

JOSÉ CARLOS JUCÁ POMPEU FILHO

**Associação dos achados morfofuncionais cardíacos, renais e vasculares
com as alterações do índice tornozelo-braço em pacientes hipertensos
diabéticos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de Título
de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto

São Paulo

2015

JOSÉ CARLOS JUCÁ POMPEU FILHO

**Associação dos achados morfofuncionais cardíacos, renais e vasculares
com as alterações do índice tornozelo-braço em pacientes hipertensos
diabéticos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção de Título
de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pompeu Filho, José Carlos Jucá

Associação dos achados morfofuncionais cardíacos, renais e vasculares com as alterações do índice tornozelo-braço em pacientes hipertensos diabéticos / José Carlos Jucá Pompeu Filho. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Luiz Aparecido Bortolotto.

Descritores: 1.Índice tornozelo-braço 2.Doença arterial periférica 3.Doenças vasculares periféricas 4.Aterosclerose 5.Hipertrofia ventricular esquerda 6.Retinopatia diabética 7.Retinopatia hipertensiva 8.Doenças das artérias carótidas 9.Diabetes mellitus 10.Hipertensão

USP/FM/DBD-240/15

Dedicatória

*Aos meus pais Carlito e Veleda, amigos de todas as horas,
pelo carinho, incentivo, compreensão, apoio e formação
proferidos ao longo de toda uma vida.*

*À minha avó Maria José, sempre serena e amiga, pelo exemplo de
amor e dedicação à família.*

*Ao meu irmão Ciro, pela amizade irrestrita e pela confiança em
mim depositada.*

*À minha esposa Raquel, por seu amor, companheirismo, amizade,
abnegação, compromisso e confiança a mim dirigidos.*

*Aos meus filhos José Carlos, Matheus e Isabella, razão da nossa
alegria e significado maior de nossa existência.*

Agradecimientos

À minha esposa Raquel, pelo incentivo e apoio dado em cada dia deste projeto. Por me estimular constantemente a prosseguir na busca pelo conhecimento, dedicando-se, inclusive, aos aspectos científicos desta desafiante tarefa. Por ter tomado para si, muitas vezes sozinha, inúmeras das responsabilidades do nosso lar, desdobrando para bem cuidar dos nossos filhos durante os meus muitos momentos de ausência. Sem você, nada teria sido possível.

Ao meu orientador, Dr. Luiz Aparecido Bortolotto, pelo incentivo, confiança, por alargar meus horizontes pessoais e acadêmicos e, sobretudo, por eu ter tido o privilégio de poder compartilhar dos seus conhecimentos, da sua amizade e do seu exemplo de vida na busca incessante pelo saber.

Ao meu amigo e colaborador local do Projeto DINTER, entusiasta da vida e da Medicina, Dr. Ricardo Pereira Silva, pelo irrestrito apoio, carinho, confiança, e, sobretudo, por seu exemplo diário de correição, humanismo e compromisso com o paciente, que, aliados ao profundo saber científico, me fizeram crescer não apenas como pesquisador, mas, sobretudo, como médico e ser humano.

Ao meu querido primo e amigo, o Dr. João Luiz de Alencar Araripe Falcão, pela amizade, pela disposição em ajudar a qualquer hora e pelo zelo habitual durante a execução de qualquer tarefa, em especial às relacionadas a este projeto.

Ao Dr. Carlos Roberto Martins Rodrigues Sobrinho (Dr. Cabeto), pelo exemplo de luta, por seu apoio, amizade e confiança, e pelas oportunidades de crescimento que me proporcionou.

Ao Dr. Ítalo Martins, fundamental em todas as fases da execução deste projeto, por seus conselhos, incentivo, trabalho abnegado e organização, sem os quais esta tese não seria realizada.

Ao Dr. Luiz Gualter de Alencar Araripe Júnior, pela amizade, confiança, carinho e pela ajuda dada na confecção e interpretação dos exames de carótidas.

Ao Dr. Leiria de Andrade Neto, pela amizade, carinho, confiança e apoio irrestrito dado na interpretação dos exames de retinografia.

Aos colegas pós-graduandos do projeto DINTER sobretudo à Dra Fátima Rosane, pela amizade, troca de conhecimentos e por sua ajuda durante a execução deste projeto.

Aos mestres e amigos do Serviço de Cardiologia do Hospital de Messejana, Dra. Astrid Fonteles, Dr. Pedro Negreiros e Dra. Adriana Ancilon, por me ajudarem na condução dos meus pacientes em todas as oportunidades em que, por motivo da tese, tive de me ausentar.

Aos alunos da iniciação científica Renato Perdigão, Wandervânia Nojoza, Jedson Gomes por seu compromisso e dedicação em cada fase deste projeto.

À Juliana e à Neusa (da secretaria da pós-graduação) por seu carinho habitual e pelo trabalho dispensado para a realização deste projeto.

Aos queridos Alfredo e Nonato (serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio) por sua ajuda durante o agendamento dos procedimentos.

À FUNCAP e ao CNPQ, por financiar a execução do Projeto DINTER Novas Fronteiras, base primaz para a consecução de todo este projeto.

Sumário

Lista de símbolos
Lista de figuras
Lista de tabelas
Lista de abreviações
Resumo
Abstract

	Página
1) Introdução -----	01
1.1) Doença arterial obstrutiva periférica: definição e prevalência ----	02
1.2) Doença arterial obstrutiva periférica: diagnóstico pelo índice Tornozelo-Braço -----	02
1.3) Doença arterial obstrutiva periférica: fatores de risco e calcificação arterial -----	04
1.4) Doença arterial obstrutiva periférica e risco cardiovascular-----	07
1.5) Doença arterial obstrutiva periférica, índice tornozelo-braço e outros marcadores e métodos diagnósticos para a detecção de doença cardiovascular clínica e subclínica -----	09
1.5.1) Albuminúria de 24h e taxa de filtração glomerular -----	10
1.5.2) Alterações retinianas detectadas por retinografia -----	12
1.5.3) Alterações funcionais e estruturais detectadas pelo Ecodopplercardiograma -----	14
1.5.4) Alterações da circulação carotídea avaliadas por ultrassonografia e Doppler arterial -----	16
1.6) Das motivações do estudo -----	17
2) Objetivos -----	20
2.1) Objetivo principal -----	21
2.2) Objetivos secundários -----	21
3) Métodos -----	22
3.1) Delineamento do estudo -----	23
3.2) Aspectos éticos -----	23
3.3) Local e período do estudo -----	23
3.4) Critérios de inclusão -----	24
3.5) Critérios de exclusão -----	24
3.6) Desenho do estudo, população e amostra -----	24
3.7) Dos exames do estudo -----	27
3.7.1) Aferição do Índice tornozelo-braço -----	27
3.7.2) Ecodopplercardiograma -----	31
3.7.3) Ultrassonografia com Doppler das artérias carótidas -----	33
3.7.4) Avaliação da função renal-----	35
3.7.5) Albuminúria de 24h e integridade glomerular -----	36
3.7.6) Retinografia -----	36
3.8) Análise estatística -----	37
3.8.1) Cálculo do tamanho amostral -----	37
3.8.2) Análise e processamento dos resultados obtidos -----	38

3.9) Desenho do Estudo (Fluxograma) -----	39
4) Resultados -----	40
4.1) População do estudo: características clínicas e epidemiológicas --	41
4.2) Dados derivados do estudo ecodopplercardiográfico -----	44
4.3) Variáveis obtidas do estudo das artérias carótidas comuns e internas -----	46
4.3.1) Da presença e quantificação das placas -----	46
4.3.2) Espessura médio-intimal -----	47
4.4) Avaliação da função renal e dos níveis de albuminúria -----	47
4.5) Avaliação do fundo de olho por retinografia -----	48
4.6) Dados relacionados à frequência de lesões subclínicas em órgãos- alvo. -----	49
4.7) Análise multivariada: desfecho composto ecodopplercardio - gráfico, hipertrofia do ventrículo esquerdo e frequência de lesões subclínicas em órgãos-alvo -----	51
4.7.1) Desfecho composto ecodopplercardiográfico -----	51
4.7.2) Hipertrofia do ventrículo esquerdo -----	52
4.7.3) Frequência de lesões subclínicas em órgãos-alvo -----	53
5) Discussão -----	55
5.1) Comparação das prevalências das alterações ecodopplercardio - gráficas entre os grupos ITB normal e ITB alterado -----	56
5.1.1) Do aumento do átrio esquerdo.-----	57
5.1.2) Da hipertrofia do ventricular esquerda. -----	58
5.1.3) Anormalidades da cinética regional, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e calcificação/esclerose mitroaórtica. -----	62
5.1.4) O desfecho-composto ecocardiográfico. -----	63
5.2) Comparação das prevalências das alterações carotídeas nos grupos ITB normal e ITB alterado. -----	66
5.3) Comparação das prevalências das alterações retinianas nos grupos ITB normal e ITB alterado. -----	69
5.4) Comparação entre os valores da microalbuminúria de 24h, da taxa de filtração glomerular (método do MDRD) e da prevalência de suas alterações entre os grupos ITB normal e ITB alterado. -----	72
5.5) Comparação entre as frequências médias de lesões subclínicas em órgãos-alvo entre os grupos ITB normal e ITB alterado. -----	73
5.6) Limitações do estudo -----	75
5.7) Implicações práticas -----	76
6) Conclusões -----	77
7) Anexos -----	79
8) Referências -----	84

Lista de Símbolos

%	Porcentagem
<	Menor que
=	Igual
>	Maior
±	Mais ou menos
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
Mg	Miligramas
MHz	Mega Hertz
Kg	Kilogramas
ml	Mililitros
L	Litros
Mm	Milímetros
Mg/dl	Miligramas por decilitros
S	Segundos
χ^2	Qui-quadrado

Lista de Figuras

	Página
Figura 1 Ilustração da técnica de aferição do ITB -----	30
Figura 2 Bifurcação carotídea -----	34
Figura 3 Fluxograma do estudo -----	39
Figura 4 Gráfico da distribuição qui-quadrado (χ^2) do número de lesões subclínicas em órgãos-alvo versus ITB -----	50

Lista de Tabelas

	Página
Tabela 1 Indicações clínicas para aferição do Índice tornozelo-braço (ITB) em hipertensos -----	4
Tabela 2 (anexo) Valores de referência das dimensões e dos volumes do átrio esquerdo para indivíduos do sexo masculino -----	80
Tabela 3 (anexo) Valores de referência das dimensões e dos volumes do átrio esquerdo para indivíduos do sexo feminino -----	80
Tabela 4 (anexo) Valores de referência das dimensões e dos volumes do ventrículo esquerdo para indivíduos do sexo masculino -----	81
Tabela 5 (anexo) Valores de referência das dimensões e dos volumes do ventrículo esquerdo para indivíduos do sexo feminino -----	85
Tabela 6 (anexo) Critérios, para quantificação do grau de estenose da artéria carótida interna, baseados na Escala de Cinza e nas velocidades medidas com Ultrassonografia com Doppler (Painel do Consenso) -----	82
Tabela 7 (anexo) Critérios, diagnósticos suplementares, para a estimativa do grau de estenose da artéria carótida interna -----	83
Tabela 8 Dados epidemiológicos, antecedentes cardiovasculares e medicações em uso pelo total de pacientes incluídos no estudo --	42
Tabela 9 Dados epidemiológicos, antecedentes cardiovasculares e medicações em uso pelo total de pacientes do estudo baseado nos valores do ITB -----	43
Tabela 10 Dados categóricos derivados do ecodopplercardiograma bidimensional incluídos no desfecho composto ecocardiográfico	45
Tabela 11 Variáveis contínuas obtidas do estudo ecodopplercardiográfico	45
Tabela 12 Frequência de placas ateroscleróticas nas artérias carótidas comuns e internas e valores da espessura médio-intimal das artérias carótidas comuns -----	46
-	
Tabela 13 Frequência das lesões em artérias carótidas comuns e internas, classificadas por seus respectivos graus de estenose -----	47
Tabela 14 Dados quantitativos e qualitativos relativos à função renal e albuminúria -----	48
-	

Lista de Tabelas (continuação)

Tabela 15	Frequência de retinopatia diabética, hipertensiva e de alterações ateroscleróticas pelos critérios de Jerome Gans -----	48
Tabela 16	Distribuição Qui-quadrado das alterações retinianas segundo a classificação de Jerome Gans -----	49
Tabela 17	Número cumulativo, média e frequência (média) de lesões em órgãos-alvo -----	50
Tabela 18	Percentual de pacientes com desfecho-composto por grupo -----	51
Tabela 19	Variáveis e suas razões de chances não ajustadas (análise univariada) e ajustadas (análise multivariada) para a ocorrência do desfecho-composto ecocardiográfico -----	52
Tabela 20	Variáveis que se correlacionaram com a presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo durante a análise univariada -----	52
Tabela 21	Variáveis relacionadas à frequência de lesões em órgãos-alvo e seus coeficientes de regressão linear simples -----	54
Tabela 22	Variáveis relacionadas à frequência de lesões em órgãos-alvo e seus respectivos coeficientes B, após análise por regressão linear múltipla. -----	55

Lista de Abreviações

ACC	Artéria carótida comum
ACI	Artéria carótida interna
AE	Átrio esquerdo
AHA	American Heart Association
ASC	Área de superfície corpórea
CAM	Calcificação da camada média das artérias dos membros inferiores
Clcr	<i>Clearence</i> de creatinina
DAOP	Doença arterial obstrutiva dos membros inferiores
DAP	Doença arterial periférica
DM	Diabetes mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
EMI	Espessura médio-intimal
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HVE	Hipertrofia do ventrículo esquerdo
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
ITB	Índice tornozelo-braço
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NFK	The National Kidney Foundation
NFKDOQI	The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds ratio
RD	Retinopatia diabética
RDNP	Retinopatia diabética não proliferativa
RDP	Retinopatia diabética proliferativa

Lista de Abreviações (continuação)

RH	Retinopatia hipertensiva
RR	Risco relativo
SHEP	Systolic Hypertension in the Elderly Program
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TASC II	Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
VDF	Volume diastólico final
VeDF	Velocidade diastólica final
VE	Ventrículo esquerdo
Vol.	Volume
VPS	Velocidade de pico sistólica

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: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: Inúmeros estudos estabeleceram correlações entre o índice tornozelo-braço (ITB), um marcador de aterosclerose subclínica, e o prognóstico cardiovascular em diferentes populações. No entanto, poucos estudos avaliaram a correlação entre os valores do ITB e lesões cardiovasculares e renais, exclusivamente, em pacientes com hipertensão arterial e diabetes. **Objetivo:** Estudar a prevalência de alterações morfofuncionais cardíacas, carotídeas, retinianas e renais de acordo com a presença ou não de valores de ITB alterados ($ITB \leq 0,9$ ou $ITB > 1,4$) em pacientes hipertensos com diabetes tipo 2. **Métodos:** Foram incluídos no estudo 99 pacientes hipertensos diabéticos com idade entre 50 e 80 anos. A aferição do ITB foi realizada em todos os pacientes por método validado e estes foram classificados em Grupo 1 (ITB normal, $n = 49$) ou Grupo 2 (ITB alterado, $n = 50$). Todos os pacientes foram submetidos, em até 06 meses, à realização de ecodopplercardiograma, ultrassonografia de carótidas, retinografia colorida, aferição da taxa de filtração glomerular (TFG) e da albuminúria de 24h. Os pacientes foram analisados para a ocorrência ou não de um desfecho-composto ecocardiográfico que incluiu alterações morfológicas e funcionais cardíacas relevantes para a prática clínica. Os pacientes dos grupos 1 e 2 foram também comparados quanto à prevalência de placas carotídeas com ou sem repercussão hemodinâmica, $TFG < 60 \text{ ml/min/m}^2$, albuminúria de 24h $> 30\text{mg}$ e presença ou não de retinopatia. Por fim, foram comparadas as frequências médias das seguintes lesões de órgãos-alvo de ambos os grupos, considerando-se valor unitário para a presença de cada uma delas: hipertrofia do ventrículo esquerdo, retinopatia hipertensiva, $TFG < 60 \text{ ml/min/m}^2$ e estenose da artéria carótida interna $> 50\%$ do seu diâmetro. **Resultados:** A média de idade dos pacientes foi $65,4 \pm 7$ anos, sendo 61,6% deles do sexo feminino. A presença de níveis elevados de pressão arterial sistólica ($153,4 \pm 18$ versus $170 \pm 26 \text{ mmHg}$), de albuminúria de 24h $> 30\text{mg}$ (55,3% versus 82,6%) e de $TFG < 60 \text{ ml/min/m}^2$ (12,8% versus 33,3%) foi significativamente maior ($p < 0,05$) entre os pacientes do Grupo 2. O desfecho-composto ecocardiográfico foi mais prevalente no grupo 2 (84,0% versus 59,2%; $p = 0,006$) e a frequência média de lesões de órgãos-alvo também foi maior nos pacientes do grupo 2 ($0,36 \pm 0,31$ versus $0,19 \pm 0,19$; $p = 0,001$). Análise por regressão logística binária revelou que o ITB foi uma das variáveis preditoras independentes para o desfecho-composto ecocardiográfico (OR = 3,43; IC 95% = 1,07 - 11,0; $p = 0,04$). A partir da análise por regressão linear obteve-se um modelo final no qual o ITB foi uma das três variáveis preditoras independentes para a estimativa da frequência média de lesões de órgãos-alvo com coeficiente $\beta = 13,22$ (1,81 - 24,63), ao lado da idade e do infarto prévio. **Conclusão:** Nossos dados mostram que valores de ITB alterados estão associados à maior prevalência de lesões em órgãos-alvo, principalmente alterações ecocardiográficas, em pacientes com hipertensão arterial e diabetes.

Descritores: 1.Índice Tornozelo-Braço 2.Doença Arterial Periférica 3.Doenças Vasculares Periféricas 4.Aterosclerose 5.Hipertrofia ventricular esquerda 6. Retinopatia diabética 7.Retinopatia Hipertensiva 8.Doenças das Artérias Carótidas 9.Diabetes Mellitus 10.Hipertensão

Abstract

Pompeu Filho JCJ. *Association of cardiac, renal and vascular morphological and functional findings with changes in ankle brachial index in diabetic hypertensive patients [thesis].* São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Introduction: A lot of studies have established strong correlations between the ankle-brachial index (ABI), a marker of subclinical atherosclerosis and cardiovascular prognosis in different populations. However, few studies have assessed the correlation between the values of the ABI and cardiovascular and renal lesions in patients with hypertension and diabetes. **Objective:** To study the prevalence of cardiac, carotid, renal and retinal morphological and functional changes according to the presence or not of altered ABI values ($ABI \leq 0.9$ or $ABI > 1.4$) in hypertensive patients with type 2 diabetes. **Methods:** It was included 99 diabetic hypertensive patients aged between 50 and 80 years. The measurement of the ABI was performed in all patients by validated method and they were classified in Group 1 (normal ABI, $n = 49$) or group 2 (altered ABI, $n = 50$). All patients were submitted, up to 6 months, to Doppler echocardiography, carotid ultrasound, color retinography, assessment of glomerular filtration rate (GFR) and 24h albuminuria. Patients were analyzed for the occurrence or not of a composite echocardiographic outcome which included morphological and functional cardiac alterations relevant to clinical practice. Patients in groups 1 and 2 were compared regarding the prevalence of carotid plaques with or without hemodynamic repercussion, $TFG < 60 \text{ ml/min/m}^2$, 24h albuminuria $> 30 \text{ mg}$ and the presence or not of retinopathy. Finally, we compared the prevalence of mean frequency of the following end-organ lesions of both groups, considering unit value for each one: left ventricular hypertrophy, hypertensive retinopathy, $TFG < 60 \text{ ml/min/m}^2$ and internal carotid artery stenosis $> 50\%$. **Results:** The mean age of the patients was 65.4 ± 7 years, with 61.6% of them female. The presences of elevated levels of systolic blood pressure (153.4 ± 18 versus $170.0 \pm 26 \text{ mmHg}$), of 24h albuminuria $> 30 \text{ mg}$ (55.3% versus 82.6%) and $TFG < 60 \text{ ml/min/m}^2$ (12.8% vs. 33.3%) were significantly greater ($p < 0.05$) among the patients of Group 2. The composite echocardiographic outcome was more prevalent in Group 2 (84.0% versus 59.2%, $p = 0.006$) and the average frequency of subclinical injury of target organs was also greater in patients of Group 2 (0.36 ± 0.31 versus 0.19 ± 0.19 ; $p = 0.001$). Binary logistic regression analysis revealed that the ABI was one of the independent predictors of composite echocardiographic outcome ($OR = 3.43$; $IC 95\% = 1.07 - 11.0$; $p = 0.04$). From the linear regression analysis it was obtained a final model in which the ABI was one of three independent predictors for the estimation of the average frequency of end-organ damage with β coefficient = 13.22 (1.81-24.63), besides age and previous myocardial infarction. **Conclusion:** Our data demonstrates that changed ABI values are associated with higher prevalence of subclinical end-organ lesions, principally changes in echocardiographic parameters, in patients with hypertension and diabetes.

Descriptors: 1. Ankle Brachial Index 2. Peripheral Arterial Disease 3. Peripheral Vascular Disease 4. Atherosclerosis 5. Hypertrophy, Left Ventricular 6. Diabetic Retinopathy 7. Hypertensive Retinopathy 8. Carotid Artery Diseases 9. Diabetes Mellitus 10. Hypertension

1.1) Doença Arterial Obstrutiva Periférica: Definição e Prevalência

A doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) é definida pelo comprometimento aterosclerótico e/ou tromboembólico da aorta e seus ramos, particularmente das artérias dos membros inferiores. (1) A principal causa da DAOP é a aterosclerose que acomete lentamente os membros inferiores, promovendo sua isquemia progressiva, com manifestações clínicas que vão desde a claudicação intermitente até a necrose de extremidades e consequente amputação. (1)

Estima-se que a prevalência de DAOP em todo o mundo esteja situada entre 3% e 12% e que, em 2010, cerca de 202 milhões de pessoas eram acometidas por DAOP (2-6) das quais cerca de 27 milhões viviam tanto na Europa quanto nos Estados Unidos. (2, 7) Em um dos únicos estudos populacionais brasileiros, publicado em 2008, observou-se uma prevalência de DAOP de 10,5% em 1170 indivíduos de diferentes municípios. Neste estudo, a avaliação para a presença de DAOP foi realizada por meio da aferição do Índice Tornozelo-Braço (ITB), método não invasivo, de baixo custo e bastante eficaz, utilizado para a detecção de DAOP. (8)

1.2) Doença Arterial Obstrutiva Periférica: Diagnóstico pelo Índice Tornozelo-Braço.

O índice tornozelo-braço é definido pela razão matemática obtida através da divisão dos valores da pressão arterial sistólica aferida nos tornozelos (numerador) pelo maior nível de pressão arterial sistólica mensurado nos braços (denominador). (9)

Os valores da pressão arterial sistólica aferidos nos membros inferiores são normalmente iguais ou ligeiramente maiores que os medidos nos membros superiores. (9) Em decorrência disto, lesões arteriais capazes de provocar redução seletiva nas pressões aferidas nos membros inferiores podem provocar quedas expressivas dos valores do ITB. (10, 11)

Atualmente, o ITB é considerado o teste não invasivo mais simples, útil e custo-efetivo para a detecção da DAOP. Um valor de ITB inferior a 0,9 apresenta sensibilidade de 90% a 97% e especificidade de 98% a 100%, quando comparados aos estudos angiográficos, para a detecção de estenoses arteriais que comprometam 50% ou mais do diâmetro da luz de um ou mais vasos de maior calibre dos membros inferiores. (12-14)

Considerando sua elevada acurácia, a aferição do ITB foi concebida então, originalmente, com três objetivos: 1) inferir se a circulação arterial dos membros inferiores encontrava-se pérvia, 2) definir a gravidade da DAOP e 3) detectar de forma não invasiva a presença de obstruções arteriais locais que apresentem repercussão hemodinâmica. (15) Apesar de serem estes os objetivos iniciais da aferição do ITB, inúmeros estudos realizados *a posteriori* evidenciaram que valores de ITB anormais eram também marcadores de aterosclerose subclínica em outros territórios, e desta forma preditores independentes de eventos cardiovasculares futuros, estando o aumento do risco cardiovascular associado a valores de $ITB \leq 0,9$ ou $> 1,4$. (16-22)

Assim, o ITB tem sido considerado uma medida de excelente valor clínico, não apenas para detecção da presença de DAOP, mas, sobretudo, como um importante preditor da extensão da doença aterosclerótica sistêmica, bem como de suas complicações.

1.3) Doença Arterial Obstrutiva Periférica: fatores de risco e Índice Tornozelo-Braço

Os principais fatores de risco para a ocorrência de DAOP são a idade, a ocorrência de hipertensão, dislipidemia, *diabetes mellitus* e tabagismo. (8, 23-26)

Com base nestes fatores de risco e em algumas condições clínicas associadas, a Sociedade Brasileira de Cardiologia, em sua VI Diretriz de Hipertensão, recomenda a aferição do ITB nas situações expressas na tabela 1. (27) Apesar destas recomendações, na prática clínica, esta aferição raramente é feita em caráter de rotina.

Tabela 1 – Indicações clínicas para aferição do Índice tornozelo-braço (ITB) em hipertensos
-Idade 50-69 e tabagismo ou diabetes

- Idade \geq 70 anos
- Queixas sugestivas de claudicação intermitente
- Alterações ao exame clínico dos membros inferiores sugestivas de DAOP: diminuição dos pulsos, extremidades frias, alterações tróficas da pele.
- Doença arterial coronária, carotídea ou renal
- Risco cardiovascular intermediário

FONTE: VI Diretriz da Sociedade Brasileira de Hipertensão

Abreviaturas: ITB, Índice tornozelo-braço; DAOP; Doença arterial obstrutiva periférica

A idade relaciona-se com todas as formas de aterosclerose, sendo o principal fator de risco não modificável para a ocorrência de DAOP. (28) A DAOP inicia-se normalmente apenas após os 40 anos e sua prevalência se eleva de forma progressiva com o avançar da idade. (8, 29, 30) Desta forma, em virtude do envelhecimento progressivo das populações, a DAOP vem se tornando um problema crescente de saúde pública tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. (28)

Inúmeros estudos epidemiológicos evidenciaram associação entre DAOP e a ocorrência de hipertensão arterial sistêmica. (26, 28, 30-35) Estima-se que entre 2-5% dos hipertensos queixem-se de claudicação intermitente e que entre 50-92% dos pacientes com DAOP sofram de hipertensão. (32, 36-38) O Cardiovascular Health Disease, uma coorte envolvendo 5084 pacientes com idade maior ou igual a 65 anos constatou que 38% dos pacientes com valores de ITB normais eram hipertensos e que este número subia para algo em torno de 52% entre os pacientes com valores de ITB alterados. (16) O estudo SHEP, outra coorte envolvendo pacientes idosos e hipertensos, constatou uma prevalência de ITB alterado em 25,5% dos seus 1537 participantes. (39) Reforçando estes achados, uma subanálise do estudo de Framingham demonstrou um aumento de 2,5 e 4,0 vezes para o desenvolvimento de DAOP entre homens e mulheres hipertensos respectivamente. (16, 40)

As anormalidades do metabolismo lipídico também estão associadas a um aumento do risco de DAOP. (41) As elevações do colesterol LDL se correlacionam na maioria dos estudos à elevação da chance de desenvolvimento de DAOP e de claudicação intermitente. (41) A hipertrigliceridemia também parece exercer papel independente na predição do risco de DAOP. (23, 41)

Dados de estudos observacionais apontam para um aumento de cerca de 2 a 3 vezes do risco do desenvolvimento de DAOP entre os tabagistas. (23, 42) Estima-se que aproximadamente 84% a 90% dos pacientes que sofram de claudicação intermitente sejam fumantes ou ex-fumantes. (23, 42) A progressão para isquemia dos membros inferiores - e a consequente amputação - também é mais provável de ocorrer entre os fumantes ativos quando comparados aos ex-fumantes. (23, 42)

O diabetes, juntamente com o tabagismo, constitui-se no principal fator de risco para o desenvolvimento de DAOP (24), com uma prevalência desta enfermidade estimada entre

9,5% e 13,6% em pacientes diabéticos nos Estados Unidos (43, 44), valor quase três vezes superior ao da população em geral daquele país. (28)

A DAOP apresenta algumas particularidades em pacientes diabéticos. Ao contrário do que acontece nos casos de DAOP relacionados ao tabagismo, a DAOP associada ao diabetes acomete preferencialmente as artérias distais dos membros inferiores. (23) Os principais vasos acometidos são a artéria poplítea, o tronco tibioperoneal anterior, a artéria tibial posterior e a artéria pediosa dorsal. (23) Ademais, existe uma forte correlação entre o diabetes e a presença de calcificação difusa da camada média das artérias dos membros inferiores (CAM) (45), o que ocasiona aumento da rigidez destas artérias (por incompressibilidade) e consequente falsa elevação dos níveis de pressão arterial sistólica aferidos no tornozelo, resultando num enganoso aumento dos valores do ITB.

É provável que a ocorrência de CAM entre diabéticos esteja relacionada a uma maior prevalência de neuropatia periférica e de insuficiência renal crônica (IRC) nestes pacientes. (45) A correlação entre a presença de neuropatia periférica associada ao diabetes e o desenvolvimento de CAM pode ser parcialmente explicada pela constatação de que - em modelos animais - há uma maior prevalência de CAM após a realização de simpatectomia cirúrgica dos membros inferiores (25, 46). Já a correlação entre IRC e a presença de CAM possivelmente está relacionada ao hiperparatireoidismo secundário e seus efeitos deletérios sobre o metabolismo do cálcio e do fósforo. (47, 48)

Assim, na presença de neuropatia periférica e/ou doença renal crônica avançadas (e, portanto, elevado risco de CAM) a acurácia do ITB para a detecção de DAOP poderia ser mais limitada, principalmente se estipularmos os valores de ITB inferiores a 0,9 como referência diagnóstica para esta condição.(45)

Considerando-se que o diabetes e a hipertensão são dois dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de DAOP, a associação de ambos aumentaria a chance de

sua ocorrência, o que justificaria a maior importância da realização do ITB nesta população. No entanto, a presença de *diabetes mellitus* (DM) em pacientes hipertensos poderia comprometer a precisão do ITB aferido em prever a ocorrência de lesões arteriais nos membros inferiores, interferindo também com sua correlação prognóstica para ocorrência de eventos cardiovasculares futuros, uma vez que a presença de CAM poderia proporcionar uma enganosa elevação de valores de ITB que, de outra forma, seriam inferiores a 0,9. Tais valores poderiam, inclusive, ser aferidos como “normais” em certos grupos de pacientes, em virtude da presença de uma caprichosa combinação entre uma “verdadeira” redução do valor do ITB - propiciada pela presença de DAOP grave - e de sua “falsa” elevação, propiciada pela presença concomitante da CAM.

1.4) Doença Arterial Obstrutiva Periférica: Índice tornozelo-Braço e Risco Cardiovascular.

Conforme já dissemos, ainda que o ITB tenha sido concebido originariamente para a detecção de DAOP, inúmeros estudos realizados *a posteriori* evidenciaram que valores de ITB anormais eram também preditores independentes para a ocorrência de eventos cardiovasculares futuros, estando o aumento do risco cardiovascular associado a valores de $ITB \leq 0,9$ ou $> 1,4$. (16-22)

O *SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program)*, estudo multicêntrico, duplo cego, controlado, randomizado analisou a relação entre o $ITB \leq 0,9$ e a morbimortalidade em 1537 pacientes idosos e hipertensos. Os resultados demonstraram que valores de $ITB \leq 0,9$ foram relacionados ao aumento de duas a três vezes do risco de mortalidade cardiovascular e óbito por todas as causas. (49)

O Estudo da Universidade de Edimburgo (Escócia), uma coorte multicêntrica que avaliou 1592 indivíduos com idades entre 55 e 74 anos, observou, após cinco anos de seguimento, 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 neste estudo ($p < 0,001$). (10)

Por outro lado, o *The Strong Heart Study*, um importante estudo longitudinal que envolveu 4393 pacientes seguidos por cerca de 8 anos, demonstrou que valores de ITB $\geq 1,4$ também estariam relacionados com a elevação do risco cardiovascular. (22) Isto ocorreria porque em determinados grupos de pacientes como os diabéticos - devido à possibilidade de CAM - o ITB poderia subestimar a gravidade da DAOP em virtude de uma maior resistência dos vasos arteriais à compressão. Desta forma, por este estudo, os níveis de ITB superiores a 1,4 também estariam associados a alterações estruturais importantes nas paredes das artérias, o que justificaria a elevação do risco cardiovascular destes pacientes.

No cenário nacional, a associação da presença de DAOP, detectada pelo ITB, com eventos cardiovasculares por aterosclerose, torna-se mais evidente por meio dos resultados obtidos pelo estudo Corações do Brasil. (8) Neste estudo, observou-se que os portadores de DAOP apresentavam o triplo da prevalência de AVC e o dobro da prevalência de doença coronariana quando comparados com o grupo de não portadores de DAOP. A coexistência de DAOP e de aterosclerose em outros leitos vasculares, neste estudo, estariam relacionadas especialmente com a presença de idades mais avançadas, e os fatores de risco mais fortemente associados à ocorrência de DAOP foram diabetes, tabagismo, obesidade total e abdominal. (8) Além disso, constatou-se que apenas 9% dos portadores de DAOP apresentavam claudicação

intermitente, o que inequivocamente ressaltaria o papel diagnóstico central do ITB na sua detecção.

O motivo pelo qual os pacientes com valores anormais de ITB apresentam uma maior incidência e prevalência de complicações cardiovasculares está relacionado, possivelmente, ao fato de que estes pacientes talvez apresentem uma maior disseminação do processo aterosclerótico subclínico em outros territórios vasculares, sobretudo o coronariano e o cerebral. Além disso, em pacientes com hipertensão e/ou diabetes, este pior prognóstico poderia também ser atribuído a um maior comprometimento estrutural e funcional de órgãos-alvo, tais como coração, rins, e retina. Como veremos, no tópico a seguir, existem poucas descrições na literatura sobre quais tipos de lesões seriam as responsáveis por este maior comprometimento orgânico nos pacientes com ITB alterado, sobretudo quando a hipertensão arterial está associada ao diabetes.

1.5) Doença arterial periférica: Índice Tornozelo-Braco e outros marcadores e métodos diagnósticos de doença cardiovascular clínica e subclínica.

Está claro, portanto, que pacientes identificados por valores de ITB alterados têm um maior risco cardiovascular. Entretanto, são poucos os estudos que avaliaram os tipos de alterações estruturais presentes sobre os principais leitos arteriais e órgãos vitais responsáveis por esta piora prognóstica em pacientes hipertensos, concomitantemente diabéticos, e portadores de valores anormais de ITB. Tais alterações podem ser identificadas por diferentes marcadores e métodos diagnósticos, tais como a aferição da albuminúria de 24h, da taxa de filtração glomerular, o estudo da integridade da retina por retinografia, o ecodopplercardiograma e a ultrassonografia carotídea com Doppler.

A seguir, discorreremos brevemente sobre o papel de cada um destes marcadores e métodos diagnósticos na identificação das alterações funcionais e estruturais relacionadas à piora do prognóstico cardiovascular dos indivíduos com valores alterados do ITB.

1.5.1) Avaliação da integridade glomerular pela albuminúria de 24h e da função renal pela Taxa de Filtração Glomerular

O envolvimento renal por condições crônicas como o diabetes mellitus (DM) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) tem sido precocemente identificado por alterações em importantes marcadores tanto da integridade glomerular como de sua função, tais como a albuminúria de 24h e o cálculo da taxa filtração glomerular (TFG). (50, 51)

Os níveis de albumina na urina de 24h habitualmente são inferiores a 30 mg/dia (200 mcg/min), e a excreção persistente de albumina na urina de 24h entre os níveis de 30 e 300mg/dia é denominada de microalbuminúria. Em pacientes diabéticos, a presença de microalbuminúria - além de predizer precocemente o desenvolvimento de doença renal crônica (DRC) - parece estar fortemente relacionada ao desenvolvimento futuro de complicações cardiovasculares. (50)

Alguns dados disponíveis em populações de pacientes diabéticos apontam para a evidência de que valores baixos do ITB se correlacionariam com a presença de microalbuminúria. (41, 52) Outros dados, contudo, não dão suporte a esta hipótese. (53) O Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, por exemplo, mostrou que, em pacientes diabéticos, a presença de microalbuminúria foi relacionada a um aumento da probabilidade de valores de ITB inferiores a 0,9. (54) Este dado, contudo, é conflitante com uma subanálise do National Health and Examination Survey, onde a presença de uma razão albumina/creatinina > 30mg/g foi associada à presença de DAOP apenas em indivíduos não diabéticos. (53)

No que se refere à taxa de filtração glomerular (TFG), valores inferiores a 60ml/min/1,73m^2 são indicativos de diminuição da capacidade de filtração renal e, se presentes há pelo menos 3 meses, definem a presença de doença renal crônica (DRC), de acordo com a classificação da National Kidney Foundation (NKF). (55) Esta definição de DRC também se aplica quando a TFG é maior que 60ml/min/1,73m^2 , porém associada à presença de proteinúria. A presença de DRC, por sua vez, é reconhecidamente associada a aumento significativo do risco para o desenvolvimento de hipertensão e à piora do prognóstico cardiovascular global. (56) Observa-se recentemente um aumento da prevalência de DRC, sobretudo pela associação cada vez mais frequente entre a ocorrência de DM e HAS. (57) Cerca de 40% de todos os casos de doença renal terminal nos Estados Unidos da América são decorrentes de nefropatia diabética(58), contabilizados aí tanto os pacientes com diabetes do tipo 1 quanto os do tipo 2 (52).

As evidências disponíveis tanto em populações de pacientes diabéticos e não diabéticos apontam para a constatação de que valores anormais do ITB se correlacionam bem com a presença de queda da TFG. (41, 45, 54, 55) Wu e colaboradores, por exemplo, analisando um total de 1156 pacientes diabéticos provenientes do National Health and Examination Survey, constataram que valores do índice tornozelo-braço alterados (menores que 0,9 ou maiores que 1,4) tinha uma chance cerca de duas vezes maior para a presença de perda da função renal, definida por uma TFG inferior a $60\text{ ml/min/1,73 m}^2$. Ainda é digno de nota o fato de que este achado não foi observado entre os pacientes não diabéticos deste mesmo estudo.

Em síntese, podemos afirmar que as evidências apontam para uma correlação entre valores anormais da TFG com valores de ITB alterados em pacientes diabéticos, mas a correlação com albuminúria ainda é desconhecida. Além disso, a relação entre estes

marcadores de integridade glomerular e de função renal e as variações do ITB ainda não foi suficientemente estudada em pacientes hipertensos diabéticos.

1.5.2) Alterações retinianas detectadas por retinografia

A retinografia é um exame que consiste na obtenção de imagens em preto e branco ou coloridas, e também digitalizadas, da retina e da papila óptica, possibilitando observar lesões associadas ao DM e à HAS mais profundamente que um exame clínico de fundo de olho.

Os efeitos oculares da hipertensão arterial sistêmica (HAS) podem ocorrer no nervo óptico, na retina e na coróide. A retinopatia hipertensiva (RH) é mais frequente em afrodescendentes, em idosos e nos hipertensos não controlados. (59) Foi sugerido que a RH é mais sensível do que a hipertrofia ventricular esquerda (HVE) no reconhecimento das lesões de órgãos-alvo do paciente com HAS. (60) Também há demonstrações de que a RH está relacionada com o aumento do risco de eventos coronarianos. (59)

No que diz respeito à retinopatia diabética (RD), esta condição é a causa mais frequente de perda da visão e cegueira nos países industrializados em pacientes com 20 a 64 anos de idade. (61) No Brasil, a RD está entre as principais causas de cegueira irreversível, sendo responsável por 4,58% das deficiências visuais. (62) Cerca de 1 a 3% da população mundial está acometida pela retinopatia diabética (RD), sendo que 85% dos casos se manifestam após 40 anos de idade e 5% antes dos 20 anos. (63) Ocorre em quase todos os pacientes com DM tipo 1 e em cerca de 60% dos pacientes com DM tipo 2. (63) Os principais fatores de risco associados ao diabetes para o desenvolvimento de RD são: o tempo de evolução da doença, o controle metabólico inadequado (nível de hemoglobina glicosilada), a gestação, a presença de HAS concomitante, a nefropatia e a obesidade.(64)

As alterações do fundo do olho que ocorrem com a progressão do DM seguem um curso que se inicia na forma não proliferativa podendo evoluir para a forma proliferativa. Elas são resultado da microangiopatia, que está presente em outros órgãos do paciente diabético (65), caracterizada nos estágios iniciais por microaneurismas e oclusões vasculares e, nos estágios tardios, por formação de cicatrizes. (66) A redução da hiperglicemia e da hipertensão arterial, com manutenção dos níveis pressóricos e glicêmicos em patamares normais e estáveis, resulta em diminuição importante na progressão da retinopatia diabética proliferativa. (67)

Dados limitados da literatura apontam para uma maior prevalência de retinopatia em pacientes diabéticos com valores anormais de ITB. (68) Alguns estudos mostram uma correlação entre CAM e o risco elevado de retinopatia. (48, 69) Everhart e colaboradores mostraram que pacientes com CAM (ITB elevado) tinham um aumento do risco relativo estimado em 1,7 para o desenvolvimento de retinopatia. (70) Apesar disso, é difícil estabelecer uma associação precisa entre valores alterados de ITB e a ocorrência de retinopatia diabética, uma vez que tal correlação poderia refletir tão somente um tempo maior de exposição à doença. Entretanto, como a fisiopatologia da CAM envolve o acometimento dos pequenos vasos, é possível que haja uma relação fisiopatológica entre a retinopatia diabética e valores alterados do ITB, sobretudo aqueles elevados ($>1,4$). Mais estudos são necessários neste sentido para a elucidação desta questão.

Além disso, praticamente inexistem estudos na literatura médica correlacionando a presença de valores de ITB alterados às alterações retinianas inerentes estritamente ao processo aterosclerótico, o que seria mais lógico do que a própria associação do ITB com todos achados relacionados à presença de retinopatia, seja ela diabética ou hipertensiva. Talvez isto se deva ao fato de que as alterações retinianas puramente relacionadas ao processo aterosclerótico sejam mais bem contempladas por classificações de retinopatia hipertensiva

menos difundidas na prática clínica, tais como as classificações de Scheie e de Jerome Gans. (71)

1.5.3) Alterações cardíacas funcionais e estruturais avaliadas pelo Ecodopplercardiograma.

O ecodopplercardiograma permite a identificação de inúmeros achados que se correlacionam com o prognóstico cardiovascular ou que, por si só, determinam a existência de uma lesão de órgão-alvo. Um maior risco cardiovascular tem sido descrito associadamente com vários achados ecocardiográficos, desde os mais simples, como calcificações valvares, aos mais detalhados, que avaliam a função ventricular. (72-87) A presença de DAOP, por sua vez, guarda estreita correlação fisiopatológica com a maioria destes achados uma vez que compartilha, com cada um deles, alguns dos seus fatores de risco. (8) (28, 41, 68, 88, 89)

Inúmeras publicações correlacionaram a presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo à piora do prognóstico cardiovascular. (72, 73, 90-92) Em um destes estudos, por exemplo, a presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo foi preditora independente para a ocorrência de eventos cardiovasculares combinados, incluindo morte súbita, acidente vascular cerebral fatal ou não, infarto do miocárdio fatal, entre outros (92). Alguns estudos também têm correlacionado o aumento do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo à piora do prognóstico cardiovascular, sobretudo ao risco mais elevado de morte súbita. (83, 84)

O aumento do átrio esquerdo, por sua vez, tem sido associado com a ocorrência de desfechos cardiovasculares adversos em pacientes com ritmo sinusal.(93-95) Tal fato, ao menos em parte, talvez esteja relacionado ao surgimento de arritmias supraventriculares - mais comuns nesta condição - algumas das quais associadas à uma maior incidência futura de eventos cardioembólicos. (96-99)

Outras publicações correlacionam a presença de disfunção diastólica avançada do ventrículo esquerdo (estádio 3 em diante) ao risco de desenvolvimento de fibrilação atrial e suas complicações. (100, 101) Ademais, o padrão restritivo foi altamente preditor do risco de mortalidade geral em um grande estudo epidemiológico envolvendo pacientes com mais de 65 anos de idade. (102)

A literatura médica é vasta em correlacionar a piora do prognóstico cardiovascular à presença de disfunção sistólica, normalmente expressa por meio da redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. (85) (86) Um importante estudo realizado no Reino Unido, que seguiu 6162 pacientes por um período de até nove anos, constatou que mesmo pequenas quedas nos valores da fração de ejeção (FEVE estimada entre 40-50%) estariam associadas à piora expressiva do prognóstico cardiovascular. (87) Outro estudo, com 7599 pacientes portadores das mais diversas classes de insuficiência cardíaca, concluiu que a fração de ejeção abaixo de 45% seria um poderoso preditor de desfecho cardiovascular em pacientes com insuficiência cardíaca. (85)

A presença de esclerose e/ou calcificações valvares mitral e/ou aórtica, bem como de anormalidades da cinética regional (paredes acinéticas e/ou hipocontráteis) também estão relacionadas à piora do prognóstico cardiovascular, uma vez que tais achados associam-se com uma maior prevalência de doença coronariana subclínica ou manifesta. (74-82) A constatação de lesão valvar aórtica ou mitral - de intensidade moderada ou grave - tem óbvias implicações prognósticas e, sobretudo, na qualidade de vida dos pacientes com as mais diversas etiologias de disfunção valvar. (103, 104)

Considerando então os fatores de risco comuns entre a presença de DAOP e a maioria destes achados, não seria insensato supormos que valores anormais do ITB estariam relacionados com uma maior prevalência de ao menos alguns deles, sendo que quanto maior esta prevalência, pior o prognóstico cardiovascular.

De fato, alguns estudos (envolvendo pacientes não necessariamente diabéticos ou hipertensos) já correlacionaram as alterações dos valores do ITB à presença de achados ecocardiográficos - tais como a redução da fração de ejeção e o aumento da incidência de calcificação mitroaórtica. (105-108) Em dois deles, todos os achados morfológicos e funcionais revelados ao ecodopplercardiograma – e tidos pelos autores como relevantes para a prática clínica - foram agrupados na confecção de um desfecho-composto ecocardiográfico, o qual foi utilizado para fins de comparação entre as prevalências de lesões cardíacas nos grupos de pacientes com valores de ITB normais ou alterados. (105, 107)

1.5.4) Alterações da circulação carotídea avaliada por ultrassonografia com Doppler arterial

A ultrassonografia com Doppler das artérias carótidas, por meio da análise da espessura médio-intimal (EMI) e da detecção de placas ateroscleróticas, pode ter um importante papel na estratificação do risco cardiovascular global. A espessura da íntima-média aumenta em resposta inicial à formação da placa e, por essa razão, tem sido utilizada como um marcador do risco cardiovascular em uma variedade de contextos clínicos. (109-112) Vale ressaltar, entretanto, que pequenas placas ateroscleróticas em artéria carótida estão frequentemente presentes em indivíduos com mais de 50 anos e que a prevalência de placa aumenta com a idade, até um valor de cerca de 80% em homens com idades compreendidas entre 80 e 100 anos. (110, 111, 113-115). Em virtude de sua alta prevalência, é incerto o significado das pequenas placas carotídeas neste grupo etário. Placas maiores e potencialmente perigosas ocorrem incomumente, com uma incidência de cerca de 2%, em homens e mulheres de 50 anos ou mais, relatada em estudos de grandes populações. (113)

O Estudo da Universidade de Edimburgo observou, após cinco anos de seguimento dos seus pacientes, que havia uma elevação de 98% no risco de acidente vascular cerebral no grupo de pacientes com ITB basais $\leq 0,9$, quando comparado ao grupo com ITB normal ($> 0,9$). Isso reforça o papel da Ultrassonografia com Doppler de artérias carótidas e vertebrais na estimativa do risco de acidentes vasculares cerebrais em pacientes com suspeita de DAOP e valores de ITB alterados.

Um estudo nacional, envolvendo 118 pacientes não necessariamente diabéticos ou hipertensos, constatou que pacientes com valores de ITB inferiores a 0,9 tinha uma maior prevalência de aterosclerose carotídea. (116) Outro estudo, desta vez chinês, envolvendo 1236 pacientes, constatou que haveria uma correlação em forma de “U” entre os valores do ITB e da espessura médio-intimal (EMI), estando valores maiores de EMI associados tanto a valores mais baixos quanto mais altos do ITB. (117)

Os estudos sobre a prevalência de placas ateroscleróticas e alterações da EMI em pacientes hipertensos diabéticos com valores alterados de ITB ainda são, contudo, escassos.

1.6) Das motivações do estudo

Como descrito anteriormente, a constatação de valores alterados de ITB está relacionada ao aumento do número de eventos cardiovasculares e, também, alguns dos estudos de correlação funcional e morfológica evidenciaram sua associação com algumas lesões de órgãos-alvo. No entanto, a maioria destes estudos não incluíram exclusivamente pacientes hipertensos de maior risco, como os diabéticos, e as avaliações de lesões de órgãos-alvo não foram realizadas em conjunto (e simultaneamente) na mesma população. Portanto, ainda não é possível afirmar se pacientes com hipertensão arterial e diabetes, com valores de ITB alterados, têm mais lesões de órgãos-alvo subclínicas e/ou condições clínicas associadas -

quando comparados aos seus congêneres com valores normais de ITB – fato que poderia, eventualmente, justificar o pior prognóstico cardiovascular destes pacientes.

Além disso, não se sabe ao certo que tipo de lesões subclínicas de órgãos-alvo justificaria a piora do prognóstico cardiovascular observada em pacientes hipertensos diabéticos com valores anormais de ITB. Ademais, a maioria destes estudos adotou, exclusivamente, valores de ITB inferiores a 0,9 como limite de corte para a predição de eventos (o mesmo limite estipulado para a detecção de DAOP) (16-21, 49). Uma exceção foi o The Strong Heart Study, uma coorte que incluiu 4393 pacientes seguidos por 8 anos. Uma subanálise deste estudo demonstrou que havia uma correlação em forma de “U” entre os valores do ITB e a mortalidade cardiovascular e que isto ocorria também entre os pacientes diabéticos. (22) Ou seja, em pacientes diabéticos, provavelmente devido à presença de CAM, valores de ITB superiores a 1,4 também estariam relacionados com a piora do prognóstico cardiovascular. (70, 118)

Se por um lado a literatura é rica em estudos que correlacionam a maior prevalência de nefropatia nos pacientes hipertensos diabéticos com valores de ITB reduzidos ($< 0,9$), a ocorrência de pesquisas realizadas com a finalidade de correlacionar valores de ITB alterados (definidos como $ITB \leq 0,9$ ou $ITB > 1,4$) à presença de lesões ateroscleróticas retinianas, alterações ecodopplercardiográficas relevantes, ateromatose carotídea e alterações da microalbuminúria de 24h ainda é escassa neste grupo de pacientes.

Considerados estes aspectos, decidimos avaliar em nosso estudo se a ocorrência de diabetes mellitus influencia ou não as correlações do ITB com a possível presença de alterações morfológicas e funcionais concomitantes nos demais órgãos-alvo de pacientes com hipertensão arterial. Para tanto decidimos adotar os mesmos limites de corte impostos ao ITB pelo Strong Heart Study, considerando para fins desta pesquisa os valores de ITB anormais

como aqueles inferiores ou iguais a 0,9 e também aqueles maiores que 1,4 (levando em conta a possibilidade da coexistência de CAM).

Neste contexto, correlacionamos os dados provenientes da aferição dos valores do ITB com as informações sobre a morfologia e função obtidas através das seguintes avaliações: 1) integridade renal, tanto glomerular pela microalbuminúria de 24h, quanto funcional pela estimativa da TFG, 2) fundo de olho por retinografia, 3) avaliação das câmaras e valvas cardíacas pelo ecodopplercardiograma e 4) avaliação vascular por ultrassonografia com Doppler de artérias carótidas. Estes exames, realizados no mesmo período de avaliação, além de nos fornecer uma estimativa mais precisa do risco cardiovascular global e da extensão das lesões de órgão-alvo dos pacientes hipertensos diabéticos estudados, possibilitariam estabelecer inter-relações entre as alterações estruturais presentes no coração, nos grandes vasos, nos glomérulos e nos pequenos vasos da retina.

As correlações dos achados destes exames com os valores de ITB poderiam ajudar a identificar dentro de um grupo já classificado como de alto risco (afinal todos são hipertensos e diabéticos) quais alterações morfológicas e funcionais estariam relacionadas a um risco ainda maior no subgrupo de pacientes com valores alterados de ITB, o que lhes possibilitaria receber uma atenção mais intensiva, custo-eficaz e direcionada. Esta valiosa identificação seria conseguida por meio de um exame simples, não invasivo, portátil, barato e praticamente sem riscos.

2. Objetivos

2.1) Objetivo principal

Estudar a prevalência das alterações estruturais e/ou funcionais cardíacas, carotídeas, retinianas e renais de acordo com a presença de valores de ITB alterados ($> 1,4$ ou $\leq 0,9$) em pacientes com hipertensão arterial e diabetes mellitus.

2.2) Objetivos secundários

Em pacientes com hipertensão arterial e diabetes avaliar:

a) As correlações dos valores do ITB com:

- Variáveis funcionais e estruturais ecocardiográficas
- Microalbuminúria e ritmo de filtração glomerular.
- Alterações ateroscleróticas em artérias carótidas comuns e internas.
- Alterações ateroscleróticas retinianas avaliadas pelo exame de fundo do olho por

retinografia.

b) A influência da alteração do ITB e demais fatores de risco na predição das lesões cardíacas detectáveis ao ecodopplercardiograma, por meio de um desfecho-composto ecocardiográfico constituído por achados que se correlacionam com a piora do prognóstico cardiovascular.

c) A influência da alteração do ITB e demais fatores de risco na predição da frequência de lesões subclínicas de órgãos-alvo com base num conjunto de alterações ecocardiográficas, carotídeas, renais e retinianas.

3. Métodos

3.1) Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo de corte transversal, observacional e analítico que avaliou a prevalência de lesões de órgãos-alvo (cardíacas, carotídeas, retinianas e renais) em pacientes hipertensos diabéticos correlacionando-a com a ocorrência de valores normais ou alterados do índice tornozelo-braço.

3.2) Aspectos éticos

O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio, com parecer de número 145.12.09, e obedeceu aos critérios éticos impostos pela Resolução Nº 466/12, que regulamenta as pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil.

3.3) Local e período do estudo

O estudo foi realizado com os pacientes do Ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, no Hospital Universitário Walter Cantídio. Trata-se de um hospital de nível terciário, considerado referência para todo o Estado do Ceará e que atende pacientes de múltiplas especialidades clínicas.

A coleta de dados se deu entre o dia 03 de Janeiro de 2012 e 30 de Dezembro de 2014. A seleção dos pacientes foi realizada de forma consecutiva, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão.

3.4) Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, com idade entre 50 e 80 anos, com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica e *diabetes mellitus* concomitante de acordo com os critérios estabelecidos pela VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (119) e pela Sociedade Brasileira de Diabetes (120) respectivamente, e que não apresentassem os critérios de exclusão, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.5) Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com: demência cerebral avançada; doença terminal de qualquer causa; úlceras dolorosas nos membros inferiores; obesidade mórbida, definida pelo índice de massa corpórea (IMC) superior a 40 (pela dificuldade de aferição precisa do índice tornozelo-braço nestes casos); celulite ativa em membros inferiores; amputação de um dos membros; história prévia de revascularização dos membros inferiores; e presença de fibrilação atrial com resposta ventricular anormal.

3.6) Desenho do estudo, população e amostra

Os pacientes hipertensos e também diabéticos, com idade superior a 50 anos, acompanhados no ambulatório, foram submetidos à aferição do índice tornozelo-braço, objetivando a triagem para DAOP, conforme protocolo do serviço, em sala anexa à de atendimento.

Foram definidos como portadores de ITB alterado os pacientes com Índice tornozelo-braço (ITB) $\leq 0,9$ ou ITB $>1,4$, baseados nos mesmos critérios utilizados no The Strong Heart

Study(121). Valores de ITB menores ou iguais a 1,4 e simultaneamente maiores que 0,9 foram considerados normais.

Procedemos então com a inclusão dos cinquenta primeiros pacientes com valores de ITB considerados normais no **Grupo 1** e dos cinquenta primeiros pacientes com valores de ITB considerados alterados no **Grupo 2**. Um dos pacientes do **Grupo 1** solicitou sua retirada do estudo por motivos pessoais, ficando este grupo com um total de 49 pacientes.

Em resumo tivemos o seguinte:

Grupo 1 – Grupo ITB normal. Valores: $1,4 \geq ITB > 0,9$.

Total de pacientes igual 49.

Grupo 2 - Grupo ITB alterado. Valores: $ITB \leq 0,9$ ou $ITB > 1,4$.

Total de pacientes igual 50.

Após a assinatura do TCLE, os pacientes dos dois grupos, foram submetidos à realização dos seguintes exames: ecodopplercardiograma transtorácico em cores; ultrassonografia com *Doppler* das artérias carótidas; aferição da microalbuminúria de 24h e da estimativa da taxa de filtração glomerular (calculada pela fórmula do MDRD); e retinografia colorida. Todos os exames foram realizados em no máximo 06 meses após a aferição do Índice tornozelo-braço.

A seguir, a prevalência dos achados morfofuncionais com alguma relevância clínica, detectados durante a realização destes exames, foi comparada entre as populações dos dois grupos (mais detalhes no subitem 3.7), com destaque para a presença ou não de um desfecho-composto ecocardiográfico previamente definido (vide mais detalhes no subitem 3.7.2).

Por fim, foi calculada a frequência das lesões subclínicas de órgãos-alvo para cada paciente. Para o cálculo desta frequência foram incluídos os achados expressos no quadro 01, os quais são representativos de todos os exames do estudo, e não apenas do estudo

ecodopplercardiográfico. Cada um destes achados teve peso unitário para o cálculo desta frequência.

Quadro 1 – Alterações consideradas para o cálculo da frequência média de lesões de órgãos-alvo

- Hipertrofia do ventrículo esquerdo.
- Estenose ao nível da artéria carótida interna $\geq 50\%$ *.
- TFG < 60 ml/min/1,73m².
- Presença de alterações ateroscleróticas retinianas[†].

Abreviaturas: TFG, Taxa de filtração glomerular

* Critérios baseados em velocidades estimadas pelo Doppler

† Classificação de Jerome Gans.

A seguir, foram comparadas as médias das frequências das lesões dos órgãos-alvo dos pacientes dos dois grupos (ITB normal versus ITB alterado).

Os examinadores não tiveram conhecimento prévio dos valores dos índices tornozelo-braço aferidos. Os exames de Ecodopplercardiografia em cores e de Ultrassonografia com Doppler de Artérias Carótidas e Vertebrais foram realizados nas dependências da Sala de Ecocardiografia do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio. As aferições dos valores da microalbuminúria de 24h e da creatinina sérica foram realizadas pelo Laboratório Central do Hospital Universitário Walter Cantídio. Os exames de retinografia foram realizados nas dependências do Departamento de Retina e Vítreo do Hospital de Olhos Leiria de Andrade, hospital de referência para casos de alta complexidade oftalmológica no Estado do Ceará e que nos deu valoroso suporte nesta pesquisa.

3.7) Dos exames do estudo

3.7.1) Aferição do Índice tornozelo-braço (ITB)

Utilizamos a técnica considerada como padrão-ouro e recomendada tanto pelas diretrizes práticas do ACC/AHA de 2005 (9) para o tratamento de pacientes com doença arterial periférica (DAP) quanto pela diretriz do Consenso Inter-Sociedades para o Tratamento de DAP (TASC II) (42) para medida do ITB, que é realizada com auxílio de um aparelho de Doppler vascular estando o paciente em repouso.

As medidas dos níveis pressóricos foram realizadas com aparelhos de pressão aneróide, evitando-se medidas com aparelhos oscilométricos automáticos, por estes apresentarem substancial variabilidade em aferições consecutivas. (122) O aparelho de Doppler vascular utilizado foi o modelo portátil DV-2001 da marca MEDPEJ certificado pela ANVISA (nº 80127840008).

Com o paciente sentado ou em posição ortostática, foi medida a circunferência do seu braço direito, no ponto médio entre o acrômio e o olécrano, após o que foi selecionado o tamanho da bolsa inflável apropriada.

O paciente permaneceu em decúbito dorsal por no mínimo cinco minutos antes de iniciadas as medidas de pressão. Após localização do pulso da artéria braquial direita, por meio de palpação digital, o manguito era colocado no braço do paciente cerca de 2 a 3 cm acima da fossa antecubital, centralizando-se a bolsa inflável e ajustando-se o meio da bolsa sobre o pulso braquial.

Com auxílio do *Doppler* localizávamos o som arterial mais audível e a posição que proporcionava uma maior estabilidade e constância do som. O manguito era então insuflado 20 a 30 mmHg acima do ponto de desaparecimento do ruído arterial. Em seguida, era desinsuflado lentamente, cerca de 2 mmHg por segundo, até que fosse registrado o valor da

pressão sistólica quando do aparecimento do primeiro som audível com o Doppler durante a sua desinsuflação.

Imediatamente após a primeira medida, uma nova era realizada no mesmo local. Caso os valores das duas medidas diferissem em até 06 mmHg, anotar-se-ia a média das duas pressões como a pressão sistólica do braço. Caso diferissem em mais de 06 mmHg, as medidas eram repetidas e calculava-se a média aritmética das duas medidas mais próximas, desde que elas estivessem dentro de uma faixa de até 06 mmHg de diferença. A medida da pressão sistólica do braço esquerdo seguiu os mesmos passos.

O maior valor aferido dentre as duas pressões sistólicas das artérias braquiais direita e esquerda foi aquele utilizado como denominador para o cálculo do ITB.

Para aferição das pressões sistólicas nos tornozelos, inicialmente localizávamos os pulsos pedioso e tibial posterior por meio da palpação digital. A seguir, o manguito era colocado cerca de 3 cm acima do maléolo com bolsa inflável centralizada na direção do pulso pedioso. O mesmo era insuflado 20 a 30 mmHg acima do ponto de desaparecimento do ruído arterial detectado pelo Doppler. Era então desinsuflado lentamente, cerca de 2 mmHg por segundo, até que fosse registrado o valor da pressão sistólica quando do aparecimento do primeiro som audível com o Doppler.

Com relação à aferição da pressão sistólica da artéria tibial posterior, seguiu-se o mesmo procedimento descrito acima, apenas com o manguito colocado cerca de 3 cm acima do maléolo com bolsa inflável centralizada na direção do pulso tibial posterior.

De forma semelhante à metodologia empregada para aferição do nível de pressão arterial sistólica nas artérias braquiais, as medidas realizadas nas artérias pediosas e artérias tibiais posteriores também eram repetidas imediatamente após a primeira medida, e usaram-se os mesmos critérios para a obtenção das médias como o descrito para as artérias braquiais.

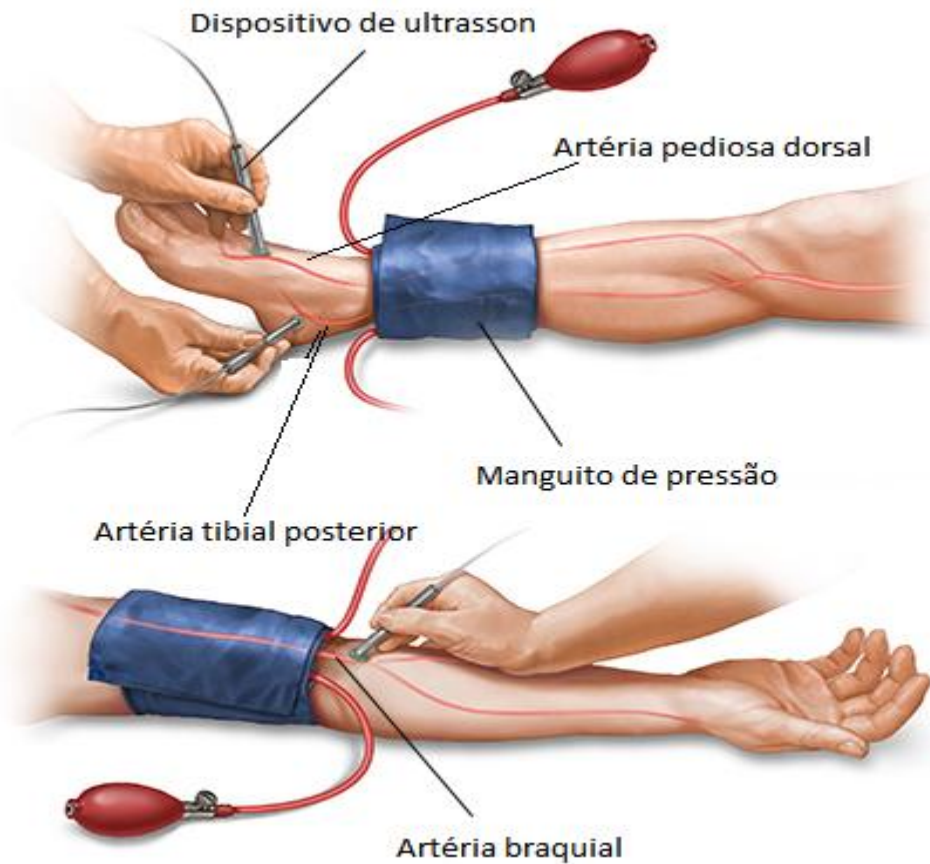
O maior valor encontrado dentre as pressões sistólicas aferidas na artéria tibial posterior e pediosa foi o utilizado como numerador para o cálculo do ITB do respectivo membro inferior.

O cálculo do ITB foi realizado por meio da seguinte equação matemática:

$$\text{ITB direito} = \frac{\text{Maior pressão do tornozelo direito}}{\text{Maior pressão sistólica de ambos os braços}}$$
$$\text{ITB esquerdo} = \frac{\text{Maior pressão do tornozelo esquerdo}}{\text{Maior pressão sistólica de ambos os braços}}$$

Quando o pulso pedioso não era encontrado à palpação digital, tentávamos localizar inicialmente o pulso pedioso com o auxílio do *Doppler*, devido à maior sensibilidade deste método. (123, 124)

A figura 1 ilustra a técnica geral para aferição das pressões sistólicas dos membros com o aparelho de Doppler utilizado para a aferição do Índice tornozelo-braço.



FONTE: Mayo Foundation for Medical Education and Research (adaptado)
 Figura 1 - Ilustração da técnica de aferição do ITB

O **ITB geral** do paciente, utilizado para fins de análise estatística e correlação com os achados dos demais exames, foi aquele considerado o mais alterado dentre os lados direito e esquerdo. Ou seja, se ambos os ITBs fossem menores ou iguais que 0,9 o **ITB geral** seria o menor deles. Se ambos os ITBs fossem superiores a 1,4, o **ITB geral** passaria a ser o maior deles. E no caso de ambos os valores estarem compreendidos ente 0,9 e 1,4 o ITB geral do paciente passaria a ser aquele valor mais distante do número 1.

A aferição dos valores do ITB era realizada em ambiente silencioso, em sala anexa à do ambulatório de Cardiologia por alunos do curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Estes alunos foram treinados e devidamente capacitados para a realização deste procedimento.

3.7.2) Ecodopplercardiograma

Os exames ecocardiográficos foram realizados utilizando-se o aparelho modelo VIVID 7, da companhia General Eletric (GE) com transdutor 3S com frequência variável de 1.5-3.6 MHz. As variáveis ecodopplercardiográficas expressas no quadro 2 foram avaliadas em todos os pacientes.

Quadro 2 – Parâmetros ecodopplercardiográficos medidos e observados de rotina

- Diâmetro e volume do átrio esquerdo
- Espessuras do septo e da parede posterior do ventrículo esquerdo.
- Diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo.
- Índice de massa do ventrículo esquerdo.
- Função sistólica do ventrículo esquerdo
- Função diastólica do ventrículo esquerdo
- Contratilidade do ventrículo direito
- Anormalidades da cinética global
- Anormalidades da cinética regional
- Presença de lesões valvares
- Presença de calcificação ou esclerose valvar mitral ou aórtica

O tamanho do átrio esquerdo foi analisado pela aferição do seu diâmetro e/ou do seu volume pelo método área-comprimento, utilizando os planos apicais de quatro câmaras e de duas câmaras, ao final da sístole ventricular. Tais medidas foram corrigidas pela área de superfície corporal do paciente, sendo os valores de referência utilizados para quantificar o tamanho do átrio esquerdo aqueles expressos nas tabelas anexas 2 e 3.(121, 125)

Os valores estipulados como referência para a presença ou não de hipertrofia do ventrículo esquerdo nos sexos masculino e feminino foram a ocorrência de um Índice de Massa do Ventrículo Esquerdo superior a 115g/m^2 e 95g/m^2 para homens e mulheres respectivamente (125). Os valores de espessura relativa da parede (ERP) do ventrículo esquerdo superiores a 0,42 foram considerados como associados à hipertrofia ventricular esquerda concêntrica. Já valores menores ou iguais a estes foram considerados como relacionados à presença de hipertrofia ventricular esquerda excêntrica. (125)

Os valores estipulados como referência para o tamanho do ventrículo esquerdo – corrigidos pela área de superfície corporal - nos sexos masculino e feminino são respectivamente os apresentados nas tabelas 4 e 5 do Anexo.(121, 125)

A função ventricular esquerda sistólica foi avaliada pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), com base nos métodos de Teicholz, de Simpson ou mesmo pela impressão visual do examinador - quando os métodos anteriores não pudessem ser aplicados - a depender do método cujo examinador julgasse mais apropriado.

A função diastólica foi avaliada de acordo com as diretrizes da American Society of Echocardiography em estádios 1 (déficit de relaxamento), 2 (pseudo-normalização), 3 e 4 (padrão restritivo).(126)

As quantificações das lesões valvares - mitral e aórtica - foram realizadas de acordo com os critérios atuais adotados pela ASE (American Society of Echocardiography) (103, 104) A constatação de uma espessura irregular, bem como de um aumento focal ou difuso da ecogenicidade das válvulas aórticas, com ou sem redução de abertura sistólica, definiu a presença de esclerose valvar. A calcificação do anel mitral foi identificada pela presença de ecos brilhantes na junção do sulco atrioventricular. Estes critérios já tiveram sua validação interna testada em outros serviços, com níveis de concordância superior a 90% entre observadores diferentes. (127)

No que diz respeito ao nosso estudo, os achados ecocardiográficos aceitos pela literatura como sendo relacionados com prognóstico clínico adverso (73-75, 77-82, 90, 91, 127-129) foram incluídos na confecção de um desfecho-composto (vide subitem 1.5.4), em que a presença de ao menos um destes achados seria a condição necessária e suficiente para que o paciente fosse classificado como portador do desfecho. Estes achados estão expressos no quadro 3.

Quadro 3 – Achados propostos para a confecção do desfecho-composto ecocardiográfico.

- Aumento da relação diâmetro átrio esquerdo/ASC.
- Aumento da relação diâmetro ventrículo esquerdo/ASC.
- Hipertrofia do ventrículo esquerdo.
- Disfunção diastólica maior que leve (estádio 3 em diante).
- Anormalidades na cinética regional (incluindo hipocinesia do ventrículo direito)
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 45%
- Lesão valvar aórtica ou mitral maior que leve
- Presença de calcificação ou esclerose do anel mitral ou da válvula aórtica

Abreviatura: ASC, Área de superfície corporal

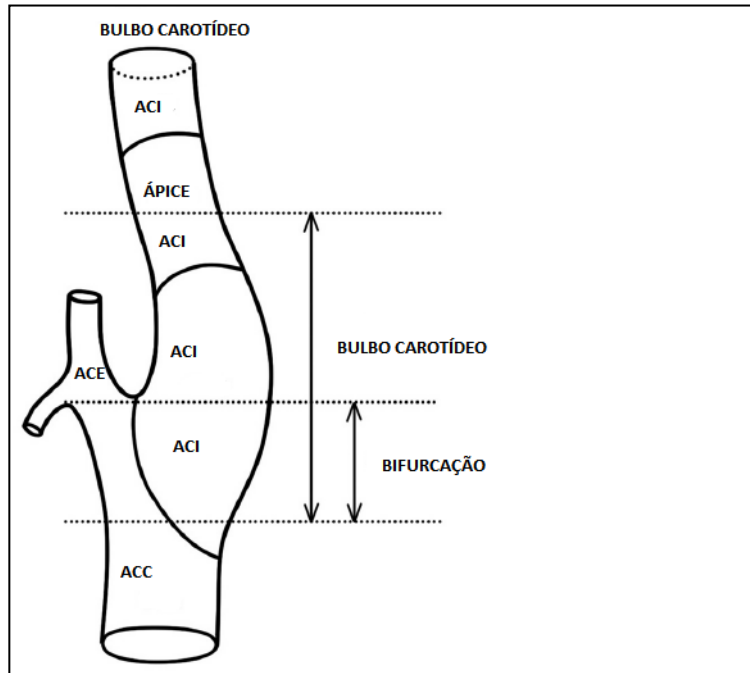
3.7.3) Ultrassonografia com Doppler das artérias carótidas

Os exames foram realizados utilizando-se o aparelho modelo VIVID 7, da companhia General Electric (GE) com transdutor 7L com frequência variável de 3.3-8.0 MHz.

Para fins de análise estatística, consideramos como estenoses nas artérias carótidas internas as lesões ateroscleróticas contidas na região compreendida pela bifurcação e o bulbo

carotídeo. Foram contabilizadas como lesões nas artérias carótidas comuns as placas compreendidas em toda sua extensão, exceto a bifurcação (figura 2).

Figura 2 – Bifurcação carotídea



FONTE: *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 Jun;31(6):1106-12 (adaptado)

Abreviaturas: ACI, artéria carótida interna; ACC, artéria carótida comum; ACE, artéria carótida externa

Os graus de estenose em artérias carótidas comuns e internas foram quantificados empregando-se os critérios da Conferência de Consenso da Society of Radiologists in Ultrasound (130) combinados aos Critérios do Joint Recommendations for Reporting Carotid Ultrasound Investigations in the United Kingdom. (131)

Esses critérios encontram-se expressos de forma resumida nas tabelas 6 e 7 do Anexo.

Procedemos ainda nos casos factíveis* com a medida da espessura médio-intimal na artéria carótida comum a cerca 01 cm do bulbo carotídeo, pela média aritmética de cinco medidas locais a intervalos de 5 mm cada. Consideramos haver aumento da espessura médio intimal no caso do valor aferido ser superior àquele previsto para a faixa etária, segundo os critérios estabelecidos por Homa e colaboradores(113).

3.7.4) Avaliação da função renal.

A função renal foi avaliada pela estimativa da taxa de filtração glomerular (TFG) pelo cálculo do *clearance* de creatinina, utilizando-se a equação do Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), para posterior comparação dos valores médios obtidos entre os pacientes dos grupos 1 e 2.

$$\dagger \text{CICr} = 186,3 \times (\text{Creatinina sérica}^{-1,154}) \times (\text{idade}^{-0,203})$$

† CICr = *clearance* de creatinina

Os valores calculados são multiplicados por 0,742 para as mulheres e 1,21 para os negros. Perda da função renal foi definida pela presença de valores de TFG < 60 ml/min/1,73 m² entre os pacientes dos grupos 1 e 2.

Doença renal crônica foi definida de acordo com os critérios empregados pela *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-KDOQI) em que uma taxa de filtração glomerular de menos que 60 ml/min/1,73m², ou a presença de albuminúria maior que 30mg na urina de 24h, são definidoras da presença de doença renal crônica.

* A expressão casos factíveis refere-se àquelas situações em que não havia placas ateroscleróticas no terço distal da artéria carótida comum.

3.7.5) Albuminúria de 24h e integridade glomerular

A integridade glomerular foi avaliada através da quantificação da albuminúria de 24h. A medida de albumina na urina de 24h foi realizada pelo método da turbidimetria. Definimos como presença de microalbuminúria uma excreção entre 30 e 300 mg de albumina na urina de 24h. Acima do valor de 300mg, definimos como presença de albuminúria franca.

A coleta da urina foi feita na véspera do exame, descartando-se a primeira amostra de urina do primeiro dia da coleta e incluindo-se a coleta da primeira urina da manhã do segundo dia. Os pacientes foram orientados a deixar o recipiente que continha a urina na geladeira durante o período da coleta.

Foram então comparadas as prevalências de microalbuminúria e de albuminúria franca (> 300mg na urina de 24h) entre os pacientes dos grupos 1 e 2.

3.7.6) Retinografia.

Os pacientes do estudo realizaram avaliação da retina em ambos os olhos através da retinografia de pólo posterior com retinógrafo Topcon 50XF.

A fotodocumentação foi obtida utilizando um campo de 50° e todos os pacientes foram induzidos a uma midríase ampla (de pelo menos 4 milímetros de diâmetro) antes da obtenção das imagens, utilizando para tal uma associação dos colírios tropicamida e fenilefrina.

Com objetivo de estadiar as alterações compatíveis com retinopatia diabética e/ou hipertensiva, foram utilizadas a classificação do Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) para a retinopatia diabética e a classificação de Keith-Wagener-Barker para a retinopatia hipertensiva. Os pacientes foram classificados levando-se em consideração o olho que apresentou mais alterações fundoscópicas após exame cuidadoso.

Com objetivo de estadiar as alterações compatíveis com o processo aterosclerótico na retina, foi utilizado o componente “A” da classificação de Jerome-Gans para retinopatia hipertensiva, expressa pelo quadro 4. A seguir foram então comparadas as prevalências de retinopatia diabética e hipertensiva, estipuladas pelas três classificações, entre os pacientes dos grupos 1 e 2.

Quadro 4 – Classificação de Jerome Gans para retinopatia hipertensiva

A0 - Fundo de olho sem alterações ateroscleróticas.

A1 - Aumento do reflexo dorsal arteriolar.

Alterações mínimas dos cruzamentos arteríolo-venosos.

A2 - Reflexo arteriolar mais intenso.

Arteriola cor de cobre ou prata, alterações das vênulas nos cruzamentos.

A3 - Obliteração arteriolar e venosa.

3.8) Análise estatística

3.8.1) Cálculo do tamanho amostral

Para o cálculo do tamanho amostral utilizamos os programas PASS/NCSS 2000. Como o estudo envolveu diferentes métodos para avaliação de lesões em órgãos-alvo, decidimos que o tamanho da amostra seria calculado pelas diferenças de prevalências esperadas em um dos métodos, qual seja o ecodopplercardiograma, por ser o método do qual se obteria o maior número de variáveis para serem analisadas.

Assim, estabelecemos como tamanho da amostra aquele necessário para identificar uma diferença significativa entre as prevalências do desfecho-composto ecocardiográfico nos grupos 1 e 2. Com base em um estudo piloto feito internamente em nosso ambulatório, estimamos em 45% a prevalência do desfecho-composto ecocardiográfico no Grupo 1 (ITB

normal) versus 76 % no Grupo 2 (ITB alterado). A seguir, calculamos o tamanho amostral ($n = 76$, sendo 38 pacientes em cada grupo) através do teste z bicaudal, para comparação das proporções entre duas amostras independentes de mesmo tamanho. Os valores dos erros α e β estipulados foram 0,05 e 0,20 respectivamente.

3.8.2) Análise e processamento dos resultados obtidos

A análise foi realizada através do programa SPSS 19.0 para PC. Todas as variáveis pertinentes foram testadas para a distribuição normal, utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov.

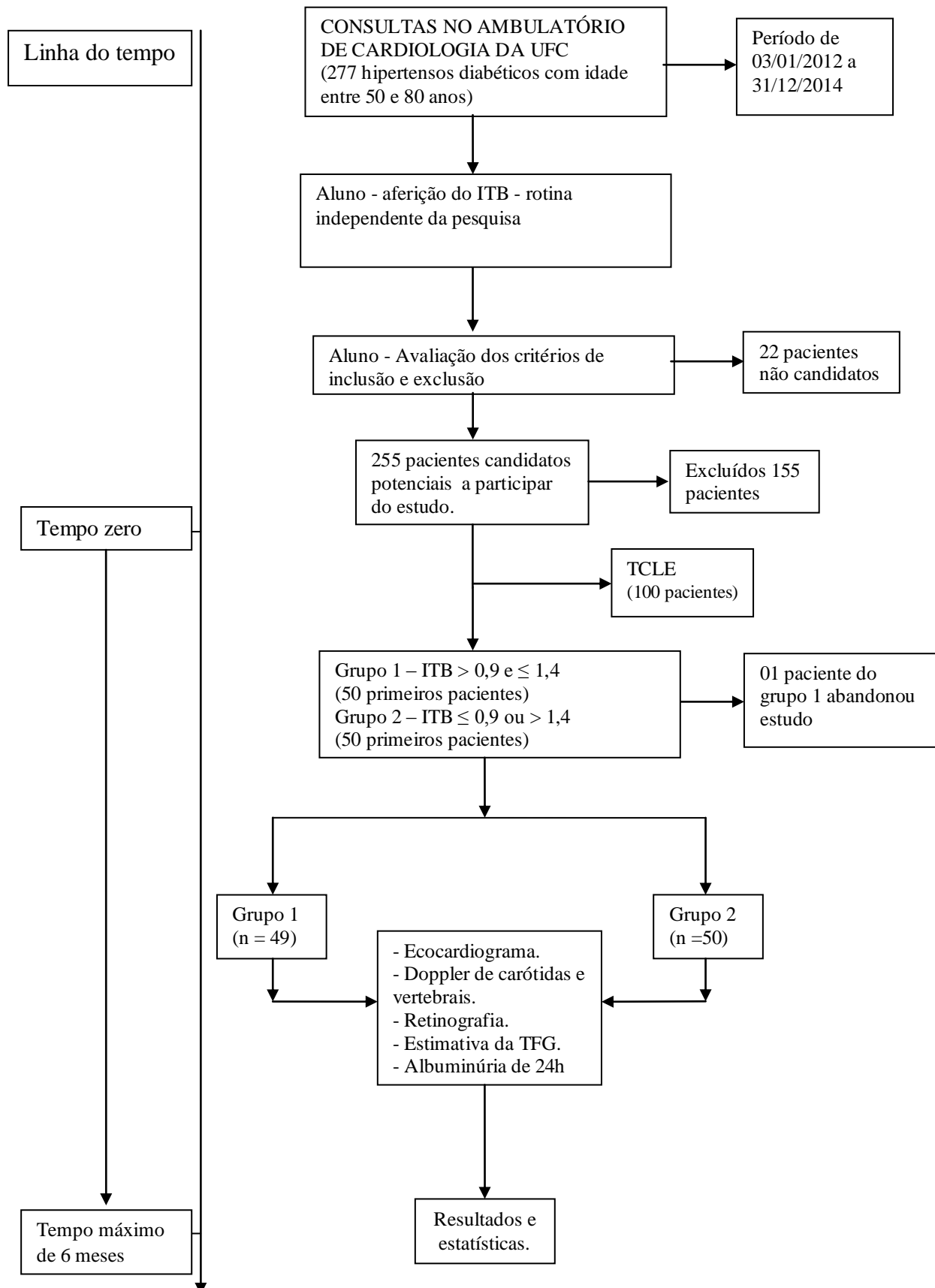
Variáveis numéricas de distribuição normal, nos grupos com valores de ITB normais ou alterados, foram apresentadas como média e desvio padrão (DP), sendo comparadas pelo teste T de student.

Os dados categóricos, por sua vez, foram apresentados como proporções e comparados pelo teste exato de Fisher ou pelo teste do Qui-quadrado. Nos casos pertinentes, a razão de chances entre os grupos 1 e 2 foi analisada pela Odds Ratio, sendo também calculado o intervalo de confiança.

No que diz respeito à ocorrência do desfecho-composto ecocardiográfico, procedemos com a análise de regressão logística binomial do tipo “Backward Condicional” com a finalidade de determinarmos seus preditores independentes.

Quanto à comparação entre as prevalências das frequências médias das lesões de órgãos-alvo procedemos com análise por regressão linear com o intuito de detectarmos as variáveis que mais haviam contribuído para o aumento da frequência média das lesões de órgãos-alvo.

3.9) DESENHO DO ESTUDO (FLUXOGRAMA)



4. Resultados

4.1) População do estudo: características clínicas e epidemiológicas

No período compreendido entre 03 de Janeiro de 2012 e 30 de dezembro de 2014 foram incluídos 99 pacientes no estudo. Deste total, 49 pacientes são pertencentes ao grupo 01 (ITB normal) e 50 pacientes constituem o grupo 02 (ITB alterado). As características epidemiológicas de todos os pacientes e seus fatores de risco cardiovascular estão apresentadas na **tabela 8**. A maioria dos pacientes incluídos no estudo era do sexo feminino (61,6%), idosos (média de idade de $65,4 \pm 7$ anos), de baixa estatura (altura média de $1,56 \pm 0,08$ cm) e com sobrepeso (IMC médio de $29,5 \pm 5$). Foram observadas elevadas prevalências de tabagismo, dislipidemia e claudicação intermitente (respectivamente 54,5%; 82,3% e 47,1%).

A comparação das características clínicas e epidemiológicas entre os grupos 01 (ITB normal) e 02 (ITB alterado) estão demonstradas na **tabela 9**. Os níveis de pressão arterial sistólica (PAS) ($170,3 \pm 26$ vs. $153,4 \pm 18$ mmHg) e a prevalência de claudicação intermitente (55,1% vs. 27,7%) foram significativamente maiores no grupo de pacientes com valores de ITB alterados.

Tabela 8 – Dados epidemiológicos, antecedentes cardiovasculares e medicações em uso pelo total de pacientes (n = 99) incluídos no estudo

Variável	Valor (n = 99)
Idade (anos)	65,39 ± 7,12
Peso (kg)	72,03 ± 13,58
Altura (m)	1,56 ± 0,08
IMC	29,53 ± 5,05
PAS	162,58 ± 24,32
Sexo e raça	Prevalência
Sexo feminino	61,6%
Caucasiano	44,4%
Negro	19,2%
Mestiço	36,4%
Antecedentes	Prevalência
RM prévia	28,1 %
AVC prévio	11,5 %
IAM prévio	20,8 %
Neuropatia periférica	33,7 %
Dislipidemia	82,3 %
Tabagismo	54,5 %
Claudicação intermitente	41,7 %
Tempo de DM (em anos)	10,06 ± 8,07
Tempo de HAS (em anos)	14,83 ± 9,49
Medicações	(%) de uso
BRAs	61,1 %
IECAs	28,4 %
AAS	72,6 %
Estatinas	65,3 %
Betabloqueadores	56,8 %
Biguanidas	73,7 %
Sulfoniuréias	42,6 %
Insulina	16,5 %

FONTE: Ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Hospital Universitário Walter Cantídio, Jan 2012 – Dez 2014

Abreviaturas: IMC, Índice de massa corporal; DM: Diabetes mellitus; HAS, Hipertensão arterial sistêmica; PAS, Pressão arterial sistólica; RM, Revascularização do miocárdio; AVC, Acidente vascular cerebral; IAM: Infarto agudo do miocárdio; BRAs, Bloqueadores do receptor da angiotensina II; IECAs, Inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Tabela 9 - Dados epidemiológicos, antecedentes cardiovasculares e medicações em uso pelo total de pacientes do estudo baseado nos valores do ITB

Variável	ITB normal (n = 49)	ITB alterado (n = 50)	Valor de p
Idade (anos)	64,28 ± 7,40	66,53 ± 6,71	0,116
Peso (kg)	71,91 ± 11,09	72,14 ± 15,72	0,936
Altura (m)	1,56 ± 0,08	1,56 ± 0,08	0,635
IMC	29,51 ± 4,10	29,57 ± 5,88	0,958
PAS	153,36 ± 18,26	170,30 ± 26,20	0,002
Sexo e raça			
Sexo feminino	68,0%	55,1%	0,187
Caucasiano	47%	42%	0,885
Negro	18,3%	20%	
Mestiço	34,7%	38%	
Antecedentes			
RM prévia	29,8%	26,5%	0,723
AVC prévio	8,7%	14,5%	0,415
IAM prévio	14,9%	28,5%	0,160
Neuropatia periférica	31,1%	36,2%	0,608
Dislipidemia	78,7%	85,7%	0,320
Tabagismo	50,0%	59,2%	0,359
Claudicação intermitente	27,7%	55,1%	0,006
Tempo de DM (em anos)	9,39 ± 9,36	10,74 ± 6,61	0,416
Tempo de HAS (em anos)	13,71 ± 10,35	15,97 ± 8,51	0,242
Medicações			
BRAs	50,0%	71,4%	0,032
IECAs	34,8%	22,4%	0,183
AAS	73,3%	72,0%	0,850
Estatinas	63,0%	67,3%	0,660
Betabloqueadores	63,0%	51,0%	0,237
Biguanidas	76,1%	71,4%	0,606
Sulfoniuréias	39,1%	45,8%	0,511
Insulina	12,5%	20,4%	0,294

FONTE: Ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Hospital Universitário Walter Cantídio, Jan 2012 – Dez 2014

Abreviaturas: ITB, índice tornozelo-braço; IMC, Índice de massa corporal; DM: Diabetes mellitus; HAS, Hipertensão arterial sistêmica; PAS, Pressão arterial sistólica; RM, Revascularização do miocárdio; AVC, Acidente vascular cerebral; IAM: Infarto agudo do miocárdio; BRAs, Bloqueadores do receptor da angiotensina II; IECAs, Inibidores da enzima conversora da angiotensina.

4.2. Dados derivados do estudo ecodopplercardiográfico

Os dados derivados dos estudos ecodopplercardiográficos dos pacientes estão expressos nas **tabelas 10 e 11**. Observou-se uma maior prevalência de aumento do átrio esquerdo (46,0 % vs. 26,5 %), de hipertrofia do ventrículo esquerdo (56,0 % vs. 26,5 %), de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (12,0 % vs. 2,0 %) e de anormalidades da cinética regional (16,0 % vs. 0,0 %) entre os pacientes do grupo 2 (ITB alterado). O valor médio da massa do ventrículo esquerdo também foi significativamente mais alto no grupo 2 ($178,56 \pm 58 \text{ g/m}^2$ vs. $149,82 \pm 46 \text{ g/m}^2$), assim como a espessura média da parede posterior do ventrículo esquerdo ($1,00 \pm 0,18$ vs. $0,93 \pm 0,14$).

O número médio de lesões ecocardiográficas com relevância para a prática clínica (variáveis do desfecho composto), foi significativamente maior nos pacientes do grupo 2 ($1,88 \pm 1,5$ vs. $0,98 \pm 1,1$), demonstrando a maior prevalência de lesões ecocardiográficas clinicamente relevantes entre os pacientes com ITB alterado.

Além disso, o percentual de pacientes que apresentaram o desfecho-composto ecocardiográfico foi significativamente mais expressivo no grupo com valores de ITB alterado (84% vs. 59,2%)

Tabela 10 - Dados categóricos derivados do ecodopplercardiograma bidimensional incluídos no desfecho composto ecocardiográfico

Variável	ITB normal (n=49)	ITB alterado (n=50)	Valor de p
Aumento do átrio esquerdo [†]	26,5 %	46,0 %	0,044
Aumento do ventrículo esquerdo [†]	20,4%	22,4%	0,806
Hipertrofia do ventrículo esquerdo	26,5 %	56,0 %	0,003
FEVE < 45%	2,0 %	12,0 %	0,053
Disfunção diastólica do VE > 2	4,1 %	4,0 %	0,984
Anormalidades da cinética regional.	0,0 %	16,0 %	0,003
Lesão valvar > leve ^{††}	4,1 %	6,0 %	0,663
Calcificação mitroaórtica	14,3 %	30,0 %	0,060
Desfecho composto	59,2%	84,0 %	0,006
Média de achados	0,98 ± 1,11	1,88± 1,47	0,001

Abreviaturas: ITB, índice tornozelo-braço; VE, ventrículo esquerdo; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo. [†]Os diâmetros do átrio esquerdo e do ventrículo esquerdo foram corrigidos pela área de superfície corporal antes da categorização. ^{††}O termo lesão valvar se refere às lesões nas válvulas mitral e aórtica com repercussão hemodinâmica.

Tabela 11 - Variáveis contínuas obtidas do estudo ecodopplercardiográfico.

Variável	ITB normal (n=49)	ITB alterado (n=50)	Valor de p
Diâmetro do AE/ASC (mm/m ²)	21,14 ± 3,30	21,19 ± 2,54	0,923
Vol. AE/ASC (ml/m ²)	35,51 ± 10,31 (n=13)	38,61 ± 10,79 (n=19)	0,423
Diâmetro do VE/ASC (mm/m ²)	27,79 ± 4,43	28,41 ± 4,11	0,474
VDF VE (ml)	98,81 ± 31,36	110,86 ± 34,35	0,072
VDF VE/ASC (ml/m ²)	59,60 ± 17,23	65,01 ± 19,18	0,146
Septo (cm)	0,97 ± 0,22	1,03 ± 0,22	0,151
Parede posterior (cm)	0,93 ± 0,14	1,00 ± 0,18	0,041
Espessura relativa da parede	0,41 ± 0,09	0,42 ± 0,10	0,654
Massa do VE (g)	149,82 ± 45,91	178,56 ± 58,21	0,008
Massa do VE/ASC (g/m ²)	97,94 ± 30,81	110,08 ± 30,86	0,054
FEVE (%)	0,66 ± 0,01	0,62 ± 0,14	0,148
Diâmetro da aorta (cm)	2,94 ± 0,50	2,92 ± 0,45	0,893

Abreviaturas: ITB, índice tornozelo-braço; AE, átrio esquerdo; ASC, área de superfície corporal; VE, ventrículo esquerdo; VDF, volume diastólico final do ventrículo esquerdo; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

4.3) Variáveis obtidas do estudo das artérias carótidas comuns e internas.

4.3.1) Da presença e quantificação das placas

As variáveis obtidas dos estudos ultrassonográficos das artérias carótidas comuns e internas dos pacientes dos grupos 1 (ITB normal) e do grupo 2 (ITB alterado) estão expressas nas **tabelas 12 e 13**. Ressaltamos que nestas tabelas é analisado o total do número de artérias carótidas comuns e internas e não o de pacientes.

A análise estatística dos dados da **tabela 12** revela uma maior frequência de placas ateroscleróticas de qualquer tamanho nas artérias carótidas comuns (excluindo-se sua bifurcação) dos pacientes com valores de ITB alterados (69,6% vs. 30,4%). O mesmo ocorre com a frequência de placas de qualquer tamanho no segmento conjunto que envolve a bifurcação da artéria carótida comum e a artéria carótida interna (58,6% vs. 41,4%).

Tabela 12 – Frequência de placas ateroscleróticas nas artérias carótidas comuns e internas e valores da espessura médio-intimal das artérias carótidas comuns.

Segmento arterial	ITB normal (n=100)³	ITB alterado (n=94)³	Valor de p
Artéria carótida comum ¹	30,4%	69,6%	<0,001
Artéria carótida interna ²	41,4%	58,6%	0,001
Aumento da EMI	77,0%	74,6%	0,739
Valor médio da EMI	0,83 ± 0,18 (n = 68) ⁴	0,86 ± 0,17 (n = 74) ⁴	0,315

Abreviações: ITB, índice tornozelo-braço; EMI, espessura médio-intimal. 1: Placas contidas na artéria carótida comum, exceto bifurcação. 2: Placas contidas na artéria carótida interna e na bifurcação da artéria carótida comum. 3: O valor de n = número de artérias analisadas. 4: n = número de pacientes com possibilidade de medida da espessura médio-intimal (ausência de placas no segmento distal das artérias carótidas comuns).

Os dados apresentados na **tabela 13** revelam uma maior prevalência de lesões obstrutivas (placas ateroscleróticas) comprometendo 50% ou mais do diâmetro do das artérias carótidas internas entre os pacientes com valores de ITB alterado (13,7% vs. 3,2 %).

Tabela 13 – Frequência das lesões em artérias carótidas comuns e internas, classificadas por seus respectivos graus de estenose.

Grau de estenose	ITB normal (n=100)	ITB alterado (n = 94)	Valor de p
ACC > 50% da área transversa	0,0 %	3,9 %	0,122
Obst. da ACI > 50% diâmetro	3,2 %	13,7%	0,009
Obstrução da ACI \geq 70% diâmetro	1,1 %	5,9%	0,069

FONTE: Ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Hospital Universitário Walter Cantídio, Jan 2012 – Dez 2014.

Abreviaturas: ITB, índice tornozelo-braço; ACC, artéria carótida comum; ACI, artéria carótida interna

O total de pacientes com a presença de ao menos uma carótida interna com obstrução superior a 50% do seu diâmetro foi significativamente maior no grupo ITB alterado (26,5% versus 6.3%; $p = 0,007$). Este dado será utilizado para o cálculo da frequência média de lesões de órgãos-alvo dos grupos 1 e 2.

4.3.2) Espessura médio-intimal

Os dados expressos na **tabela 12** mostram não haver diferença significativa entre as médias da espessura médio-intimal de ambos os grupos de pacientes.

4.4) Avaliação da função renal e dos níveis de albuminúria

Os dados derivados da avaliação da função renal e dos níveis de albumina na urina de 24h dos grupos 1 (ITB normal) e 2 (ITB alterado) estão dispostos na **tabela 14**.

Observamos uma maior média dos níveis plasmáticos de creatinina nos pacientes do grupo ITB alterado ($1,05 \pm 0,42$ vs. $0,84 \pm 0,25$) e uma conseqüente menor média da taxa de filtração glomerular ($71,50 \pm 22,19$ vs. $87,92 \pm 28,70$).

A distribuição qui-quadrado (χ^2) mostra uma maior prevalência tanto de microalbuminúria quanto de albuminúria franca no grupo de pacientes com valores alterados de ITB.

Tabela 14 - Dados quantitativos e qualitativos relativos à função renal e albuminúria

Parâmetro Variáveis	ITB normal (n=47)	ITB alterado (n=48)	Valor de p
Creatinina média (mg/ml)	0,84 ± 0,25	1,05 ± 0,42	0,004
TFG (ml/min/1,73m ²)	87,92 ± 28,70	71,50 ± 22,19	0,002
Albuminúria média	164,20 ± 548,78	436,48 ± 1018,61	0,111
TFG < 60 ml/min/1,73 m ²	12,8%	33,3%	0,018

Distribuição χ^2 para albuminúria (RV = 12,04; p= 0,003)

Sem albuminúria	47,8%	17,0%	0,003
Com microalbuminúria	41,3%	53,2%	
Albuminúria 24h > 300mg	10,9%	29,8%	

Abreviaturas: ITB, índice tornozelo-braço; TFG, Taxa de filtração glomerular; RV, razão de verossimilhança

4.5) Avaliação de fundo de olho por retinografia

Os dados derivados da avaliação de fundo de olho por retinografia dos pacientes dos grupos 1 (ITB alterado) e 2 (ITB normal) estão expressos nas **tabelas 15 e 16**.

Não se observou diferença significativa entre os grupos quanto à prevalência de retinopatia hipertensiva (classificação de Keith-Wagener-Barker) ou diabética (classificação ETDRS). No entanto, quando comparamos as prevalências de alterações ateroscleróticas por meio do componente “A” da classificação de Jerome Gans, parece haver uma tendência (ainda que o valor de p = 0,09 seja não significativo) de maior prevalência de aterosclerose retiniana no grupo 1 (43,5 %) em relação ao grupo 2 (25%).

Tabela 15 - Frequência de retinopatia diabética, hipertensiva e de alterações ateroscleróticas pelos critérios de Jerome Gans.

Achado oftalmológico	ITB normal (n=49)	ITB alterado (n= 50)	Valor de p
Sem retinopatia	73,9%	66,7%	0,436
Retinopatia hipertensiva*	23,9%	27,5%	0,691
Retinopatia diabética [†]	6,5%	15,7%	0,155
Catarata	32,6%	43,1%	0,286
Neuropatia ótica	6,5%	9,8%	0,718
Jerome Gans* A0	72,7 %	56,5%	0,091
Jerome Gans > A0	27,3%	43,5%	0,091

Abreviatura: ITB, índice tornozelo-braço. * As classificações empregadas para o diagnóstico de retinopatia hipertensiva foram a de Keith-Wagener-Barker e de Jerome Gans. † A classificação empregada para o diagnóstico de a retinopatia diabética foi a do Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).

A **tabela 16** expressa a distribuição qui-quadrado das alterações retinianas segundo a classificação de Jerome Gans.

Tabela 16 - Distribuição Qui-quadrado das alterações retinianas segundo a classificação de Jerome Gans.

Classificação de Jerome Gans	ITB normal (n=49)	ITB alterado (n= 50)	Valor de p
Gans A0	72,7%	56,5%	0,181
Gans A1	20,5%	33,3%	
Gans A2	6,8%	11,1%	
Gans A3	0%	0%	

Abreviatura: ITB, índice tornozelo-braço

4.6) Dados relacionados à frequência de lesões subclínicas em órgãos-alvo

A **tabela 17** expressa as percentagens cumulativas, as médias e a frequência média de lesões em órgãos-alvo dos grupos 1 (ITB normal) e 2 (ITB alterado). Relembrando, a ocorrência destas lesões foi definida arbitrariamente (ver métodos) pela presença ou não dos seguintes achados: hipertrofia do ventrículo esquerdo; estenose de artéria carótida interna > 50% do seu diâmetro; taxa de filtração glomerular < 60 ml/min/1,73 m²; e a presença de alterações ateroscleróticas na retina (para tanto utilizamos como parâmetro o componente “A” da classificação de Jerome Gans). A presença ou não de cada um destes quatro achados resultou numa frequência de lesões por paciente que variou de 0 a 100%, sendo zero a ausência de lesões e 100% a presença concomitante das quatro lesões. A contribuição de cada um destes achados foi idêntica para o cálculo desta frequência.

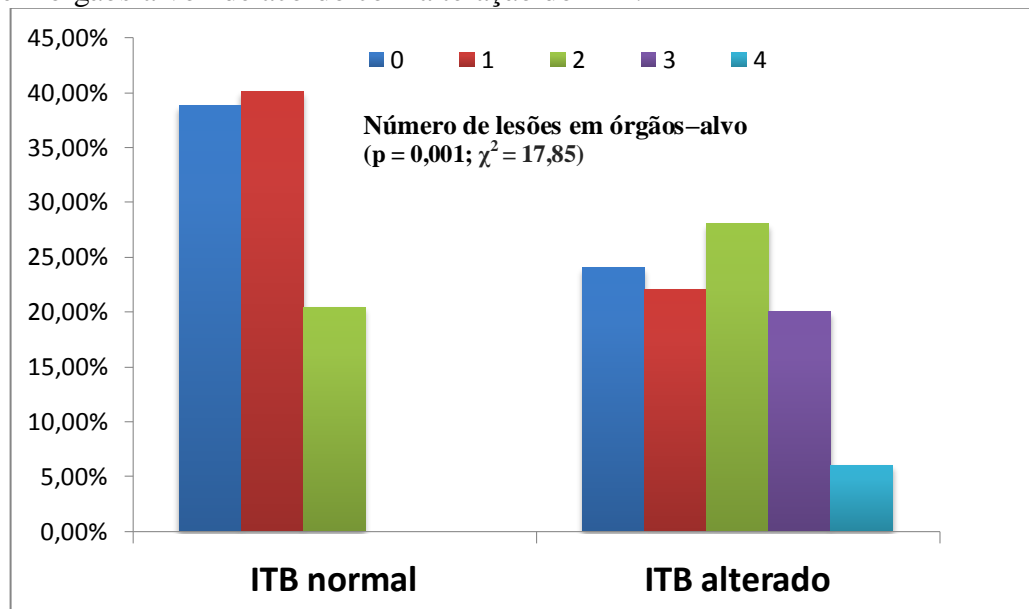
Tabela 17 – Número cumulativo, média e frequência (média) de lesões em órgãos-alvo*

Parâmetro	ITB normal (n= 49)	ITB alterado (n=50)	Valor de p
Número de lesões			
0 lesões	38,8%	24%	0,113
1 ou mais lesões	61,2%	76%	0,113
2 ou mais lesões	20,4%	54%	<0,001
3 ou mais lesões	0%	26%	<0,001
4 lesões	0%	6%	0,082
Número médio de lesões*	0,71 ± 0,70	2,37 ± 1,16	< 0,001
Frequência (média) de lesões	0,19 ± 0,19	0,36 ± 0,31	0,001

Abreviatura: ITB, índice tornozelo-braço. *Os critérios utilizados como lesões em órgãos-alvo foram: presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo; estenose de artéria carótida interna > 50% do seu diâmetro; taxa de filtração glomerular < 60 ml/min/1,73 m² e a presença alterações ateroscleróticas na retina (para tanto utilizamos como parâmetro a classificação de Jerome Gans)..

A **figura 4** expressa o gráfico da distribuição qui-quadrado do número de lesões subclínicas de órgãos-alvo (o qual variou de 0 a 4) entre os pacientes dos grupos ITB normal e ITB alterado. Nesta distribuição, fica evidente o maior número de lesões de órgão-alvo no grupo com valores de ITB alterados (p = 0,001)

Figura 4 – Gráfico da distribuição qui-quadrado (χ^2) do número de lesões subclínicas em órgãos-alvo* de acordo com alteração do ITB.



Abreviatura: ITB, índice tornozelo-braço. *Os critérios utilizados para definição de lesões em órgãos-alvo foram: presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo, de estenose de artéria carótida interna > 50% do seu diâmetro; taxa de filtração glomerular < 60 ml/min/1,73 m² e a presença alterações ateroscleróticas na retina (para tanto utilizamos como parâmetro a o componente “A” da classificação de Jerome Gans).

4.7) Análise multivariada: desfecho-composto ecodopplercardiográfico, hipertrofia do ventrículo esquerdo e frequência de lesões em órgãos-alvo

Seguem os resultados encontrados - derivados da utilização de técnicas de regressão – entre a correlação do ITB alterado versus o desfecho composto ecocardiográfico, a presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo e a frequência média de lesões de órgãos-alvo.

4.7.1) Desfecho composto ecocardiográfico

Na análise univariada, dentre todas as variáveis estudadas, as únicas que se correlacionaram com a ocorrência do desfecho composto ecocardiográfico foram: a idade, a PAS, a presença de ITB alterado e a presença de uma TFG < 60 ml/min/1,73m².

A **tabela 18** demonstra que entre os 71 pacientes com desfecho composto ecocardiográfico, 42 deles (59,2%) tinham valores de ITB alterados ($\chi^2 = 7,51$; OR = 3,62; IC = 1,41 – 9,33 e p = 0,006).

Tabela 18 – Percentual de pacientes com desfecho-composto por grupo (Análise univariada: ($\chi^2 = 7,51$; OR = 3,62; IC = 1,41 – 9,33 e p = 0,006)

ITB	ECO (+) (n = 71)	ECO (-) (n = 28)
ITB normal (n = 49)	29 (40,8%)	20 (71,4%)
ITB alterado (n = 50)	42 (59,2%)	8 (28,6%)

Abreviaturas: ITB, Índice tornozelo-braço; ECO: desfecho composto ecodopplercardiográfico presente (+) ou ausente (-).

Após análise multivariada por regressão logística binária (**tabela 19**) do tipo “Backward Condicional” apenas duas variáveis conseguiram predizer de forma independente a ocorrência do desfecho composto ecocardiográfico: a presença do ITB alterado (OR = 3,43; IC 95% = 1,07 - 11,0; p = 0,04) e a idade (OR = 1,11; IC 95% = 1,02 - 1,22; p = 0,02).

Tabela 19 - Variáveis e suas razões de chances não ajustadas (análise univariada) e ajustadas (análise multivariada) para a ocorrência do desfecho-composto ecocardiográfico.

Variáveis	Univariada		Multivariada (R = 0,374)			
	OR (IC)	Valor de p	B	EP	OR (CI)	Valor de p
Idade	1,15 (1,06 – 1,24)	0,001	0,14	0,05	1,11 (1,02 – 1,22)	0,02
PAS	1,04 (1,01 – 1,07)	0,004	0,04	0,02	1,03 (0,99 - 1,06)	0,06
TFG < 60 ml/min/1,73m ²	5,21 (1,13 – 24,10)	0,035	1,65	0,88	2,06 (0,36 – 11,7)	0,41
ITB alterado	3,417 (1,33 – 8,80)	0,008	1,29	0,60	3,43 (1,07 – 11,0)	0,04
Constante matemática			4,08	11,7		

Abreviaturas: OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança; B, coeficiente de regressão; EP, erro padrão; PAS, pressão arterial sistólica; TGF, taxa de filtração glomerular (ml/min/1,73m²)

4.7.2) Hipertrofia do ventrículo esquerdo.

As variáveis associadas por análise univariada com a presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo, suas respectivas razões de chances e níveis de significância, estão expressas na **tabela 20**.

Tabela 20 – Variáveis que se correlacionaram com a presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo durante a análise univariada.

Variáveis	Valor de p	OR	IC	R ² (Cox & Snell)
TFG < 60 ml/min/1,73m ²	0,04	2,77	1,04 - 7,37	0,041
ITB anormal	0,003	3,8	1,63-8,86	0,097
PAS	0,079	1,018	0,99-1,04	0,041
Idade	0,01	1,08	1,02-1,15	0,07
Tempo de HAS	0,025	0,948	0,90-0,99	0,055
RM prévia	0,043	2,56	1,03-6,37	0,043
IMC	0,06	0,92	0,84 - 1,01	0,037
Album. 24h > 30 mg	0,003	5,11	1,73-15,06	0,107

Abreviaturas: OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confiança; TGF: Taxa de filtração glomerular; ITB: índice tornozelo-braço; PAS, Pressão arterial sistólica; HAS; Hipertensão arterial sistêmica; RM: Revascularização do miocárdio; IMC: Índice de massa corporal; Album, Albuminúria.

A análise de regressão logística binomial do tipo “Backward Condicional” evidenciou que dentre todas as variáveis, o ITB foi a única capaz de prever de forma independente a

ocorrência de hipertrofia do ventrículo esquerdo (OR = 4,35; IC = 1,42 – 13,52, p= 0,011 com $R^2 = 0,219$).

4.7.3) Frequência média de lesões em órgãos-alvo

No que diz respeito à frequência média das lesões em órgãos-alvo, após análise por regressão linear simples (**tabela 21**), constatamos que as únicas variáveis que se correlacionaram diretamente com o seu aumento foram a presença do ITB alterado, a idade, a ocorrência de IAM prévio, a PAS, a ocorrência de albuminúria e o uso de insulina.

Tabela 21 – Variáveis relacionadas à frequência de lesões em órgãos-alvo e seus coeficientes de regressão linear simples.

Regressão linear simples				
Variáveis	B (IC)	valor de p	R	R²
ITB anormal	19,76 (9,45–30,06)	< 0,001	0,360	0,130
Idade	1,21 (0,47 - 1,95)	0,002	0,314	0,98
IAM prévio	23,76 (10,69-36,82)	<0,001	0,349	0,122
PAS	0,28 (0,03 -0,53)	0,005	0,25	0,062
Album. 24h > 30 mg	18,74 (6,88 –30,60)	0,002	0,313	0,098
Uso de insulina	25,58 (11,30-39,84)	0,001	0,343	0,118

FONTE: Ambulatório de Hipertensão do Serviço de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Hospital Universitário Walter Cantídio, Jan 2012 – Dez 2014.

Abreviaturas: B, Coeficiente de regressão linear simples; IC, Intervalo de confiança; R, coeficiente de correlação; ITB, índice tornozelo-braço; IAM, Infarto agudo do miocárdio; PAS, Pressão arterial sistólica; Album., Albuminúria

Após a análise por regressão linear múltipla, do tipo “Condiciona Stepwise” (**tabela 22**), apenas o ITB alterado, a ocorrência de IAM prévio e a PAS persistiram no modelo como variáveis preditoras da frequência média de lesões subclínicas de órgãos-alvo ($R = 0,536$; $R^2 =$

0,287; $p < 0,001$). O ITB apresentou coeficiente B (IC) = 13,22 (1,81 - 24,63) com valor de $p = 0,024$.

Tabela 22 – Variáveis relacionadas à frequência de lesões em órgãos-alvo e seus respectivos coeficientes B, após análise por regressão linear múltipla.

Regressão linear múltipla

($R = 0,536$; $R^2 = 0,287$; $p < 0,001$)

Variáveis	EP	B (IC)	Valor de p
ITB	5,72	13,22 (1,81 - 24,63)	0,024
Idade	0,40	1,09 (0,29 - 1,88)	0,008
IAM prévio	6,64	21,39 (8,14 - 34,63)	0,002
PAS			0,541
Albuminúria de 24 h > 30 mg			0,378
Uso de insulina			0,165

Abreviaturas: R, coeficiente de correlação; EP, Erro-padrão; B, Coeficiente de regressão linear; IC, Intervalo-de-confiança; ITB, Índice tornozelo-braço; IAM, Infarto agudo do miocárdio; PAS: Pressão arterial sistólica

Este estudo é pioneiro em nosso meio ao estabelecer as correlações entre os valores do ITB e os achados morfofuncionais cardíacos, carotídeos, retinianos e renais em pacientes hipertensos diabéticos.

Assim, os principais resultados do estudo demonstram que pacientes hipertensos diabéticos que apresentam alteração do índice tornozelo-braço - tanto para valores menores que 0,9 quanto para aqueles acima de 1,4 - têm maior frequência de importantes alterações de órgãos-alvo, sobretudo de estrutura cardíaca.

A partir destes achados, o ITB, um método não invasivo e que pode ser realizado à beira do leito, poderia ser utilizado como um preditor de lesões cardíacas, renais e vasculares em pacientes hipertensos diabéticos.

Apresentaremos a discussão por tópicos de acordo com os principais achados comparativos nos dois grupos (ITB normal e ITB alterado) dos exames de ecodopplercardiografia, ultrassonografia carotídea, retinografia, TFG e microalbuminúria de 24h.

5.1) Comparação das prevalências das alterações ecodopplercardiográficas entre os grupos ITB normal e ITB alterado.

Como observamos na descrição dos resultados (tabela 10) evidencia-se uma maior prevalência do aumento do diâmetro do átrio esquerdo, de hipertrofia do ventrículo esquerdo, de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e de anormalidades da sua cinética regional entre os pacientes do grupo ITB alterado. A presença de calcificação ou esclerose mitroaórtica também foi mais frequente neste grupo, ainda que de forma limítrofe. Estas diferenças, em conjunto, garantiram uma maior prevalência do desfecho-composto ecodopplercardiográfico entre os pacientes do grupo ITB alterado.

5.1.1) Do aumento do átrio esquerdo

Embora não haja uma diferença significativa entre as médias dos valores dos diâmetros do átrio esquerdo (corrigidos pela ASC) entre os grupos ITB normal e ITB alterado, observa-se uma diferença significativa entre as prevalências de aumento do diâmetro desta câmara entre os dois grupos, isto é, há mais pacientes com aumento de diâmetro de átrio esquerdo entre os pacientes do grupo ITB alterado que naqueles do grupo ITB normal. Uma interpretação plausível para tal fato é a de que o aumento individual do diâmetro dos átrios no grupo ITB alterado talvez seja em média pequeno, acometendo, porém, uma proporção expressiva da amostra.

É possível que esta diferença na prevalência de aumento do átrio esquerdo entre os dois grupos esteja relacionada aos níveis de PAS mais elevados no grupo ITB alterado, que resultariam em maior sobrecarga atrial. No entanto, o fato de não haver diferença em relação à função diastólica nos dois grupos enfraquece o impacto da maior elevação da PAS sobre este achado.

De qualquer forma, a maior frequência de crescimento atrial esquerdo no grupo ITB alterado pode estar implicada, ao menos parcialmente, entre as causas da maior incidência de acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) observada em pacientes com ITB alterado. (17, 24, 49) É bem reconhecido que pacientes com aumento do átrio esquerdo, sobretudo idosos e hipertensos, têm maior chance de apresentar arritmias atriais, especialmente a fibrilação atrial. (99) Por sua vez, a fibrilação atrial é uma das principais causas de AVC isquêmico. Ainda que não tenhamos constatado este tipo de arritmia em nossos pacientes, as precoces alterações do tamanho do átrio esquerdo observadas poderiam justificar o desenvolvimento futuro das mesmas. Assim sendo, um paciente do grupo ITB alterado teria uma maior probabilidade individual de desenvolver fibrilação atrial que um indivíduo do grupo ITB normal.

Além disso, a identificação de alteração do ITB, em pacientes com hipertensão arterial e diabetes, aumentaria a probabilidade de ocorrência de um fenômeno cardioembólico na eventualidade de estes pacientes apresentarem fibrilação atrial. Este fato pode ser justificado pelo cálculo do escore CHADS VASC 2 de risco para eventos tromboembólicos em portadores de fibrilação atrial não valvar. Dentre suas variáveis, este escore inclui a presença de cardiopatia, hipertensão, diabetes, idade mais avançada e a presença de doença vascular associada, sendo maior o risco de eventos quanto maior o escore. (132) A detecção de DAOP pelo ITB alterado, por sua vez, resultaria no incremento do valor do escore em mais um ponto, o que poderia significar a mudança de risco intermediário para risco alto, aumentando consequentemente a chance de um fenômeno tromboembólico em um paciente com hipertensão e diabetes.

5.1.2) Da hipertrofia do ventricular esquerda.

No que diz respeito à hipertrofia do ventrículo esquerdo, raros relatos na literatura científica a correlacionam com a presença de valores de ITB alterados. Um estudo nacional, envolvendo 40 pacientes (todos hipertensos, mas não necessariamente diabéticos) observou uma prevalência maior de hipertrofia do ventrículo esquerdo entre os pacientes com valores de ITB alterados (35,3% versus 4%), além de aumento do índice de massa do ventrículo esquerdo neste grupo de pacientes ($150,29 \pm 34,34$ versus $111,18 \pm 34,4$ g/m²). (133) Contudo, diferentemente do nosso, este estudo não conseguiu discriminar o ITB como variável independente para a ocorrência de hipertrofia do ventrículo esquerdo. Esta diferença provavelmente se deve ao fato de que incluímos em nosso estudo um maior número de pacientes com valores de ITB alterados (50 indivíduos versus 7 no outro estudo), aumentando assim o poder estatístico para a análise por regressão logística.

Outras publicações, envolvendo um número maior de indivíduos, não encontraram uma maior prevalência de hipertrofia do ventrículo esquerdo no grupo de pacientes com valores de ITB alterados. (105, 107) Estes estudos, de forma diferente do nosso, incluíram pacientes não necessariamente hipertensos ou diabéticos. Além disso, a seleção de pacientes para realização do ITB nestes dois estudos baseou-se na presença de queixas e/ou sinais sugestivos de DAOP, não sendo feita de forma aleatória como no nosso. Ademais, o critério utilizado para definição do ITB alterado restringiu-se, nestas publicações, a um valor inferior a 0,9.

Alguns fatores poderiam justificar as diferenças encontradas entre os nossos resultados e os dos principais estudos que avaliaram a presença de HVE em pacientes com ITB alterado.

O primeiro deles, a ser considerado, está relacionado com as características únicas de seleção por parte do nosso estudo que ao incluir pacientes necessariamente hipertensos e diabéticos, sintomáticos ou não, fez com que nossa população tivesse características distintas das dos demais estudos.

Outro aspecto importante foi a constatação de maiores níveis de pressão arterial sistólica observados entre os pacientes do grupo com ITB alterado, o que teria evidente impacto para o desenvolvimento de hipertrofia do ventrículo esquerdo neste grupo de pacientes. No entanto, este não pode ser visto como fator primordial a ser considerado. De fato, após análise multivariada por regressão logística binomial do tipo “Backward Condicional” - contendo todas as variáveis relacionadas à presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo - demonstramos que o ITB foi a única destas variáveis capaz de prever, de forma independente, a ocorrência desta alteração morfológica (OR = 4,35; IC = 1,42 – 13,52; p = 0,011 com $R^2 = 0,219$).

Assim sendo, os valores distintos de PAS *per se*, não seriam suficientes para justificar a discrepância observada entre as prevalências de hipertrofia do ventrículo esquerdo nos grupos com valores distintos de ITB.

Um interessante estudo publicado em 2014, envolvendo um total de 1.146 pacientes poderia ajudar a elucidar esta questão (134). Este estudo estabeleceu uma correlação entre a presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo e um escore-composto derivado de alguns dos parâmetros fisiológicos obtidos por meio de um aparelho automático de aferição do ITB. (134) As variáveis utilizadas na confecção deste escore-composto foram três: 1) o ITB (índice tornozelo-braço); 2) o TPEB/TE (uma fração matemática definida pela razão entre o tempo de pré-ejeção braquial e o tempo de ejeção ventricular esquerdo) e 3) a VOPtb (velocidade de onda de pulso tornozelo-braquial). Estas variáveis, por sua vez, se correlacionariam respectivamente com a presença de doença vascular periférica (ITB), com a função sistólica do ventrículo esquerdo (TPEB/TE) e com a presença de rigidez arterial (VOPtb).

Assim, um escore-composto, constituído por estas três variáveis, e denominado pelos autores de “BAP score”, foi confeccionado com base num sistema de pontuação que atribuiu 01 ponto para a presença de cada um destes achados: 1) ITB $< 0,9$ ou $\geq 1,3$; 2) TPEB/TE $> 0,38$ e 3) VOPtb > 1670 cm/s. A partir do escore, os autores encontraram um aumento escalonado da presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo à medida que o “BAP score” variou de 0 a 3.

E de que forma, então, estas informações poderiam nos auxiliar a justificar o achado de um aumento significativo da prevalência de hipertrofia do ventrículo esquerdo entre os nossos pacientes com valores de ITB alterados? Com o intuito de respondermos este questionamento, tentemos, por analogia, avaliar como seria a provável relação entre os supostos “BAP scores” dos dois grupos de pacientes do nosso estudo, inserindo as variáveis daquele estudo em nosso contexto.

A primeira das variáveis a ser incluída na confecção do nosso “BAP score” seria justamente o próprio ITB (no nosso estudo, valores de ITB $< 0,9$ ou $\geq 1,4$) que, por definição, é obviamente mais prevalente no grupo com valores de ITB alterados. A segunda delas, o (TPEB/TE), ainda que não tenha sido contemplada em nossos dados, está intimamente relacionada à presença de disfunção ventricular esquerda sistólica, cuja prevalência foi maior no grupo com valores anormais de ITB.

A terceira e última variável - também não mensurada em nosso estudo - diz respeito à presença de rigidez arterial. Segundo Bortolotto (135), os dados de alguns estudos sugerem que, em diabéticos do tipo 2, o nível de função renal, antes mesmo da presença de insuficiência renal, é um importante fator para a ocorrência de uma maior rigidez arterial. Ainda de acordo com Bortolotto, isto também contribuiria para o desenvolvimento e progressão do envelhecimento vascular, bem como para a disseminação do processo aterosclerótico nos pacientes diabéticos. Os dados da tabela 14 tornam evidente o fato de que nossa população de pacientes com valores de ITB alterados possui uma maior prevalência de alterações da função renal. Desta forma, não seria insensato supormos que estes pacientes apresentariam também uma maior prevalência do aumento da rigidez arterial.

Em resumo, a nossa população de pacientes hipertensos diabéticos portadores de valores de ITB alterados teria também maiores prevalências de disfunção ventricular esquerda sistólica e de maior rigidez arterial. Isto lhe garantiria um “BAP score” médio maior que o da população com valores normais de ITB, o que, em tese, justificaria a maior prevalência observada de hipertrofia do ventrículo esquerdo. A maior rigidez arterial possivelmente presente nesta população implicaria em maior estresse sistólico ao ventrículo esquerdo, estimulando o desenvolvimento de hipertrofia.

5.1.3) Anormalidades da cinética regional, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e calcificação/esclerose mitroaórtica.

As presenças de um maior número de anormalidades da cinética regional e de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, no grupo ITB alterado, podem estar relacionadas à maior prevalência de doença coronária nesta população. Tal afirmação, ao menos em parte, é corroborada pelo fato de que embora a taxa de revascularização do miocárdio não tenha divergido entre os grupos, houve uma maior prevalência de pacientes infartados – ainda que não significativa – no grupo de pacientes com valores de ITB anormais.

Ainda apoiando esta hipótese está a constatação de uma maior prevalência - ainda que limítrofe ($p = 0,06$) - de esclerose valvar e/ou calcificação mitroaórtica no grupo ITB alterado.

De fato, inúmeros estudos correlacionaram a presença de calcificação/esclerose na válvula aórtica e/ou no anel mitral à maior prevalência de doença coronariana. (74, 76-82) Isto provavelmente deriva do fato de que a esclerose valvar mitroaórtica compartilha dos mesmos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da aterosclerose nos leitos arteriais, sendo a expressão local do processo aterosclerótico ao nível valvar. (80) Um destes estudos, fazendo uso de um escore ecodopplercardiográfico semi-quantitativo para o grau de calcificação mitroaórtica, concluiu que esta variável se correlacionava bem com o escore de cálcio coronário(80). Outro estudo, desta vez italiano, avaliando um total de 1303 pacientes, concluiu que a presença de esclerose valvar mitroaórtica (com calcificação) detinha um valor prognóstico significativo para a predição de eventos cardíacos futuros em pacientes que haviam sido submetidos à ecocardiografia de estresse para investigarem a presença de isquemia miocárdica. (74) Mais dois estudos também revelaram uma associação importante entre a presença de calcificação valvar mitroaórtica e a detecção de isquemia miocárdica em testes provocativos associados a algum método de imagem. (77, 82)

Assim sendo, estas três variáveis (anormalidades da cinética regional, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e calcificação mitroaórtica) parecem orbitar em torno do espectro da doença coronariana. Este fato está em consonância com os grandes estudos populacionais que relacionaram a piora do prognóstico cardiovascular aos valores alterados do ITB. (17, 22, 49, 136, 137)

No que diz respeito especificamente à maior prevalência de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo nos pacientes com ITB alterado, este achado está em conformidade com a maioria dos estudos publicados na literatura médica. (105, 107) Neste sentido, um estudo que envolveu 175 pacientes idosos, dos quais 58% eram do sexo masculino, porém não necessariamente hipertensos ou diabéticos, sugeriu que o valor da fração de ejeção do ventrículo esquerdo acompanharia gradativamente o do ITB, aumentando à medida que os valores do ITB se elevassem. (108) Tal estudo – que fez uso de técnicas estatísticas de regressão linear – inferiu, inclusive, que os valores do ITB seriam influenciados pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo, independentemente da presença ou não de doença coronariana. Desta forma, ainda segundo seus autores, os valores da fração de ejeção do ventrículo esquerdo deveriam ser levados em conta quando da interpretação dos valores do ITB.

5.1.4) O desfecho-composto ecocardiográfico.

Diferentemente dos demais estudos que também compararam a prevalência de alterações ecocardiográficas relevantes para a prática clínica entre os pacientes com valores de ITB alterados ou não (105, 107), o nosso estudo não incluiu no desfecho-composto ecocardiográfico as variáveis relacionadas com a presença ou não de disfunção das valvas direitas, bem como aquelas variáveis que expressassem as alterações relevantes na

hemodinâmica da circulação pulmonar. Isto se deveu ao fato de não existirem dados fisiopatológicos consistentes na literatura que possam justificar qualquer relação de causa e efeito entre as variações dos valores do ITB e a presença ou não destas variáveis. Assim sendo, focamos nas lesões das câmaras esquerdas (incluindo porém as anormalidades da cinética ventricular direita), com relevância para a prática clínica e para o prognóstico cardiovascular, que de alguma forma guardem alguma correlação fisiopatológica (fatores de risco em comum) com a ocorrência de DAOP ou CAM.

Posto isto, constatamos que o nosso desfecho-composto é único na literatura, sendo ele mais prevalente no grupo ITB alterado.

Como vimos nos subitens anteriores desta sessão, as alterações nas variáveis incluídas no nosso desfecho-composto parecem guardar alguma correlação fisiopatológica com o aumento da prevalência de AVCs cardioembólicos (aumento atrial esquerdo), a presença de hipertrofia do ventrículo esquerdo e também com uma prevalência maior de doença coronária (anormalidades regionais, disfunção ventricular sistólica e calcificação/esclerose mitroaórtica) no grupo ITB alterado. Estas correlações estão perfeitamente de acordo com os grandes estudos populacionais que relacionaram valores alterados do ITB ao aumento das prevalências de AVC, infarto agudo do miocárdio e mortalidade cardiovascular em geral. (17, 22, 49, 136, 137)

Os dois principais trabalhos publicados sobre a prevalência de achados ecodopplercardiográficos anormais, relevantes para a prática clínica, em pacientes com valores de ITB alterados são de autoria do mesmo grupo de pesquisadores norte-americanos. (105, 107)

Os pacientes envolvidos nos dois estudos tinham características epidemiológicas bem distintas dos nossos. Eles não eram necessariamente diabéticos ou hipertensos e em nenhuma das duas publicações houve diferença significativa entre as prevalências de IRC dos grupos

ITB alterado e ITB normal. Também, diferentemente do nosso, ambos os estudos definiram valores de ITB alterados como aqueles exclusivamente inferiores a 0,9, e os pacientes realizaram a medida de ITB devido a presença de sintomas de insuficiência vascular periférica.

À semelhança do nosso estudo, estes trabalhos constataram uma maior prevalência do defecho-composto ecocardiográfico e de disfunção ventricular esquerda sistólica entre aqueles pacientes com valores de ITB alterados. Contudo, o defecho-composto ecocardiográfico empregado por eles foi distinto do nosso, envolvendo um maior número de variáveis, algumas das quais sem aparente correlação fisiopatológica com as possíveis variações dos valores do ITB.

Os resultados do nosso estudo, diferentemente dos demais, reforçam as indicações para a realização do estudo ecodopplercardiográfico - expressas nas Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (119) - em pacientes hipertensos diabéticos portadores de DAOP.

A nosso ver, entretanto, a realização de estudos prospectivos que avaliem se a realização do ecodopplercardiograma de rotina teria algum papel adicional para a identificação de alterações cardíacas em grupos de pacientes hipertensos diabéticos, portadores de DAOP assintomática, e sem qualquer outra indicação para realização do ecocardiograma, ainda se faz necessária.

5.2) Comparação das prevalências das alterações carotídeas nos grupos ITB normal e ITB alterado.

Observamos maior prevalência de placas ateroscleróticas de qualquer tamanho, tanto nas artérias carótidas comuns, como nas carótidas internas, nos pacientes hipertensos diabéticos com valores de ITB alterados. Neste sentido, uma subanálise do estudo ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study), constatou que indivíduos com valores de ITB inferiores a 0,9 tinham uma maior prevalência de ateromatose carotídea subclínica quando comparados aos indivíduos com valores de ITB considerados normais (superiores a 0,9). Tal achado pôde ser observado em pacientes de ambos os sexos, brancos ou negros, variando o risco relativo de 1,5 em mulheres brancas a 2,6 em homens afro-americanos. Neste estudo, os valores do ITB se correlacionaram inversamente com os valores obtidos para a espessura médio-intimal carotídea em ambos os sexos. (49)

Também evidenciamos uma maior prevalência de placas ateroscleróticas com repercussão hemodinâmica – ou seja, placas cujo grau de estenose é estimado em 50% ou mais do diâmetro da artéria carótida interna - situadas na região que envolve a bifurcação da artéria carótida comum, o bulbo carotídeo e o segmento proximal da artéria carótida interna. Corroborando o nosso achado, Pearson e colaboradores, em 2007, estudando uma população de 810 pacientes do sexo feminino (não necessariamente hipertensas e diabéticas) também constataram uma correlação significativa entre baixos valores de ITB ($ITB < 0,9$) e o aumento da prevalência de estenose carotídea moderada a importante. (138)

Um estudo nacional envolvendo 50 pacientes hipertensos, mas não necessariamente diabéticos, com idades entre 20 e 88 anos, constatou uma sensibilidade de 94,4% para detecção de obstruções da luz da artéria carótida interna ao correlacionar as alterações do Doppler de carótidas com os valores de ITB alterados ($< 0,9$ ou $> 1,1$). A especificidade do estudo, entretanto, foi de apenas 40,6%. (139)

Curiosamente, um estudo que envolveu 300 pacientes vítimas de AVC isquêmico – não necessariamente hipertensos ou diabéticos - com média de idade de 65 anos, concluiu, após análise por regressão logística, que valores de ITB inferiores a 0,9 não estão associados de forma independente com a presença de aterosclerose intracraniana, mas somente com a presença de aterosclerose extracraniana. Este estudo também constatou uma prevalência maior dos valores alterados do ITB (ITB $< 0,9$) entre os pacientes com aterosclerose extracraniana significativa, quando comparados àqueles com predomínio de aterosclerose intracraniana (47% versus 22%). (140) Uma hipótese plausível para tal achado seria a de que o ITB se correlacionaria melhor com a doença das grandes artérias, e não das médias ou pequenas artérias intracranianas.

A correlação entre os valores de ITB alterados e a maior frequência de doença carotídea com ou sem repercussão hemodinâmica, presente em nosso estudo, parece refletir, sobretudo, a disseminação da aterosclerose, uma doença sistêmica que ocorre em múltiplos leitos arteriais simultaneamente.

Apesar da maior prevalência de placas ateroscleróticas no grupo com valores de ITB alterados, a média dos valores da EMI não divergiu entre os dois grupos de pacientes estudados. Esta constatação provavelmente deriva do fato de que só foram realizadas aferições da EMI nas artérias carótidas comuns em cujo segmento distal não houvesse a presença de placas ateroscleróticas, achado bem mais frequente no grupo com valores de ITB alterados.

De fato, muito provavelmente por este motivo, os nossos dados contrastam com aqueles apresentados por trabalhos publicados recentemente, onde houve uma correlação significativa entre os valores de ITB e da EMI (137),(141),(49) Podemos observar também que nestes estudos, não há subanálises específicas para subgrupos de hipertensos diabéticos, nossa população alvo, e assim, torna-se difícil estabelecermos uma comparação mais direta entre estes resultados e os nossos.

Ainda neste sentido, um estudo nacional envolvendo 367 indivíduos não necessariamente hipertensos ou diabéticos, constatou uma correlação significativa entre valores de ITB inferiores a 0,9 e a presença de aumento da EMI(142). Apesar disso, tal estudo, diferentemente do nosso, não evidenciou uma correlação significativa entre a presença de valores alterados de ITB e a ocorrência de placas ateroscleróticas com repercussão hemodinâmica (estenose $\geq 60\%$) (142). Provavelmente este achado está relacionado ao fato de que este estudo não incluiu exclusivamente pacientes hipertensos diabéticos.

5.3) Comparação das prevalências das alterações retinianas nos grupos ITB normal e ITB alterado.

Não foi observada diferença entre as prevalências de retinopatia diabética ou hipertensiva entre os grupos de pacientes com valores de ITB normais ou alterados.

No que diz respeito à retinopatia diabética, chamou-nos atenção o fato de que apesar de não haver significância estatística entre a prevalência de retinopatia diabética nos dois grupos, houve uma razão de chances quase três vezes superior para a presença deste tipo de retinopatia (OR = 2,67, IC 95% = 0,66 – 10,73) no grupo com valores de ITB alterados. Na verdade, a nossa interpretação é a de que, talvez, simplesmente não nos seja possível concluir com este tamanho amostral (n = 99) pela ausência da hipótese nula. Contribuíram para o possível tamanho amostral insuficiente a correlação de dois fatores: o primeiro foi a constatação de que a prevalência de retinopatia diabética na nossa amostra (11,5%) foi bastante inferior à reportada na literatura (em torno de 20%). (64) O segundo - e mais importante deles - foi o fato de que calculamos o nosso tamanho amostral (o tamanho de “n”) com base nos estudos internos de prevalência voltados para os achados ecocardiográficos de relevância clínica (107) e não para os dados de prevalência da retinopatia diabética.

Dados de outros estudos - ainda que limitados - apontam para uma possível correlação entre a presença de valores de ITB anormais e um risco aumentado para o desenvolvimento de retinopatia diabética. (68) Apoiando esta hipótese está o fato de que o tempo total de duração do diabetes, bem como os níveis de controle metabólicos – expressos, sobretudo, pelos níveis da hemoglobina glicosilada - além de serem os principais determinantes do desenvolvimento ou não de retinopatia diabética (143), também têm importante papel para o desenvolvimento futuro da doença vascular periférica. (23, 68) Apesar disso, estes estudos ainda não conseguiram estabelecer uma conclusão definitiva sobre a presença, ou não, de uma

correlação mais estreita entre as alterações microvasculares retinianas e as alterações macrovasculares expressas pelos valores de ITB anormais.

Com relação à retinopatia hipertensiva, as modificações observadas na mesma são influenciadas pelo tempo de hipertensão, pela idade do paciente e seus níveis pressóricos. (60, 63, 144) Assim, considerando a importante diferença encontrada nos níveis médios da PAS entre os dois grupos, poderíamos ter encontrado uma maior porcentagem de retinopatia hipertensiva entre os pacientes do grupo ITB alterado. Apesar disso, a prevalência de retinopatia hipertensiva foi semelhante nos dois grupos, o que pode ser justificado pela similaridade do tempo de hipertensão observada entre eles.

Por outro lado, quando comparamos as prevalências de lesões ateroscleróticas retinianas entre os grupos, por meio do componente “A” da classificação de Jerome Gans, parece haver uma tendência a uma maior prevalência destas alterações ateroscleróticas retinianas nos pacientes com ITB alterado.

Uma explicação para estes achados seria a de que a retinopatia hipertensiva, em sua fisiopatogenia, apresenta quatro fases distintas:: 1) fase vasoconstrictiva, 2) fase exsudativa, 3) fase de esclerose e 4) fase de complicações da esclerose. (145) As primeiras duas fases estão mais correlacionadas às elevações abruptas da pressão arterial. As duas últimas ocorrem após um período de tempo com aumento persistente, porém não necessariamente acentuado, dos níveis de pressão arterial. (145) A classificação de Keith-Wagener-Barker guarda relação com os achados característicos de todas estas 4 fases. Já o componente “A” da classificação de Jerome Gans estaria exclusivamente relacionado com as fases 3 e 4. (145)

Em outras palavras, isto significa que esta discrepância deve estar relacionada ao fato de que a classificação de Keith-Wagener-Barker (retinopatia hipertensiva) categoriza as anormalidades retinianas de acordo com os seus mecanismos fisiopatológicos hipertensivos e ateroscleróticos, ao passo que o componente “A” da classificação de Jerome Gans se refere

exclusivamente ao componente aterosclerótico, o que em tese guardaria uma melhor correlação com os valores do ITB.

De fato, esta suposição está de acordo os resultados obtidos por um estudo realizado em 52 pacientes vítimas de AVC. (71) Este estudo analisou a correlação entre os componentes aterosclerótico e hipertensivo da classificação de Scheie (71) - classificação com critérios semelhantes à de Jerome Gans – e a presença de lesões ateroscleróticas macrovasculares em outros órgãos. Concluiu-se que apenas o componente aterosclerótico da classificação de Scheie estava relacionado com a presença de lesões ateroscleróticas na raiz da aorta.

5.4) Comparação entre os valores da microalbuminúria de 24h, da taxa de filtração glomerular (método do MDRD) e da prevalência de suas alterações entre os grupos ITB normal e ITB alterado.

Observamos em nossos resultados uma maior prevalência de diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) entre os pacientes com valores de ITB alterados. Nota-se também uma maior prevalência, neste grupo, de macro ou microalbuminúria que, associadas ou não à queda da TFG, definem a presença de doença renal crônica.

De fato, dados disponibilizados pela literatura médica demonstram que a ocorrência de perda da função renal em pacientes diabéticos parece estar diretamente relacionada com a presença de valores alterados do ITB. (41, 45, 54, 55) Uma análise de subgrupo do estudo National Health and Examination Survey (53) constatou que na presença de valores anormais de ITB (ITB < 0,9 ou > 1,4) havia uma razão de chances duas vezes maior para perda de função renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²).

No que diz respeito à ocorrência de microalbuminúria, nossos resultados estão de acordo com os dados obtidos pelo Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis que demonstrou, em pacientes diabéticos, que a presença de albuminúria aumenta em cerca de 90% o risco para a detecção de valores de ITB inferiores a 0,9; modificando-se este percentual para algo em torno de 60% após o ajuste para os demais fatores de risco cardiovasculares. (54) Outro estudo, envolvendo diabéticos idosos, também constatou que níveis crescentes de albuminúria estavam diretamente relacionados com um aumento da prevalência de valores de ITB inferiores a 0,9.(146)

Em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2, a presença de microalbuminúria é relativamente frequente e pode se relacionar mais à presença de doença cardiovascular subjacente que à própria ocorrência de nefropatia. (50) O motivo pelo qual a presença de

microalbuminúria se correlaciona com o aumento do risco cardiovascular global não é exatamente compreendido. A interpretação corrente é a de que a microalbuminúria seja uma sinalização emitida pelos rins de que a função endotelial está comprometida. (147) Essa possibilidade é reforçada pela observação de uma resposta vasodilatadora dependente de endotélio reduzida em pacientes idosos com microalbuminúria (147) e, também, pela constatação de que, em pacientes hipertensos e não diabéticos com microalbuminúria, os níveis do fator de Von Willebrand encontram-se mais elevados. (148) O fator de Von Willebrand, por sua vez, está associado com a elevação do risco de fenômenos trombóticos (149), o que poderia justificar o aumento do risco cardiovascular desses pacientes.

Chamou-nos atenção também a aparente desconexão entre os dados derivados da aferição da TFG e da albuminúria e os resultados obtidos pelos estudos de retinografia no grupo de pacientes com valores de ITB alterados. Afinal, é de amplo conhecimento na literatura médica que a retinopatia diabética normalmente precede a ocorrência da nefropatia diabética (143). Em nosso estudo, a disfunção renal aparentemente surgiu antes da retinopatia. Uma possível explicação para este fato seria um papel maior da hipertensão associado ao diabetes no desenvolvimento da nefropatia nos pacientes com ITB alterado, de maior impacto que na retinopatia, além da possível existência da aterosclerose arteriolar renal neste grupo.

5.5) Comparação entre as frequências médias de lesões subclínicas em órgãos-alvo entre os grupos ITB normal e ITB alterado.

A presença de lesão subclínica de órgão-alvo é definida pela VI Diretriz Brasileira de Hipertensão (119) pela ocorrência de ao menos um dos seguintes achados: ECG com sobrecarga ventricular esquerda; hipertrofia ventricular esquerda ao ecodopplercardiograma; espessura médio-intimal da artéria carótida comum $> 0,9$; TFG < 60 ml/min/1,73 m²; ITB $<$

0,9; presença de albuminúria de 24h entre 30-300 mg e uma velocidade de onda de pulso superior a 12m/s.

Estas lesões, por sua vez, estão relacionadas ao desenvolvimento silencioso de aterosclerose sistêmica e, portanto, não seria insensato supormos que a frequência média destes achados fosse maior em indivíduos com valores de ITB alterados.

De fato, em nosso estudo, após análise por regressão linear múltipla, constatamos que apenas o ITB alterado, a ocorrência de IAM prévio e os níveis de PAS foram variáveis preditoras independentes para uma maior frequência de outras lesões subclínicas nos órgãos-alvo estudados. Vale lembrar que a definição de lesões subclínicas adotada arbitrariamente pelo nosso estudo não coincidiu completamente com os tipos de lesões definidas pela VI Diretriz Brasileira de Hipertensão. Em nosso estudo, definimos como presença de lesão subclínica a ocorrência de ao menos um dos seguintes achados: 1) hipertrofia ventricular esquerda; 2) placa carotídea determinando estenose de mais de 50% do seu diâmetro; 3) alterações ateroscleróticas retinianas pela classificação de Jerome Gans e 4) uma TFG < 60 ml/min/1,73 m².

Existem poucos estudos comparando a prevalência de lesões subclínicas conjuntas de acordo com alterações dos valores de ITB. Neste sentido, um estudo multicêntrico chinês (com um desenho distinto do nosso) avaliou o papel da presença de lesões de órgãos-alvo subclínicas (150) na predição de valores de ITB alterados. Este estudo, que envolveu 2615 pacientes hipertensos de alto risco com mais de 40 anos de idade e sem outras condições clínicas associadas – ou seja, sem história prévia de AVC, IAM ou AIT - constatou, ao utilizar técnica de regressão logística, que o modelo contendo a associação de aumento da espessura médio-intimal e de níveis séricos de creatinina levemente aumentados foi associado positivamente com a predição de valores de ITB anormais, definidos como aqueles inferiores

a 0,9. No entanto, a combinação de aumento da espessura médio-intimal com a presença de microalbuminúria foi irrelevante para predição de um valor de ITB anormal.

5.6 Limitações do estudo

A nossa tentativa de correlacionar valores de ITB alterados com uma probabilidade maior de lesões ateroscleróticas em outros órgãos parte do pressuposto de que tais valores de ITB representariam a presença de DAOP (valores abaixo de 0,9) ou de calcificação da camada média das grandes artérias (valores acima de 1,4).

Ocorre que, a possível combinação entre a presença concomitante de DAOP e de calcificação, num mesmo indivíduo, poderia colocá-lo no grupo de portadores de valores normais de ITB, mesmo na presença de grave vasculopatia periférica. Este fato, por si só, pode ter influenciado negativamente nos resultados do nosso estudo, terminando por reduzir a força da associação entre os valores alterados do ITB e a presença de lesões nos demais órgãos-alvo.

Outro ponto de limitação de nosso estudo que pode ter influenciado na ausência de diferenças entre as prevalências de retinopatia diabética, diz respeito ao tamanho amostral que pode ter sido insuficiente para negação da hipótese nula neste caso específico. Como tivemos diferentes desfechos, analisados por diferentes metodologias para comparação entre os grupos, decidimos calcular o tamanho de nossa amostra (valor de “n”) com base na obtenção do desfecho composto ecocardiográfico e não nos outros desfechos. Este cálculo amostral considerou que os dados obtidos pelo ecodopplercardiograma eram mais abundantes e ricos em informações prognósticas que os demais.

5.7) Implicações práticas

A despeito das limitações anteriormente referidas, nosso estudo sugere que a presença de valores anormais de ITB ($ITB \leq 0,9$ ou $> 1,4$) em pacientes hipertensos diabéticos revelaria um subgrupo de pacientes portadores de um maior número de achados ecocardiográficos relacionados com a piora do prognóstico cardiovascular.

Além disso, indivíduos hipertensos diabéticos com valores de ITB alterados – por apresentarem uma maior prevalência de alterações ateroscleróticas carotídeas com repercussão hemodinâmica – deveriam receber tratamento prioritário frente aos demais indivíduos assintomáticos, no que diz respeito à realização, em caráter preventivo, da ultrassonografia com Doppler das artérias carótidas.

O aumento da prevalência de doença renal crônica (DRC) entre os pacientes hipertensos diabéticos com valores de ITB alterados nos indica que estes pacientes devem ter um seguimento clínico mais estreito dos seus valores de TFG, bem como, e principalmente, dos fatores de risco responsáveis pelo desenvolvimento de nefropatia crônica terminal.

O aumento da prevalência de micro e macro albuminúria em pacientes com valores de ITB alterados deve nos chamar atenção para a maior presença de disfunção endotelial e de doença renal crônica destes pacientes.

Por fim, o índice tornozelo-braço - um exame prático, de baixo custo e de fácil realização, além de poderosa ferramenta para o diagnóstico de DAOP – pode ter um papel relevante para a triagem inicial de pacientes hipertensos diabéticos possuidores de maior frequência média de lesões subclínicas de órgãos-alvo.

6. Conclusões

- I) O ITB é preditor independente de lesões subclínicas em órgãos-alvo, sobretudo cardíacas, em pacientes hipertensos diabéticos.
- II) Em indivíduos hipertensos diabéticos, pacientes com valores de ITB alterados apresentaram, em comparação com pacientes com valores de ITB normais:
 - A) maior prevalência de achados ecocardiográficos - relacionados à piora do prognóstico cardiovascular – sobretudo, à ocorrência de hipertrofia do ventrículo esquerdo e de achados relacionados à prevalência aumentada de doença coronariana.
 - B) maior prevalência de placas ateroscleróticas, com ou sem repercussão hemodinâmica, nas bifurcações das artérias carótidas comuns e nos segmentos proximais das artérias carótidas internas.
 - C) maior prevalência de macro e microalbuminúria na urina de 24h, bem como da redução da taxa de filtração glomerular.
 - D) maior ocorrência do desfecho-composto ecocardiográfico
 - E) maior frequência média de lesões subclínicas em órgãos-alvo (cardíacas, renais, retinianas e carotídeas) quando avaliadas em conjunto.

Tabela 2 - Valores de referência das dimensões e dos volumes do átrio esquerdo para indivíduos do sexo masculino.

	Normal	Aumento Discreto	Aumento Moderado	Aumento Importante
Diâmetro do AE (mm)	30-40	41-46	47-52	≥ 53
Diâmetro do AE/ASC (mm/m ²)	15-23	24-26	27-29	≥ 30
Volume do AE (mm)	18-58	59-68	69-78	≥ 79
Volume do AE/ASC (ml/m ²)	16-28	29-33	34-39	≥ 40

Abreviaturas: AE, átrio esquerdo; ASC, área de superfície corpórea

Tabela 3 - Valores de referência das dimensões e dos volumes do átrio esquerdo para indivíduos do sexo feminino.

	Normal	Aumento Discreto	Aumento moderado	Aumento importante
Diâmetro do AE (mm)	27-38	39-42	43-46	≥ 47
Diâmetro do AE/ASC (mm/m ²)	15-23	24-26	27-29	≥ 30
Volume do AE (mm)	22-52	53-62	63-72	≥ 73
Volume do AE/ASC (ml/m ²)	16-28	29-33	34-39	≥ 40

Abreviaturas: AE; átrio esquerdo; ASC, área de superfície corpórea

Tabela 4: Valores de referência das dimensões e dos volumes do ventrículo esquerdo para indivíduos do sexo masculino

	Normal	Aumento Discreto	Aumento moderado	Aumento Importante
Dimensão do VE				
DDF (mm)	42-59	60-63	64-68	≥ 69
DDF/ASC (mm/m ²)	22-31	32-34	35-36	≥ 37
DDF/altura (mm/m)	24-33	34-35	36-37	≥ 38

Abreviaturas: VE, ventrículo esquerdo; DDF, diâmetro diastólico final; ASC, área de superfície corpórea

Tabela 5: Valores de referência das dimensões e dos volumes do ventrículo esquerdo para indivíduos do sexo feminino.

	Normal	Aumento Discreto	Aumento moderado	Aumento Importante
Dimensão do VE				
DDF (mm)	39-53	54-57	58-61	≥ 62
DDF/ASC (mm/m ²)	24-32	33-34	35-37	≥ 38
DDF/altura (mm/m)	25-32	33-34	35-36	≥ 37

Abreviaturas: VE, ventrículo esquerdo; DDF, diâmetro diastólico final; ASC, área de superfície corpórea

Tabela 6 - Critérios para quantificação do grau de estenose da artéria carótida interna baseados na escala de cinza e nas velocidades medidas com Ultrassonografia com Doppler (Painel de Consenso)

Graus de estenose carotídea	Parâmetros Primários		Parâmetros Adicionais	
	VPS na ACI (cm/s)	Estimativa visual do tamanho da placa*	Razão entre VPS ACI/ACC	VDF na ACI (cm/seg)
Normal	< 125	Sem placa	< 2,0	< 40
<50	<125	< 50	<2,0	< 40
50-69	125-230	≥50	2,0-4,0	40-100
≥70, mas não próximo de ocluir	>230	≥50	> 4,0	>100
Próximo de ocluir	Alto, baixa ou indetectável	Visível	Variável	Variável
Oclusão	Indetectável	Visível e sem lúmen detectável	Não detectável	Não aplicável

Abreviaturas: VPS, Velocidade de pico sistólico; ACI, artéria carótida interna; ACC, artéria carótida comum; VeDF, Velocidade diastólica final

*Estimativa de redução do diâmetro arterial baseada na impressão visual do examinador pela escala de cinza e do Doppler colorido.

Tabela 7 - Critérios diagnósticos suplementares para a estimativa do grau de estenose da artéria carótida interna

Percentual de estenose (NASCET)	VPS na ACI (cm/seg)	Razão entre VPS na ACI/ACC	VPS da ACI/VDF na ACC (Razão de St. Mary's)
<50	<125	<2	<8
50-59	>125	2-4	8-10
60-69	>125	2-4	11-13
70-79	>230	> 4	14-21
80-89	>230	>4	22-29
>90 mas sem suboclusão	>400	> 5	>30
Suboclusão	Elevada ou baixa	Variável	Variável
Oclusão	Sem fluxo	Não Aplicável	Não aplicável

Abreviaturas: VPS, Velocidade de pico sistólico; ACI, artéria carótida interna; ACC, artéria carótida comum; VeDF, Velocidade diastólica final (cm/s)

1. Creager MA, Belkin M, Bluth EI, Casey DE, Jr., Chaturvedi S, Dake MD, et al. 2012 ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/STS/SVM/SVN/SVS Key data elements and definitions for peripheral atherosclerotic vascular disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to develop Clinical Data Standards for peripheral atherosclerotic vascular disease). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(3):294-357.
2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of vascular surgery*. 2007;45 Suppl S:S5-67.
3. Olin JW, Sealove BA. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(7):678-92.
4. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary 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. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(6):1239-312.
5. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(22):2851-906.
6. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;124(18):2020-45.
7. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL, et al. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med*. 2003;163(8):884-92.
8. Makdisse M, Pereira Ada C, Brasil Dde P, Borges JL, Machado-Coelho GL, Krieger JE, et al. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(6):370-82.
9. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, 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(11):e463-654.
10. Makdisse M. Índice Tornozelo Braquial: Importância e uso na prática clínica. . Ed Segmento Farma. 2004:cap 4, pág 37-53.
11. Donnelly R, Hinwood D, London NJ. ABC of arterial and venous disease. Non-invasive methods of arterial and venous assessment. *Bmj*. 2000;320(7236):698-701.
12. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery*. 1982;91(6):686-93.
13. Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *The British journal of surgery*. 1969;56(9):676-9.
14. Criqui MH, Denenberg JO, Bird CE, Fronck A, Klauber MR, Langer RD. The correlation between symptoms and non-invasive test results in patients referred for peripheral arterial disease testing. *Vascular medicine*. 1996;1(1):65-71.
15. Sacks D, Bakal CW, Beatty PT, Becker GJ, Cardella JF, Raabe RD, et al. Position statement on the use of the ankle brachial index in the evaluation of patients with peripheral vascular disease. A consensus statement developed by the Standards Division of the Society of Interventional Radiology. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2003;14(9 Pt 2):S389.
16. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993;88(3):837-45.
17. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dunbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *Bmj*. 1996;313(7070):1440-4.

18. Pasqualini L, Schillaci G, Vaudo G, Innocente S, Ciuffetti G, Mannarino E. Predictors of overall and cardiovascular mortality in peripheral arterial disease. *The American journal of cardiology*. 2001;88(9):1057-60.
19. Cotter G, Cannon CP, McCabe CH, Michowitz Y, Kaluski E, Charlesworth A, et al. Prior peripheral arterial disease and cerebrovascular disease are independent predictors of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes: are we doing enough? Results from the Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis In Myocardial Infarction (OPUS-TIMI) 16 study. *Am Heart J*. 2003;145(4):622-7.
20. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, Danisa K, Bosch J, Qilong Y, et al. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J*. 2004;25(1):17-24.
21. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Wittteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2004;109(9):1089-94.
22. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR, 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.
23. Creager MaLP. Braunwald's Heart Disease. Ninth ed. Braunwald E, editor: Elsevier; 2012 2012.
24. Criqui MH. Peripheral arterial disease--epidemiological aspects. *Vascular medicine*. 2001;6(3 Suppl):3-7.
25. Atkinson J. Age-related medial elastocalcinosis in arteries: mechanisms, animal models, and physiological consequences. *Journal of applied physiology*. 2008;105(5):1643-51.
26. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss L, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1555-70.
27. Nefrologia SBdCSBdHSBd. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1 supl.1):1-51.
28. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110(6):738-43.
29. Ostchega Y, Paulose-Ram R, Dillon CF, Gu Q, Hughes JP. Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors in persons aged 60 and older: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(4):583-9.
30. Ishida A, Miyagi M, Kinjo K, Ohya Y. Age- and sex-related effects on ankle-brachial index in a screened cohort of Japanese: the Okinawa Peripheral Arterial Disease Study (OPADS). *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(6):712-8.
31. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(2):185-92.
32. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA*. 2001;286(11):1317-24.
33. McDermott MM, Mehta S, Ahn H, Greenland P. Atherosclerotic risk factors are less intensively treated in patients with peripheral arterial disease than in patients with coronary artery disease. *J Gen Intern Med*. 1997;12(4):209-15.
34. Brevetti G, Oliva G, Silvestro A, Scopacasa F, Chiariello M. Prevalence, risk factors and cardiovascular comorbidity of symptomatic peripheral arterial disease in Italy. *Atherosclerosis*. 2004;175(1):131-8.
35. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *American journal of epidemiology*. 1992;135(4):331-40.
36. Olin JW. Hypertension and peripheral arterial disease. *Vascular medicine*. 2005;10(3):241-6.
37. Makin A, Lip GY, Silverman S, Beevers DG. Peripheral vascular disease and hypertension: a forgotten association? *J Hum Hypertens*. 2001;15(7):447-54.
38. Heidrich H. Frequency of non-vascular accompanying diseases in patients with peripheral arterial disease. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*. 2004;33(3):155-8.
39. Newman AB, Sutton-Tyrrell 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.
40. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33(1):13-8.
41. Watanakit K, Folsom AR, Selvin E, Weatherley BD, Pankow JS, Brancati FL, et al. Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis*. 2005;180(2):389-97.

42. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of vascular surgery*. 2007;45 Suppl S:S5-67.
43. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes care*. 2004;27(7):1591-7.
44. Norman PE, Davis WA, Bruce DG, Davis TM. Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes care*. 2006;29(3):575-80.
45. Potier L, Abi Khalil C, Mohammedi K, Roussel R. Use and utility of ankle brachial index in patients with diabetes. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2011;41(1):110-6.
46. Goebel FD, Fuessl HS. Monckeberg's sclerosis after sympathetic denervation in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia*. 1983;24(5):347-50.
47. de 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 international Supplement*. 2005(93):S44-7.
48. Maser RE, Wolfson SK, Jr., Ellis D, Stein EA, Drash AL, Becker DJ, et al. Cardiovascular disease and arterial calcification in insulin-dependent diabetes mellitus: interrelations and risk factor profiles. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study-V. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association*. 1991;11(4):958-65.
49. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, 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.
50. George L Bakris M. Moderately increased albuminuria (microalbuminuria) and cardiovascular disease. Up To Date. 2013.
51. Steinke JM, Sinaiko AR, Kramer MS, Suissa S, Chavers BM, Mauer M. The early natural history of nephropathy in Type 1 Diabetes: III. Predictors of 5-year urinary albumin excretion rate patterns in initially normoalbuminuric patients. *Diabetes*. 2005;54(7):2164-71.
52. Hsieh MC, Tien KJ, Perng DS, Hsiao JY, Chang SJ, Liang HT, et al. Diabetic nephropathy and risk factors for peripheral artery disease in Chinese with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: clinical and experimental*. 2009;58(4):504-9.
53. Wu CK, Yang CY, Tsai CT, Chiu FC, Huang YT, Lee JK, et al. Association of low glomerular filtration rate and albuminuria with peripheral arterial disease: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004. *Atherosclerosis*. 2010;209(1):230-4.
54. Wattanakit K, Folsom AR, Criqui MH, Kramer HJ, Cushman M, Shea S, et al. Albuminuria and peripheral arterial disease: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2008;201(1):212-6.
55. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
56. McCullough PA. Inteface Betwwen Renal Disease and Cardiovascular Illness. 2012;2(Ninth Edition):1934-48.
57. Lewis CE, Jacobs DR, Jr., McCreath H, Kiefe CI, Schreiner PJ, Smith DE, et al. Weight gain continues in the 1990s: 10-year trends in weight and overweight from the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults*. *American journal of epidemiology*. 2000;151(12):1172-81.
58. Patient mortality and survival. United States Renal Data System. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;32(2 Suppl 1):S69-80.
59. Marcos Ávila JL, Carlos Augusto Moreira Júnior. *Retina e Vítreo*. *Cultura Médica: Guanabara Koogan*. 2008:165.
60. de Leonardis V, Becucci A, De Scalzi M, Cinelli P. Low incidence of cardiac hypertrophy in essential hypertensives with no retinal changes. *International journal of cardiology*. 1992;35(1):95-9.
61. Cunha-Vaz J. Lowering the risk of visual impairment and blindness. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15 Suppl 4:S47-50.
62. Ministério da Saúde SBdD. Diabetes melitus. Guia Básico para o Diagnóstico e tratamento. SBD 1996.
63. Marcos Ávila JL, Carlos Augusto Moreira Júnior. *Retina e Vítreo*. *Cultura Médica: Guanabara Koogan*. 2008:169.
64. Kanski JJ. *Oftalmologia Clínica: uma abordagem sistemática*. Rio de Janeiro: Elsevier. 2008:566-7.
65. Souza EC EJ, Broilo VR. . Retinopatia diabética não proliferativa. In: *Retina e vítreo-clínica e cirurgia*. São Paulo, Roca. 2000:485-98.

66. Olk RJ LC. Classification of diabetic retinopathy, In: Diabetic retinopathy. Philadelphia, JB Lippincott. 1993(11ª edição):3-20.
67. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 1998;105(10):1801-15.
68. Zander E, Heinke P, Reindel J, Kohnert KD, Kairies U, Braun J, et al. Peripheral arterial disease in diabetes mellitus type 1 and type 2: are there different risk factors? *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*. 2002;31(4):249-54.
69. Psyrogiannis A, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Medial arterial calcification is frequently found in patients with microalbuminuria. *Angiology*. 1999;50(12):971-5.
70. Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, Rose FA, Bennett PH. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia*. 1988;31(1):16-23.
71. Masugata H, Senda S, Hoshikawa J, Okuyama H, Inukai M, Himoto T, et al. Differences between hypertensive and atherosclerotic lesions in retinal arteries assessed by Scheie's classification in hypertensive patients following stroke. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32(6):335-40.
72. Quinones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, Koilpillai C, Limacher MC, Shindler DM, et al. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. *Studies of Left Ventricular Dysfunction*. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1237-44.
73. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *The New England journal of medicine*. 1990;322(22):1561-6.
74. Gaibazzi N, Porter TR, Agricola E, Cioffi G, Mazzone C, Lorenzoni V, et al. Prognostic value of echocardiographic calcium score in patients with a clinical indication for stress echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(4):389-96.
75. Pradelli D, Faden G, Mureddu G, Rossi A, Cioffi G, Gaibazzi N, et al. Impact of aortic or mitral valve sclerosis and calcification on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2013;170(2):e51-5.
76. Rossi A, Targher G, Zoppini G, Ciccoira M, Bonapace S, Negri C, et al. Aortic and mitral annular calcifications are predictive of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2012;35(8):1781-6.
77. Gaibazzi N, Sicari R, Agricola E, Cioffi G, Mazzone C, Albertini L, et al. Cardiac calcification at transthoracic echocardiography predicts stress echo results: a multicentre study. *International journal of cardiology*. 2014;174(2):393-5.
78. Volzke H, Haring R, Lorbeer R, Wallaschofski H, Reffelmann T, Empen K, et al. Heart valve sclerosis predicts all-cause and cardiovascular mortality. *Atherosclerosis*. 2010;209(2):606-10.
79. Barasch E, Gottdiener JS, Marino Larsen EK, Chaves PH, Newman AB. Cardiovascular morbidity and mortality in community-dwelling elderly individuals with calcification of the fibrous skeleton of the base of the heart and atherosclerosis (The Cardiovascular Health Study). *The American journal of cardiology*. 2006;97(9):1281-6.
80. Pressman GS, Crudu V, Parameswaran-Chandrika A, Romero-Corral A, Purushottam B, Figueredo VM. Can total cardiac calcium predict the coronary calcium score? *International journal of cardiology*. 2011;146(2):202-6.
81. Rossi A, Gaibazzi N, Dandale R, Agricola E, Moreo A, Berlinghieri N, et al. Aortic valve sclerosis as a marker of coronary artery atherosclerosis; a multicenter study of a large population with a low prevalence of coronary artery disease. *International journal of cardiology*. 2014;172(2):364-7.
82. Jeon DS, Atar S, Brasch AV, Luo H, Mirocha J, Naqvi TZ, et al. Association of mitral annulus calcification, aortic valve sclerosis and aortic root calcification with abnormal myocardial perfusion single photon emission tomography in subjects age < or =65 years old. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1988-93.
83. Chugh KNKRCCTAU-EHCGANKGJJSS. Left Ventricular Diameter Adds Prognostic Value to Ejection Fraction in Risk Stratification for Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2013;2013; 128: A18512.
84. Dini FL, Capozza P, Donati F, Simioniuc A, Corciu AI, Fontanive P, et al. Patterns of left ventricular remodeling in chronic heart failure: prevalence and prognostic implications. *Am Heart J*. 2011;161(6):1088-95.
85. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005;112(24):3738-44.
86. Hobbs FD, Kenkre JE, Roalfe AK, Davis RC, Hare R, Davies MK. Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life: a cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population. *Eur Heart J*. 2002;23(23):1867-76.

87. Hobbs FD, Roalfe AK, Davis RC, Davies MK, Hare R. Prognosis of all-cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES). *Eur Heart J*. 2007;28(9):1128-34.
88. Mitu F, Mitu O, Leon MM, Jitaru A. The correlation between the ankle-brachial index and the metabolic syndrome. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2014;118(4):965-70.
89. Chong KC, Owens CD, Park M, Alley HF, Boscardin WJ, Conte MS, et al. Relationship between kidney disease and endothelial function in peripheral artery disease. *Journal of vascular surgery*. 2014;60(6):1605-11.
90. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1988;108(1):7-13.
91. Martinez MA, Sancho T, Armada E, Rubio JM, Anton JL, Torre A, et al. Prevalence of left ventricular hypertrophy in patients with mild hypertension in primary care: impact of echocardiography on cardiovascular risk stratification. *Am J Hypertens*. 2003;16(7):556-63.
92. Salvetti M, Muiesan ML, Paini A, Monteduro C, Agabiti-Rosei C, Aggiusti C, et al. Left ventricular hypertrophy and renal dysfunction during antihypertensive treatment adversely affect cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2012;30(2):411-20.
93. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995;92(4):835-41.
94. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(5):467-75.
95. Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB, Gersh BJ, Rosales AG, Bailey KR, et al. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(8):1008-14.
96. Lupu S, Mitre A, Dobreanu D. Left atrium function assessment by echocardiography - physiological and clinical implications. *Med Ultrason*. 2014;16(2):152-9.
97. Faustino A, Providencia R, Barra S, Paiva L, Trigo J, Botelho A, et al. Which method of left atrium size quantification is the most accurate to recognize thromboembolic risk in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12:28.
98. Osranek M, Bursi F, Bailey KR, Grossardt BR, Brown RD, Jr., Kopecky SL, et al. Left atrial volume predicts cardiovascular events in patients originally diagnosed with lone atrial fibrillation: three-decade follow-up. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2556-61.
99. Caplan LR, D'Cruz I, Hier DB, Reddy H, Shah S. Atrial size, atrial fibrillation, and stroke. *Ann Neurol*. 1986;19(2):158-61.
100. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients ≥ 65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *The American journal of cardiology*. 2004;93(1):54-8.
101. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(9):1636-44.
102. Gottdiener JS, Kitzman DW, Aurigemma GP, Arnold AM, Manolio TA. Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons ≥ 65 years of age (the cardiovascular health study). *The American journal of cardiology*. 2006;97(1):83-9.
103. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2003;16(7):777-802.
104. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(1):1-23; quiz 101-2.
105. Ward RP, Goonewardena SN, Lammertin G, Lang RM. Comparison of the frequency of abnormal cardiac findings by echocardiography in patients with and without peripheral arterial disease. *The American journal of cardiology*. 2007;99(4):499-503.
106. Park H, Das M, Aronow WS, McClung JA, Belkin RN. Relation of decreased ankle-brachial index to prevalence of atherosclerotic risk factors, coronary artery disease, aortic valve calcium, and mitral annular calcium. *The American journal of cardiology*. 2005;95(8):1005-6.

107. Ward RP, Min JK, McDonough KM, Lang RM. High prevalence of important cardiac findings in patients with peripheral arterial disease referred for echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(8):844-9.
108. Rizvi S, Kamran H, Saliccioli L, Saiful F, Lafferty J, Lazar JM. Relation of the ankle brachial index to left ventricular ejection fraction. *The American journal of cardiology*. 2010;105(1):129-32.
109. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, Strickland HL. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *The American journal of medicine*. 1989;86(4A):33-6.
110. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999;30(4):841-50.
111. Sun Y, Lin CH, Lu CJ, Yip PK, Chen RC. Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors--an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. *Atherosclerosis*. 2002;164(1):89-94.
112. Sakaguchi M, Kitagawa K, Nagai Y, Yamagami H, Kondo K, Matsushita K, et al. Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion. *Ultrasound in medicine & biology*. 2003;29(3):367-71.
113. Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke*. 2001;32(4):830-5.
114. Salonen R, Seppanen K, Rauramaa R, Salonen JT. Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in eastern Finland. *Arteriosclerosis*. 1988;8(6):788-92.
115. Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, Di Chiara A, De Biasi F, Feruglio GA, et al. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke*. 1992;23(12):1705-11.
116. Brasileiro AC, Oliveira DC, Victor EG, Oliveira DA, Batista LL. Association between ankle-brachial index and carotid atherosclerotic disease. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(5):422-8.
117. Wang Y, Li J, Guo X, Zhao D, Hu D, Wei Y, et al. A U-shaped relationship between ankle-brachial index and carotid intima-media thickness in a Chinese population of Inner Mongolia. *Int Angiol*. 2011;30(5):451-7.
118. Davis WA, Norman PE, Bruce DG, Davis TM. Predictors, consequences and costs of diabetes-related lower extremity amputation complicating type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2006;49(11):2634-41.
119. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010;95:I-III.
120. Diabetes SBd. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes*. 2014-2015.
121. Ilercil A, O'Grady MJ, Roman MJ, Paranicas M, Lee ET, Welty TK, et al. Reference values for echocardiographic measurements in urban and rural populations of differing ethnicity: the Strong Heart Study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2001;14(6):601-11.
122. Ramanathan A, Conaghan PJ, Jenkinson AD, Bishop CR. Comparison of ankle-brachial pressure index measurements using an automated oscillometric device with the standard Doppler ultrasound technique. *ANZ journal of surgery*. 2003;73(3):105-8.
123. Brearley S, Shearman CP, Simms MH. Peripheral pulse palpation: an unreliable physical sign. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1992;74(3):169-71.
124. Robertson GS, Ristic CD, Bullen BR. The incidence of congenitally absent foot pulses. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1990;72(2):99-100.
125. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440-63.
126. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(2):165-93.
127. Volzke H, Schwahn C, Hummel A, Wolff B, Kleine V, Robinson DM, et al. Tooth loss is independently associated with the risk of acquired aortic valve sclerosis. *Am Heart J*. 2005;150(6):1198-203.
128. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Association of valvular aortic stenosis with symptomatic peripheral arterial disease in older persons. *The American journal of cardiology*. 2001;88(9):1046-7.
129. Tiwari S, Schirmer H, Jacobsen BK, Hopstock LA, Nyrnes A, Heggelund G, et al. Association between diastolic dysfunction and future atrial fibrillation in the Tromso Study from 1994 to 2010. *Heart*. 2015.

130. Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology*. 2003;229(2):340-6.
131. Oates CP, Naylor AR, Hartshorne T, Charles SM, Fail T, Humphries K, et al. Joint recommendations for reporting carotid ultrasound investigations in the United Kingdom. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2009;37(3):251-61.
132. Ment J. Direct oral anticoagulants: key considerations for use to prevent stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:317-32.
133. 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.
134. Su HM, Lin TH, Hsu PC, Lee CS, Lee WH, Chen SC, et al. Association of brachial-ankle pulse wave velocity, ankle-brachial index and ratio of brachial pre-ejection period to ejection time with left ventricular hypertrophy. *The American journal of the medical sciences*. 2014;347(4):289-94.
135. Bortolotto LA. [Modifications of structural and functional properties of large arteries in diabetes mellitus]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(2):176-84.
136. Signorelli SS, Fiore V, Catanzaro S, Simili M, Torrisi B, Anzaldi M. Prevalence of high ankle-brachial index (ABI) in general population of Southern Italy, risk factor profiles and systemic cardiovascular co-morbidity: an epidemiological study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;53(1):55-9.
137. Sodhi HS, Shrestha SK, Rauniyar R, Rawat B. Prevalence of peripheral arterial disease by ankle-brachial index and its correlation with carotid intimal thickness and coronary risk factors in Nepalese population over the age of forty years. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2007;5(1):12-5.
138. Pearson TL. Correlation of ankle-brachial index values with carotid disease, coronary disease, and cardiovascular risk factors in women. *J Cardiovasc Nurs*. 2007;22(6):436-9.
139. Santos RA et al; Vilas Boas LGC; Osiro PM; Costa GM CJMJ. A importância do índice tornozelo-braquial no diagnóstico da doença carotídea em pacientes hipertensos. *Rev Bras Clin Med*. 2009;1(7):299-303.
140. Li Z, Liu J. Coexistence of low ankle-brachial index and intra-cranial atherosclerosis? *Int Angiol*. 2014;33(5):461-5.
141. McDermott MM, Liu K, Criqui MH, Ruth K, Goff D, Saad MF, et al. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *American journal of epidemiology*. 2005;162(1):33-41.
142. Freitas Pd, Piccinato CE, Martins WdP, Mauad Filho F. Aterosclerose carotídea avaliada pelo eco-Doppler: associação com fatores de risco e doenças arteriais sistêmicas. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2008;7:298-307.
143. Boelter MC AM, Gross JL, Lavinsky J. Fatores de risco para retinopatia diabética. *Arq Bras Oftalmol*. 2003(66):239 - 47.
144. Walsh JB. Hypertensive retinopathy. Description, classification, and prognosis. *Ophthalmology*. 1982;89(10):1127-31.
145. Tso MO, Jampol LM. Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology*. 1982;89(10):1132-45.
146. Tseng CH, Chong CK, Tseng CP, Tai TY. The association between urinary albumin excretion and ankle-brachial index in elderly Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Age Ageing*. 2008;37(1):77-82.
147. Clausen P, Jensen JS, Jensen G, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation*. 2001;103(14):1869-74.
148. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, Melillo E, Dell'Omo G, Catapano G, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet*. 1994;344(8914):14-8.
149. Costa C, Alves M, Durao D, Leal M, Monteiro I. Elevated factor VIII in a patient with acute coronary syndrome. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(3):181 e1-4.
150. Mao Y, Yu JM, Zhang F, Zhan YQ, Hu DY, Jiang QW. [The association of target organ damage with abnormal ankle brachial index in hypertensive patients]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2012;51(2):127-30.