (Suppl S):S5-67.
30. Maggi DL, Quadros RLDP, Azzolin KO, Goldemeier S. Índice tornozelo-braquial: estratégia de enfermeiras na identificação dos fatores de risco para doença cardiovascular. *Rev. esc. Enferm*. 2014;48(2):223-7.
31. Newman AB, Sutton-Tyrel K, Vogt MT, Kuller LH. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA*. 1993;270(4):487-9
32. Bittencourt, AH. Prevalência de doença aterosclerótica obstrutiva periférica determinada pelo índice tornozelo-braço e sua associação com fatores de risco em idosos do Vale do Rio Peixe, SC, Brasil. [tese]. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2009.
33. Pereira CM, Makdisse MM, Kalil Filho R, Santos, RD. Associação das Doenças Arterial Periférica e Cardiovascular na Hipercolesterolemia Familiar. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2014; 103(2): 118-123.
34. Brasileiro ACL, Henrique MD, Oliveira Júnior AM, Medeiros AA, Lacerda AF, Amorim JMS. Avaliação do perfil clínico de pacientes portadores de doença arterial periférica *Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança* 2015;13(1):34-42.
35. Savino Neto S, Nascimento JLM. Doença arterial obstrutiva periférica: novas perspectivas de fatores de risco. *Rev Para Med*. 2007;21(2):35-9.
36. Pompeu Filho JCJ. Associação dos achados morfofuncionais cardíacos, renais e vasculares com as alterações do índice tornozelo-braço em pacientes hipertensos diabéticos [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2014.
37. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 1997;131(1):115-25.
38. Makdisse M. Índice tornozelo-braquial: importância e uso na prática clínica. São Paulo: Segmento Farma; 2004: 37-53.
39. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998;18:185-192.
40. Vinuesa SG, Ortega M, Martinez P, Goicoechea M, Campdera FG, Luno J. Subclinical peripheral arterial disease in patients with chronic kidney disease: prevalence and related risk factors. *Kidney Int Suppl* 2005; 93:S44-7.

41. Jaar BG, Plantinga LC, Astor BC et al. Novel and Traditional Cardiovascular Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in Incident-Dialysis Patients. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007 Jul;14:304-13.
42. Ono K, Tsuchida A, Kawai H, et al. Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(6):1591-8.
43. De Loach SS, Mohler ER. Peripheral arterial disease: a guide for nephrologists. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:839-46.
44. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2000;58(1):353-62.
45. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004; 172 (1): 95-105.
46. Guerrero A, Montes R, Munoz-Terol J, Gil-Peralta A, Toro J, Naranjo M, et al. Peripheral arterial disease in patients with stages IV and V chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3525-31.
47. Woo J, Lynn H, Wong SYS, Hong A, Tang YN, Lau WY et al. Correlates for a low ankle-brachial index in elderly Chinese. *Atherosclerosis* 2006; 186:360-6.
48. Newman AB, Sutton-Tyrel K, Vogt MT, Kuller LH. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA*. 1993;270(4):487-9.
49. Fowkes F, Lee A, Murray G. On behalf of the ABI collaboration. Ankle-brachial index as an independent indicator of mortality in fifteen international population cohort studies. *Circulation* 2005; 112:3704.
50. Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, Desalvo KB, Chen J, Fonseca V. Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care* 2005; 28:1981-7.
51. Schmieder, FA.; Camerota, A.J. Claudicação intermitente: magnitude do problema, avaliação do paciente e estratégias terapêuticas. *Am J Cardiol*, 2001; v. 87, p. 3-14.
52. Senti M, Nogueira X, Pedro-Botet J, Rubies-Prat J, Vidal-Barraquer F. Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease: Role of intermediate density lipoprotein and apoprotein E phenotypes. *Circulation* 1992; 85(1):30-6.
53. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: An update. *N Engl J Med* 1986; 314:488-500.
54. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111(25):3481-8.
55. Geng YJ, Libby P. Evidence for apoptosis in advanced human atheroma: co-localization with interleukin-1 beta-converting enzyme. *Am J Pathol* 1995;147:251-66.

ANEXO

**ANEXO A
ARTIGO N° 1**

Factors associated with an abnormal ankle-brachial index in patients with resistant hypertension

Journal of Human Hypertension

Submetido

Factors Associated with an Abnormal Ankle-Brachial Index in Patients with Resistant Hypertension

Fábio Vieira de Bulhões, Roque Aras Junior, Luciana Leite Brito, Cristiano Ricardo Bastos de Macedo

Abstract – The ankle-brachial index (ABI) has been used to identify peripheral arterial occlusive disease and is a marker of macrovascular complications in patients with hypertension. The objective of the present study was to investigate factors associated with an abnormal ABI in patients with resistant hypertension. A cross-sectional study with a consecutively selected sample was conducted in a referral cardiology outpatient clinic in Salvador, Bahia, Brazil. Sociodemographic, anthropometric, clinical, laboratory and echocardiographic data were collected. The association between abnormal ABI and possible risk factors was evaluated using odds ratios (OR), with their respective 95% confidence intervals (95% CI). Next, logistic regression analysis was performed, using a hierarchical model. The prevalence of an abnormal ABI was 19.0%. Most patients were female (74.8%), black (57.1%), overweight or obese (85.8%), of 40-65 years of age (60.3%), and with education above primary school level (63.8%). In addition, 44.0% were diabetics; 29.9% had hypercholesterolemia, 21.9% had hypertriglyceridemia and 18.1% had had a cerebrovascular accident. The factors that remained significantly associated with abnormal ABI in the final model were diabetes (OR=4.11; 95% CI: 1.10-15.50), age >65 years (OR=3.30; 95% CI: 1.13-9.69) and hypercholesterolemia (OR=4.18; 95% CI: 1.12-15.58). The prevalence of abnormal ABI, albeit not as high as in groups of patients with specific pathologies, was found to be significantly associated with the risk factors traditionally described in the literature. Therefore, the ABI should be used routinely to evaluate patients with severe hypertension as a method of screening for vascular alterations.

Index Terms— ankle-brachial index; resistant hypertension; vascular lesions; peripheral arterial occlusive disease.

I. INTRODUCTION

The ankle-brachial index (ABI) is considered an important marker of peripheral arterial occlusive disease (PAOD) in its asymptomatic phase. This marker has become increasingly important in clinical practice, since it may predict the formation and progression of atherosclerotic plaques, allowing plaque formation to be detected at an early stage, thus improving prognosis and representing a major therapeutic advance [1]. The ABI may be particularly useful when monitoring hypertensive patients, since hypertension constitutes the principal risk factor for cardiovascular disease, the most common cause of death in Brazil and worldwide [2],

[3]. Hypertension is currently a public health issue that affects approximately 25% of the adult population worldwide, around 1.2 billion individuals, causing 7 million deaths annually. It is estimated that around 13% of cases may involve resistant hypertension [2].

Although it is impossible to determine the specific arterial blood pressure level at which cardiovascular complications are triggered, studies have shown a direct relationship between sustained high blood pressure levels and cardiovascular complications, and this association constitutes a challenge for the management of patients with resistant hypertension. Resistant hypertension is defined as blood pressure that remains above target levels despite concurrent use of three antihypertensive agents with synergic actions at the maximum recommended and tolerated doses, one of which should be a diuretic, or in cases of hypertension that is controlled with the use of four or more drugs [4].

The physiopathology of resistant hypertension is multifactorial. The vascular alterations may already be present in the early stages of the disease, leading to greater endothelial dysfunction, expressed by a reduction in endothelium-dependent vasodilation and an increase in inflammatory biomarkers [5]. Left ventricular hypertrophy is the principal cardiac alteration, with a prevalence of approximately 16% in patients with resistant hypertension. The consequences of left ventricular hypertrophy include an increase in the circulation of inflammatory mediators and aldosterone and a reduction in coronary flow reserve, leading to more severe atherosclerosis, arterial stiffness, heart failure and arrhythmia [6]. Atherosclerosis occurs as a result of the interaction between risk factors that damage the endothelial surface and genetic predisposition [7].

The changes in the arterial wall progress slowly and silently, and are characterized by the gradual and progressive thickening of the endothelium [8]. Any of the arteries can be affected; however, the most common repercussions occur in the coronary and carotid arteries, in the arteries of the lower limbs and in the aorta [1]. Epidemiological studies have identified smoking, high serum lipid levels, hypertension, obesity, diabetes mellitus and physical inactivity as risk factors for the development of atherosclerosis [2], [4].

Although the physiopathology of resistant hypertension is multifactorial and its prognosis has been shown to be poorer compared to that of arterial hypertension, few studies have dealt with the presence of abnormal ABI in patients with resistant hypertension. Nevertheless, focusing on this group of patients could help identify diagnostic measures that would permit earlier interventions, representing a major advance in the treatment of heart disease and a better prognosis for patients. Therefore, the objective of the present study was to

Fábio Vieira de Bulhões. Hospital Prof. Edgard Santos of Federal University of Bahia

Roque Aras Junior. Head of the Division of Diagnostic and Therapeutic Support of the University Hospital Prof. Edgard Santos/UFBA

Luciana Leite Brito. School of Nutrition of Federal University of Bahia

Cristiano Ricardo Macedo. Hospital Prof. Edgard Santos of Federal University of Bahia

Factors Associated with an Abnormal Ankle-Brachial Index in Patients with Resistant Hypertension

investigate the factors associated with an abnormal ABI in patients with resistant hypertension being followed up at a referral cardiology outpatient clinic.

II. MATERIALS AND METHODS

This was a cross-sectional study developed between September 2015 and December 2016 at the Cardiology Outpatient Clinic of the Professor Edgard Santos Teaching Hospital, Federal University of Bahia. The study included a total of 126 patients with resistant hypertension who were being followed up at the afore mentioned clinic and who were in use of four or more antihypertensive agents at recommended doses, including one diuretic. The patients were consecutively selected during routine consultations and enrolled to the study if they agreed to participate after reading the informed consent form. The internal review board of the Ana Nery Hospital, an institute associated with the Federal University of Bahia, approved the study protocol.

Patients who had previously been diagnosed with severe peripheral arterial disease; stage 3 chronic kidney disease or worse, based on the Cockcroft-Gault equation; those presenting suppurating lesions or patients without a limb; and patients with atrial fibrillation or frequent ventricular extrasystoles were excluded from the study.

Undergraduate students, residents and master's degree students obtained the data from the patients' records. A specially designed form was used to collect the sociodemographic data, data on the patients' lifestyles (alcohol consumption smoking habits), anthropometric, clinical, laboratory and echocardiographic data, as well as data on any comorbidities such as renal insufficiency, diabetes, coronary disease and dyslipidemia.

The patients were evaluated to rule out pseudo-resistance using ambulatory blood pressure monitoring. Their compliance with their medication was evaluated according to the Morisky scale [9]. All the patients were submitted to laboratory blood tests, including full blood count and erythrocyte sedimentation rate, levels of fasting and postprandial glucose, glycosylated hemoglobin, urea, creatinine, sodium, potassium, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, triglycerides, uric acid, and high sensitivity C-reactive protein. The tests were performed at the clinical laboratory of the Prof. Edgar Santos Teaching Hospital, Federal University of Bahia.

The dependent variable in this study was the ABI, which was evaluated using a method previously validated by Kawamura [10] in a population of hypertensive Brazilian patients. Blood pressure was measured in all four limbs during routine clinical examination using two blood pressure monitors (Omron HEM-705CP), duly validated by the British Hypertension Society [11]. All the measurements were obtained with the patient in the supine position in a quiet, cool location after five minutes' rest. The arm cuffs were placed comfortably and adjusted at the same height, directed towards the trajectory of the brachial artery on each side. Blood pressure levels in the upper limbs were recorded and the arm in which systolic pressure was higher was selected for comparison with the values recorded in the lower limbs.

When the systolic blood pressure values of the upper limbs were identical, the right arm was selected. Blood pressure was then simultaneously determined in the upper arm in which blood pressure was higher and the ankle, first the left ankle, then the right, with the cuff placed above the malleolus and directed towards the trajectory of the posterior tibial artery. If it proved impossible to measure blood pressure in this position, the cuff was then directed towards the trajectory of the dorsalis pedis artery. To calculate the ABI of each limb, the following formula was used: $ABI = \text{systolic blood pressure at the ankle} / \text{systolic blood pressure in the arm}$. ABI values considered normal were those between 0.9 and 1.3 [10]. The study population was divided into three groups in accordance with the ABI values: abnormally low ABI (<0.9), normal ABI (0.9 – 1.3) and abnormally high ABI (> 1.3).

The independent variables were the following demographic characteristics: sex (male/female), ethnicity (black/non-black), education level (primary education or less / more than primary education), lifestyle habits (smoker / never-smoker / former smoker), and age (40-65 years / > 65 years). The body mass index (BMI) of the participants was calculated by dividing the person's weight by their height squared. The patients were classified as being: of normal weight ($BMI > 18.5$ to 24.99 kg/m^2), overweight ($BMI \geq 25$ – 29.99 kg/m^2) or obese ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) (WHO, 2009). The reference values used to define a risk profile were: total cholesterol $\geq 200 \text{ mg/dl}$, LDL-C $\geq 130 \text{ mg/dl}$, HDL-C $\leq 40 \text{ mg/dl}$ and triglycerides $\geq 150 \text{ mg/dl}$.

Data entry was performed using a Microsoft Office Excel 2010 spreadsheet and all the statistical analyses were conducted using the SPSS statistical software program, version 20.0. The categorical variables were presented as simple frequencies. The ankle-brachial index values were described as means and standard deviations after testing the normalcy of distribution using the Shapiro Wilk test. Student's t-test for independent samples was used to compare the mean values of the ankle-brachial index as a function of the explanatory variables. The chi-square test and Fisher's exact test were used to compare the prevalence of abnormal ankle-brachial index values as a function of the characteristics of the study population. Significance level was determined as $p \leq 0.05$ throughout the entire analysis. The magnitude of the association between abnormal ankle-brachial index values and the possible determinants was calculated using prevalence ratios and their respective 95% confidence intervals (95%CI). Next, multivariate logistic regression analysis was conducted based on a hierarchical model defined a priori, according to the determination level of the risk factors for an abnormal ankle-brachial index (Figure 1). A forward stepwise procedure was used to insert the sets of variables into the model. The first set consisted of the sociodemographic and lifestyle variables, with the second set consisting of anthropometric status; the third set of the variables on morbidity and the fourth set the variables regarding the use of medicines. The variables that continued to be statistically significant at $p < 0.20$ remained in the model.

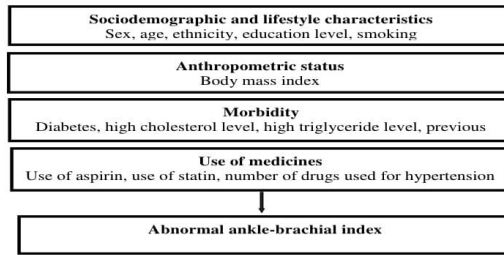


Figure 1. Hierarchical model used to determine the risk factors involved in abnormal ankle-brachial index in patients with resistant hypertension

III. RESULTS

ABI was abnormally low (<0.9) in 19.0% of the patients in the study sample. None of the patients had abnormally high values (>1.3) (Figure 2).

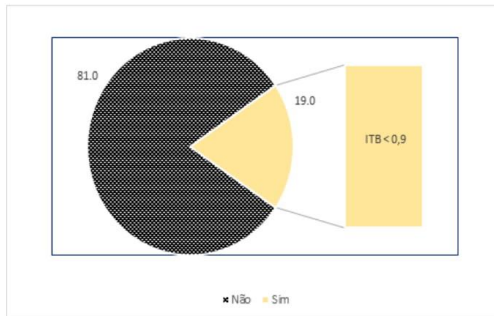


Figure 2: Prevalence of abnormal ankle-brachial index in patients with resistant hypertension receiving care at the Cardiology Outpatient Clinic of the Federal University of Bahia Teaching Hospital. Salvador, Bahia, Brazil.

The majority of the patients were female (74.8%), aged from 40 to 65 years (60.3%), black (57.1%), with more than primary education (63.8%), and overweight or obese (85.8%). In addition, there was a high prevalence of diabetes (44.0%), hypercholesterolemia (29.9%), hypertriglyceridemia (21.3%), and previous cerebrovascular accident (18.9%). The majority of the patients (85%) used up to 5 antihypertensive drugs. In the bivariate analysis, no statistically significant association was found between abnormal ankle-brachial index and any of the sociodemographic or lifestyle characteristics, anthropometric status, morbidity, or the use of medicines. Nevertheless, the greatest differences in the prevalence of abnormal ABI were found as a function of age, with a higher prevalence in the patients over 65 years of age (26.0%) compared to those of 40-65 years of age (14.7%); ethnicity, with a higher prevalence in black patients (23.9%) compared to non-black patients (13.0%); and cholesterol levels, with a greater prevalence in patients with hypercholesterolemia (28.9%) compared to those with normal cholesterol levels (14.3%). A

significantly higher mean ABI was found for the male patients (1.04 ± 0.13 [SD]) in relation to the female patients (0.99 ± 0.12) and for patients aged 40-65 years (1.02 ± 0.12) compared to those over 65 years of age (0.97 ± 0.12). No statistically significant difference was found in the mean ankle-brachial index as a function of any of the other explanatory variables evaluated in the present study (i.e. other sociodemographic factors, lifestyle characteristics, anthropometric status, morbidity or the use of medicines) (Table 1).

Table 1. Prevalence of abnormal ankle-brachial index (ABI) and mean ankle-brachial index as a function of sociodemographic and lifestyle characteristics, anthropometric status, morbidity and use of medicines in patients with resistant hypertension.

Characteristics	n	%	ABI Prevalence	P value		Mean ABI	
						Mean	SD
Sex							
Male	31	25.2	15.6		1.04	0.13	
Female	95	74.8	20.2	0.79	0.99	0.12	0.04
Age (years)							
40 - 65	76	60.3	14.7		1.02	0.12	
> 65	50	39.7	26.0	0.16	0.97	0.12	0.03
Ethnicity							
Black	72	57.1	23.9		0.99	0.13	
Non-black	54	42.9	13.0	0.10	1.00	0.11	0.96
Education level							
≤ Primary school	46	36.2	21.7		0.99	0.13	
> Primary school	80	63.8	17.5	0.56	1.00	0.11	0.45
Smoking habit							
Never smoked	78	62.0	14.1		0.97	0.13	
Former smoker	45	36.0	26.7		1.02	0.11	
Current smoker	3	2.0	-	0.08			0.06
Body mass index							
Normal	13	10.2	15.4		1.01	0.11	
Overweight/obese	109	85.8	19.4	0.54	1.00	0.13	0.74
Diabetes							
Yes	55	44.0	22.2		1.00	0.12	
No	70	56.0	15.7	0.36	1.00	0.12	0.92
High cholesterol levels (mg/dl)							
Yes	38	29.9	28.9		1.01	0.11	
No	63	49.6	14.3	0.06	0.98	0.12	0.23
High triglyceride levels (mg/dl)							
Yes	27	21.3	22.2		1.00	0.11	
No	72	56.7	19.4	0.48	1.00	0.12	0.85
Previous cerebrovascular accident							
Yes	23	18.9	17.4		1.00	0.11	
No	99	81.1	17.3	0.99	1.02	0.12	0.78
Use of aspirin							
Yes	40	38.5	20.5		0.97	0.13	
No	64	61.5	15.9	0.60	1.02	0.11	0.06
Use of statins							
Yes	78	68.4	20.8		0.99	0.13	
No	36	31.6	16.7	0.80	1.01	0.10	0.34
Number of antihypertensive drugs							
≤ 5	102	85.0	27.8		1.00	0.12	
> 5	18	15.0	18.0	0.34	0.99	0.12	0.93

ABI= ankle-brachial index

In the first step of the logistic regression analysis, age, ethnicity and smoking were found to meet the previously established criteria for remaining in the model (Table 2).

Factors Associated with an Abnormal Ankle-Brachial Index in Patients with Resistant Hypertension

There was a significant association between age > 65 years and abnormal ankle-brachial index, even after adjustment for sex, education level, ethnicity and smoking (OR=3.30; 95%CI: 1.13 – 9.69). The patients who were former smokers were found to have a 3.1-fold greater likelihood of having an abnormal ankle-brachial index compared to those who had never smoked, an association that was statistically significant. In the second step of the analysis, no statistically significant association was found between the patients' anthropometric status and the ankle-brachial index even following adjustment for age, ethnicity and smoking. The variables related to morbidity were adjusted for the sociodemographic and lifestyle characteristics selected in the previous steps. Diabetes was significantly associated with an abnormal ankle-brachial index (OR = 4.11; 95%CI: 1.10 – 15.50). In the patients with hypercholesterolemia, the likelihood of the ankle-brachial index being abnormal was 4.18 (95%CI: 1.12 – 15.58) times greater than for patients whose cholesterol levels were normal. In relation to the use of medicines, no statistically significant association was found between an abnormal ankle-brachial index and the use of statins or aspirin or the use of more than 5 anti-hypertensive drugs, even following adjustment for the variables selected in the previous steps of the logistic regression (Table 2).

Table 2. Association between abnormal ankle-brachial index and sociodemographic and lifestyle factors, anthropometric status, morbidities and the use of drugs in patients with resistant hypertension.

Characteristics	Crude PR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	P value
Sociodemographic and lifestyle			
Sex			
Male	1	1.0 ^a	
Female	1.29 (0.53 – 3.18)	1.32 (0.39 – 4.38)	0.65
Age (years)			
40 - 65	1	1.0 ^a	
> 65	1.77 (0.86 – 3.64)	3.30 (1.13 – 9.69)	0.03
Ethnicity			
Black	1.84 (0.83 – 4.14)	2.55 (0.87 – 7.44)	
Non-black	1	1.0 ^a	0.09
Education level			
≤ Primary school	1.24 (0.60 – 2.57)	1.06 (0.38 – 4.38)	0.91
> Primary school	1	1.0 ^a	
Smoking habit			
Non-smoker	1	1.0 ^a	
Former smoker	1.89 (0.81 – 3.92)	3.01 (1.10 – 8.57)	0.03
Current smoker	Not calculated		
Anthropometric status			
BMI			
< 25	1	1.0 ^b	
> 25	1.26 (0.33 – 4.78)	3.01 (0.34 – 26.53)	0.33
Morbidity			

Diabetes			
Yes	1.41 (0.67 – 2.95)	4.11 (1.10 – 15.50)	
No	1	1.0 ^c	0.03
High cholesterol levels			
Yes	2.02 (0.92 – 4.43)	4.18 (1.12 – 15.58)	
No	1	1.0 ^c	0.03
High triglyceride levels			
Yes	1.14 (0.49 – 2.67)	0.44 (0.09 – 2.08)	0.29
No	1	1.0 ^c	
Previous cerebrovascular accident			
Yes	1.00 (0.37 – 2.69)	0.82 (0.18 – 3.68)	
No	1	1.0 ^c	0.79
Use of medicines			
Use of aspirin			
Yes	1.29 (0.56 – 2.99)	1.76 (0.40 – 7.70)	
No	1	1.0 ^d	0.48
Use of statins			
Yes	1.25 (0.53 – 2.91)	2.57 (0.56 – 11.66)	
No	1	1.0 ^d	0.22
Number of antihypertensive drugs			
≤ 5	1	1.0 ^d	
> 5	1.54 (0.66 – 3.62)	2.60 (0.64 – 10.57)	0.18

PR: prevalence rate; 95% CI: 95% confidence interval; OR: odds ratio.
 a OR adjusted for the variables belonging to the same set: sociodemographic and lifestyle characteristics.
 b OR adjusted for age, ethnicity and smoking habits.
 c OR adjusted for age, ethnicity and smoking habit and for the variables belonging to the same set: morbidities.
 d OR adjusted for age, ethnicity, smoking habit, diabetes, cholesterol and for the variables belonging to the same set: use of medicines.

The data in Table 3 show that the model consisting of the sociodemographic and lifestyle characteristics permitted 10.0% of the patients with an abnormal ankle-brachial index to be identified. This percentage increased slightly to 12.2% following inclusion of the anthropometric status. However, the percentage increased to 24.3% when the set of variables on morbidity was included in the sociodemographic and lifestyle model. The inclusion of the set of morbidities contributed significantly to the model.

Table 3. Contribution of each set of variables to the adjustment of the model.

Set of variables	Deviation function	Degrees of freedom	Chi square	P value	Explanatory power (%)
Sociodemographic and lifestyle	107.65	5	10.95	0.050	10.0
Sociodemographic and lifestyle + anthropometric status	104.297	4	9.22	0.056	12.2
Sociodemographic and lifestyle + Morbidity	73.414	7	15.048	0.035	24.3
Sociodemographic and lifestyle + Morbidity + Use of medicines	54.410	8	11.888	0.156	24.9

IV. DISCUSSION

This study on the prevalence of abnormal ankle-brachial index differs from most reports in the literature, particularly with respect to the study's target population. Hence, the scarcity of more specific data hampers any comparative analysis of the findings. The prevalence of an abnormal ankle-brachial index found in the present study (19.0%) is high compared to epidemiological data from the general population (3-10%) [12]. However, this prevalence is lower than rates found for specific patient populations with a greater likelihood of abnormal ABI. Such population groups include those with hypertension (40.9% [13] and 67.3% [14]), and cardiovascular disease (31.6%) [15], as well as groups of elderly hypertensive individuals (25.5% [16] and 26.8% [17]), and a group of patients attending a specialist outpatient clinic for vascular surgery (29.7%) [18]. Indeed, only one study conducted with hypertensive patients found a prevalence rate of abnormal ABI (17.5%) [19] that was similar to the rate found in the present study; however, it should be emphasized that although that study population consisted of individuals with hypertension, all the participants were asymptomatic patients with no past history of cardiovascular disease, renal disease or diabetes mellitus.

Despite the population differences, the prevalence of abnormal ABI was initially expected to be higher in the present study compared to others, since high rates had been found in patients with atherosclerosis related diseases. Indeed, resistant hypertension would increase the likelihood of a greater number of severe alterations that, taken together, could ultimately predispose these patients to cardiovascular events. In addition, they would have been exposed to a greater number of risk factors such as advanced age, smoking and coronary disease. In this respect, studies have shown that patients with an ABI <0.90 have a 52% greater likelihood of developing hypertension [20]. This finding highlights the importance of providing care to the individual with hypertension, avoiding lesions that could result in the development of arterial disease over a shorter period of time. ABI, as a marker of asymptomatic PAOD, provides important information on subclinical atherosclerosis and represents an important predictor of cardiovascular events.

On the other hand, the prevalence identified in the present study could be partially explained as a result of the

therapeutic interventions used, for example the high proportion of patients in use of statins (68.2%). Nevertheless, the percentage of abnormal ABI was higher in the patients who were using aspirin and statins. Since this was an observational study, it is understood that the use of such drugs is associated with individuals with greater cardiovascular risk, prompting the attending team to prescribe these drugs, which are known to reduce cardiovascular events in high-risk patients. In addition, Mönckeberg's medial sclerosis is more prevalent in diabetics and may hamper compression of the arteries of the foot, leading to a falsely high ABI reading [21]. In the present study, 44% of the patients had diabetes.

Few studies in Brazil have investigated the prevalence of abnormal ABI in patients with hypertension. Specifically designed studies could contribute towards explaining causal phenomena, enabling early preventive measures to be developed, since it has already been shown that an abnormal ABI constitutes an independent predictor of future cardiovascular events, with the increase in cardiovascular risk being associated with ABI ≤ 0.9 or >1.4 .^{22,23,24,25} A randomized, controlled, double-blind study showed that ABI values ≤ 0.9 were associated with a 2-3-fold increased risk of cardiovascular mortality and of death from any cause in elderly hypertensive individuals [23]. In addition, after five years of follow-up, a cohort study showed that baseline ABI values ≤ 0.9 were associated with a 38% increase in the risk of non-fatal myocardial infarction, with a 98% increased risk of a cerebrovascular accident, an 85% increased risk of cardiovascular death and a 58% greater risk of death from any cause, following adjustment for age, sex, the presence of coronary disease and diabetes. In that study, the lower the patients' baseline ABI, the less likely they were to survive ($p < 0.001$) [24]. In the present study, no patients had ABI >1.3 . Nevertheless, it is important to emphasize that some studies have shown an association between ABI values >1.3 and the occurrence of cardiovascular events [25].

Age >65 years was associated with an abnormal ABI in this population. These findings agree with other studies that showed a strong association between advanced age and the prevalence of PAOD, as measured by the ABI [20], [26]. The prevalence of PAOD has been shown to increase with age, both in the general population and in patients with chronic kidney disease [20], [26], [27]. Nevertheless, a few studies failed to find any difference insofar as age is concerned.²⁸ In the present analysis, the risk factors in the study population were present at the time of this evaluation; therefore, it is possible to speculate that the time during which the individuals lived with these comorbidities could represent a relevant factor in the association between PAOD and age.

The association found between smoking and abnormal ABI confirms previous reports [29], [30] The severity of the cardiovascular condition appears to be associated with the number of cigarettes smoked per day [29] The incidence of cardiovascular disease was shown to decrease significantly in individuals who stop smoking [30]. In a study conducted by Woo et al [30], the number of cigarettes smoked per year was the second most significant independent risk factor associated with the prevalence of PAOD in an elderly Chinese population. In other studies, in which smoking was found to be associated with abnormal ABI, current and former smokers were grouped together in the analysis. Here, the entire study population was evaluated by a multidisciplinary

Factors Associated with an Abnormal Ankle-Brachial Index in Patients with Resistant Hypertension

team and encouraged to stop smoking right from the beginning of follow-up. Therefore, in practical terms, the analysis conducted included only former smokers and no current smokers. This association contributed to providing further evidence on the consequences of smoking in adult health even after the individual stops smoking.

In the present study, abnormal ABI was also found to be significantly associated with diabetes, being four times more common in diabetics. These findings are in agreement with previous reports, irrespective of whether the design consisted of a cross-sectional [10], [31] or cohort study [32]. Even in non-diabetic patients, insulin resistance increases the risk of peripheral atherosclerotic disease by around 40-50% [33]. In diabetic patients, PAOD is more aggressive, with early involvement of the distal vessels and distal symmetric neuropathy, which results in an up to 10-fold increase in the risk of amputation [34]. PAOD has certain peculiarities in diabetic patients. The disease tends to affect the distal arteries of the lower limbs such as the popliteal artery, the anterior tibio-peroneal trunk and the dorsalis pedis artery, causing an relationship can be established between the risk factors investigated and abnormal ABI values. Furthermore, the sample was a convenience sample, which limits the external validity of the data. This sample may be representative of a high-risk population with a high prevalence of cardiovascular disease and the abnormal ABI values may have been overestimated. On the other hand, this was the first study to systematically evaluate ABI in a population with resistant hypertension.

The prevalence of abnormal ABI, although not as high as that found in a group of patients with specific pathologies, was found to be significantly associated with age over 65 years and with former smokers. Furthermore, taking the risk factors traditionally described in the literature into consideration, an association was found between ABI and high cholesterol levels and between ABI and diabetes in patients with resistant hypertension. This gives strength to the proposal to use this index as a method of screening for the vascular alterations described and suggests that the ABI should be used in the routine evaluation of patients with severe hypertension. In agreement with other authors, the present study failed to find any association between ABI and sex [12], [16], high triglyceride levels [16], poor education level or BMI [16], [30]. Nevertheless, no consensus has yet been reached on the role of these factors, particularly in specific populations. Therefore, epidemiological studies should be conducted in various regions of the world to gather data on the incidence and prevalence of abnormal ABI, both in symptomatic and asymptomatic populations, on the risk factors, progression of the disease and the frequency of coexisting vascular diseases.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

What is known about the topic?

- The ankle-brachial index (ABI) presents 10 to 25% prevalence in the over 55-year-old population, with increased death risk due to cardiovascular disease.
- The ankle-brachial index (ABI) is considered an important marker of peripheral arterial occlusive disease (PAOD) in its asymptomatic phase. This marker has become increasingly

important in clinical practice, since it may predict the formation and progression of atherosclerotic plaques, allowing plaque formation to be detected at an early stage.

- There are many factors in the aetiology of abnormal ABI, such as ages, old age, abdominal obesity, diabetes, smoking, hypertension. However, there is still no consensus on the role of these variables, especially in specific populations.

What this study adds?

- This marker has become increasingly important in clinical practice, since it may predict the formation and progression of atherosclerotic plaques, allowing plaque formation to be detected at an early stage, thus improving prognosis and representing a major therapeutic advance
- Although the physiopathology of resistant hypertension is multifactorial and its prognosis has been shown to be poorer compared to that of arterial hypertension, few studies have dealt with the presence of abnormal ABI in patients with resistant hypertension.
- Nevertheless, focusing on factors associated with an abnormal ABI in patients with resistant hypertension could help identify diagnostic measures that would permit earlier interventions, representing a major advance in the treatment of heart disease and a better prognosis for patients.

REFERENCES

- [1] Giollo Junior LT, Martin JFV. Índice tornozelo-braquial no diagnóstico da doença aterosclerótica carotídea. *Rev Bras Hipertens.* 2010;17(2):117-8.
- [2] Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Nefrologia. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1 Suppl):1-51. Erratum in: *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95(4): 553.
- [3] Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Datasus. Informações de Saúde. Informações epidemiológicas e morbidade. [Acesso em 2015 out 15]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.
- [4] Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008;51(6):1403-19.
- [5] Jardim PC, Gondim Mdo R, Monogo ET, Moreira HG, Vitorino PV, Souza WK, et al. High blood pressure and some risk factors in a Brazilian capital. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(4):452-7.
- [6] Figueiredo VN, Yugar-Toledo JC, Martins LC, Martins LB, de Faria AP, de Haro Moraes C, et al., Vascular stiffness and endothelial dysfunction: Correlations at different levels of blood pressure. *Blood Press.* 2012;21(1):31-8.
- [7] Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111(25):3481-8.
- [8] Engelhorn CA, Engelhorn AL, Cassou MF, Zanoni CC, Gosalan CJ, Ribas E et al. Espessamento médio-intimal na origem da artéria subclávia direita como marcador precoce de risco cardiovascular. *Arq Bras de Cardiol.* 2006;87(5):609-614.
- [9] Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 24 (1): 67-74. 1986.
- [10] Kawamura T. Índice Tornozelo-Braquial (ITB) determinado por esfigmomanômetros oscilométricos automáticos. *Arq Bras Cardiol.* 2008;90(5):322-6.
- [11] O'Brien E, Petrie J, Littler WA, de Swiet M, Padfield PL, Altman DG, et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertens.* 1993; 11 (6): 677-9.
- [12] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG: TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45 (Suppl S):S5-67.
- [13] Bergonse FN, Rivitti EA. Avaliação da circulação arterial pela medida do índice tornozelo/braço em doentes de úlcera venosa crônica. *An Bras Dermatol* 2006; 81(2):131-5.
- [14] Maggi DL, Quadros RLDP, Azzolin KO, Goldemeier S. Índice tornozelo-braquial: estratégia de enfermeiras na identificação dos

- fatores de risco para doença cardiovascular. *Rev. esc. Enferm.* 2014;48(2):223-7.
- [15] Newman AB, Sutton-Tyrel K, Vogt MT, Kuller LH. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA.* 1993;270(4):487-9.
- [16] Bittencourt, AH. Prevalência de doença aterosclerótica obstrutiva periférica determinada pelo índice tornozelo-braço e sua associação com fatores de risco em idosos do Vale do Rio Peixe, SC, Brasil. [tese]. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2009. Pereira CM, Makdisse MM, Kalil Filho R, Santos, RD. Associação das Doenças Arterial Periférica e Cardiovascular na Hipercolesterolemia Familiar. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2014; 103(2): 118-123.
- [17] Brasileiro ACL, Henrique MD, Oliveira Júnior AM, Medeiros AA, Lacerda AF, Amorim JMS. Avaliação do perfil clínico de pacientes portadores de doença arterial periférica. *Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança* 2015;13(1):34-42.
- [18] Albuquerque PF, Albuquerque PHO, Albuquerque GO, Servantes DM, Carvalho SM, Oliveira Filho JA. Ankle-brachial index and ventricular hypertrophy in arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2012; 98(1): 84-6.
- [19] Savino Neto S, Nascimento JLM. Doença arterial obstrutiva periférica: novas perspectivas de fatores de risco. *Rev Para Med.* 2007;21(2):35-9.
- [20] Pompeu Filho JJC. Associação dos achados morfofuncionais cardíacos, renais e vasculares com as alterações do índice tornozelo-braço em pacientes hipertensos diabéticos [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2014.
- [21] Newman AB, Siscovick DS, Monolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation.* 1993;88(3):837-45.
- [22] Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis.* 1997;131(1):115-25.
- [23] Makdisse M. Índice tornozelo-braquial: importância e uso na prática clínica. São Paulo: *Segmento Farma*; 2004:37-53.
- [24] Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation.* 2004;109(6):733-9.
- [25] Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, et al. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:185-192.
- [26] Vinuesa SG, Ortega M, Martínez P, Goicoechea M, Campdera FG, Luno J. Subclinical peripheral arterial disease in patients with chronic kidney disease: prevalence and related risk factors. *Kidney Int Suppl* 2005; 93:S44-7.
- [27] Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haber R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis.* 2004; 172 (1): 95-105.
- [28] Guerrero A, Montes R, Muñoz-Terol J, Gil-Peralta A, Toro J, Naranjo M, et al. Peripheral arterial disease in patients with stages IV and V chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:3525-31.
- [29] Woo J, Lynn H, Wong SYS, Hong A, Tang YN, Lau WY et al. Correlates for a low ankle-brachial index in elderly Chinese. *Atherosclerosis* 2006; 186:360-6.
- [30] Newman AB, Sutton-Tyrel K, Vogt MT, Kuller LH. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA.* 1993;270(4):487-9.
- [31] Fowkes F, Lee A, Murray G. On behalf of the ABI collaboration. Ankle-brachial index as an independent indicator of mortality in fifteen international population cohort studies. *Circulation* 2005; 112:3704.
- [32] Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, Desalvo KB, Chen J, Fonseca V. Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care* 2005; 28:1981-7.
- [33] ADA – American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:3333-41
- [34] Schmieder, FA.; Camerota, A.J. Claudicação intermitente: magnitude do problema, avaliação do paciente e estratégias terapêuticas. *Am J Cardiol*, 2001; v. 87, p. 3-14.
- [35] Senti M, Noguez X, Pedro-Botet J, Rubies-Prat J, Vidal-Barraquer F. Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease: Role of intermediate density lipoprotein and apoprotein E phenotypes. *Circulation* 1992; 85(1):30-6.
- [36] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: An update. *N Engl J Med* 1986; 314:488-500.
- [37] Geng YJ, Libby P. Evidence for apoptosis in advanced human atheroma: co-localization with interleukin-1 beta-converting enzyme. *Am J Pathol* 1995;147:251-66.

Fábio Vieira de Bulhões - Master in Graduate Program in Medicine and Health. School of Medicine /UFBA. Cardiologist at the University Hospital Prof. Edgard Santos of Federal University of Bahia (e-mail: fvbuloes@yahoo.com.br).

Roque Aras Junior, Professor of the Graduate Program in Medicine and Health. School of Medicine/UFBA. Head of the Division of Diagnostic and Therapeutic Support of the University Hospital Prof. Edgard Santos/UFBA, (e-mail: roque.aras@uol.com.br).

Luciara Leite Brito Adjunct Professor School of Nutrition of Federal University of Bahia. Epidemiologist and MD. in Public Health (e-mail: luciara@ufba.br).

Cristiano Ricardo Macedo. Professor of the Graduate Program in Medicine and Health. School of Medicine of Federal University of Bahia. Coordinator of the Resistant Hypertension Ambulatory of the University Hospital (e-mail: crbm@terra.com.br).

ANEXO B –DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

HOSPITAL ANA NERY -
HAN/SESAB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação Clínica e Metabólica na Hipertensão Arterial Sistêmica Resistente

Pesquisador: Roque Aras Junior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 08501212.8.0000.0045

Instituição Proponente: Hospital Ana Nery - HAN/SESAB

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 138.371

Data da Relatoria: 05/11/2012

Apresentação do Projeto:

A hipertensão resistente é um subgrupo ainda pouco estudado. Assim, visto a gravidade da situação e grande quantidade de comorbidades que essa patologia acarreta, faz-se necessário um estudo mais detalhado das características clínicas e metabólicas desses pacientes. Trata-se portanto de um estudo de corte transversal sem qualquer intervenção. esclarecer mais os mecanismos dessa doença.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os perfis clínicos e laboratoriais de pacientes ambulatoriais com hipertensão arterial refratária

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há risco inerente a pesquisa. Os pacientes terão seus dados coletados através de questionário e avaliação médica de rotina além de dados de prontuários

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Riscos mínimos

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O termo de consentimento livre esclarecido está adequado após modificações. Há esclarecimento sobre os exames aos quais os pacientes serão submetidos.

Recomendações:

[Assinatura manuscrita]
 ...
 ...
 ...

Endereço: Rua Saldanha Marinho, s/nº

Bairro: Caixa D'Água

CEP: 40.323-010

UF: BA

Município: SALVADOR

Telefone: (71)3342-2505

Fax: (71)3117-1972

E-mail: armenio@terra.com.br

HOSPITAL ANA NERY -
HAN/SESAB



Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SALVADOR, 05 de Novembro de 2012

Assinado por:
ÂRMÊNIO COSTA GUIMARÃES
(Coordenador)