

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

DANIEL MENDES PINTO

**VALOR PROGNÓSTICO DOS ÍNDICES DE RIGIDEZ ARTERIAL EM PACIENTES
COM ISQUEMIA CRÍTICA DE MEMBROS INFERIORES**

BELO HORIZONTE

2019

Daniel Mendes Pinto

**VALOR PROGNÓSTICO DOS ÍNDICES DE RIGIDEZ ARTERIAL EM PACIENTES
COM ISQUEMIA CRÍTICA DE MEMBROS INFERIORES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do Título de Doutor

Área de Concentração: Cicatrização

Linha de Pesquisa: Repercussões Morfofuncionais a Técnicas Minimamente Invasivas

Orientador: Túlio Pinho Navarro

BELO HORIZONTE

2019

Pinto, Daniel Mendes.
P659v Valor prognóstico dos índices de rigidez arterial em pacientes com isquemia crítica dos membros inferiores [manuscrito]. / Daniel Mendes Pinto. -- Belo Horizonte: 2020.
71f.: il.
Orientador (a): Túlio Pinho Navarro.
Área de concentração: Cicatrização.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Rigidez Vascular. 2. Análise de Onda de Pulso. 3. Doença Arterial Periférica. 4. Salvamento de Membro. 5. Dissertação Acadêmica. I. Navarro, Túlio Pinho. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WG 102

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À
OFTALMOLOGIA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

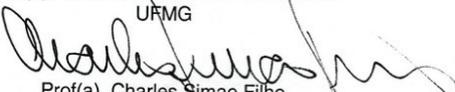
Valor prognóstico dos índices de rigidez arterial em pacientes com isquemia crítica dos membros inferiores.

DANIEL MENDES PINTO

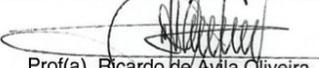
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA, área de concentração CICATRIZAÇÃO, linha de pesquisa Repercussões Morfofuncionais a Técn. Minimamente Invasivas.

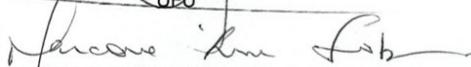
Aprovada em 11 de novembro de 2019, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Tulio Pinho Navarro - Orientador
UFMG


Prof(a). Charles Simao Filho
UFMG


Prof(a). Maria da Gloria Rodrigues Machado
Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais


Prof(a). Ricardo de Avila Oliveira
UEU


Prof(a). Marcone Lima Sobreira
UNESP

Belo Horizonte, 11 de novembro de 2019.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia:

Profa. Vivian Resende

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia e Oftalmologia:

Prof. Túlio Pinho Navarro

Chefe do Departamento de Cirurgia: Profa. Marco Antônio Gonçalves Rodrigues

Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia: Profa. Helena

Maria Gonçalves Becker

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

Profa. Vivian Resende (Coordenadora)

Prof. Túlio Pinho Navarro (Subcoordenador)

Prof. Sebastião Cronemberger Sobrinho

Prof. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Marco Antônio Percope

Representante Discente: Artur William Caldeira Abreu Veloso

A Mara e a Alice, que me deram suporte incondicional para a realização deste trabalho.

A meu pai e a minha querida mãe.

AGRADECIMENTOS

Aos colegas da equipe de Angiologia e Cirurgia Vasculare do Hospital Felício Rocho, Caetano Lopes, Júlio Arantes, Leonardo Bez, Rodrigo Lopes, André Mourão, Gustavo Kleinsorge e Ana Paula Pires por contribuírem com a inclusão de pacientes no estudo.

Às acadêmicas de fisioterapia da Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Claudinéia de Oliveira Otoni Simões e Ana Flávia Couret de Carvalho Braga e a Thaiany Camila Silva por auxiliarem na coleta de dados e medidas de rigidez arterial.

Aos colegas residentes em Cirurgia Vasculare do Hospital Felício Rocho Gustavo Laranjo Avelar, Robert Amorim e às cirurgiãs vasculares Cláudia Pfannes e Luiza Barbosa por auxiliarem na coleta de dados e medidas de rigidez arterial.

Ao setor de qualidade do hospital Felício Rocho, representado pela enfermeira coordenadora Silmara Silva, que contribuiu para o seguimento dos pacientes.

Aos amigos do Centro de Cicatrização de Feridas do Hospital Felício Rocho, técnicos de enfermagem e pessoal administrativo, representados pelo enfermeiro coordenador Mendelshon Santana, sem o qual a inclusão de participantes no estudo não seria possível.

Ao professor Dr Túlio Pinho Navarro pela orientação deste estudo.

À professora Maria da Glória Rodrigues Machado, coordenadora da pós-graduação da Faculdade Ciências Médicas, que estimulou o estudo da rigidez arterial, contribuiu com valiosas orientações e serve como modelo de profissional pesquisadora e criadora de conhecimento.

*Feliz aquele que transfere o que sabe
e aprende o que ensina.*

Cora Coralina

RESUMO

Introdução. Índices de rigidez arterial são usados para quantificar o risco cardiovascular em indivíduos com manifestação da doença aterosclerótica, como aqueles com doença coronariana ou insuficiência renal. Não está definido se rigidez arterial elevada leva a maior risco de desfechos negativos em pacientes com doença arterial periférica. **Objetivo.** Avaliar se índices de rigidez arterial são preditores dos desfechos amputação maior ou óbito em pacientes com isquemia crítica de membros inferiores. **Método.** Em pacientes com isquemia crítica a rigidez arterial foi medida com aparelho de oscilometria da artéria braquial. O seguimento foi feito para avaliação dos desfechos de amputação maior, óbito e preservação do membro. A análise das variáveis foi feita para definição de preditores de amputação ou óbito, chamado desfecho negativo. **Resultados.** Foram analisados 136 pacientes com média de seguimento de 1 ano e 2 meses. Vinte e sete (19,8%) pacientes evoluíram para amputação maior, três desses morreram. A mortalidade total foi de 6,6% (9 pacientes). Trinta e três pacientes (24,2%) evoluíram para o desfecho associado de amputação maior ou óbito. Pacientes com membro preservado (103 pacientes, 75,7%) apresentaram velocidade de onda de pulso (VOP: $11,54 \pm 1,65$ m/s vs $13,41 \pm 1,21$ m/s, $p < 0,001$), índice de aumento corrigido para 75 batimentos por minuto (Alx@75: $27,12 \pm 9,19\%$ vs $40,42 \pm 6,65\%$, $p < 0,001$) e pressão de aumento (PAo: $13,40 \pm 7,05$ mmHg vs $29,98 \pm 4,32$ mmHg, $p < 0,001$) significativamente menores que o grupo com amputação ou óbito. O índice tornozelo/braço (ITB) foi maior nos sobreviventes livres de amputação ($0,62 \pm 0,12$ vs $0,43 \pm 0,94$, $p < 0,001$). A VOP (OR=2,62, $p=0,013$), a PAo (OR=1,56, $p < 0,001$) e o ITB (OR=0,001; $p < 0,001$) foram preditores de amputação ou óbito analisados conjuntamente. Pacientes com VOP $\leq 12,7$ m/s e PAo $\leq 22,15$ mmHg tiveram taxa de preservação de membro maior que aqueles com VOP $> 12,7$ m/s (HR=4,71, $p < 0,001$) e com PAo $> 22,15$ mmHg (HR = 13,03, $p < 0,001$). **Conclusão.** A VOP, a PAo e o ITB foram preditores de amputação maior ou óbito em pacientes com isquemia crítica de membros inferiores. O Alx@75 não foi preditor dos desfechos negativos.

Palavras-chave: Rigidez arterial. Análise de onda de pulso. Doença arterial periférica. Salvamento de membro.

ABSTRACT

Introduction. Arterial stiffness indices are used to quantify cardiovascular risk in individuals with manifestation of atherosclerotic disease, such as those with coronary disease or renal failure. It is not defined if elevated arterial stiffness leads to high risk of negative outcomes in patients with peripheral arterial disease. **Objective.** To assess whether arterial stiffness indices predict the outcomes of major amputation or death in patients with critical limb ischemia. **Method.** In patients with critical limb ischemia, arterial stiffness was measured with a brachial artery oscillometry device. Follow-up was scheduled to assess whether there was progression to major amputation, death or limb preservation. The analysis of variables was performed to define predictors of amputation or death, defined as a negative outcome. **Results.** A total of 136 patients with a mean follow-up of 1 year and 2 months were analyzed. Twenty seven (19.8%) patients evolved to major amputation, three of them died. Total mortality was 6.6% (9 patients). Thirty-three patients (24.2%) evolved to the associated outcome of major amputation or death. Preserved limb patients (103, 75.7%) presented pulse wave velocity (PWV, 11.54 ± 1.65 m/s vs 13.41 ± 1.21 m/s, $p < 0.001$), augmentation index corrected to 75 beat per minute (Aix@75, $27.12 \pm 9.19\%$ vs $40.42 \pm 6.65\%$, $p < 0.001$) and augmentation pressure (AP, 13.40 ± 7.05 mmHg vs 29.98 ± 4.32 mmHg, $p < 0.001$) smaller than the group with amputation or death. The ankle/brachial index (ABI) was higher in amputation-free survivors. (0.62 ± 0.12 vs 0.43 ± 0.09 , $p < 0.001$). PWV (OR=2.62, $p=0.013$), AP (OR=1.56, $p < 0.001$) and ABI (OR=0.001, $p < 0.001$) were predictors of amputation or death. Patients with PWV ≤ 12.7 m/s and AP ≤ 22.15 mmHg had a higher limb preservation rate than those with PWV > 12.7 m/s (HR=4.71, $p < 0.001$) and with AP > 22.15 mmHg (HR=13.03, $p < 0.001$). **Conclusion.** PWV, AP and ABI were predictors of amputation or death in critical limb ischemia patients. The Aix@75 was not a predictor of negative outcomes.

Keywords: Arterial stiffness. Pulse wave analysis. Peripheral arterial disease. Limb salvage.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. A: úlcera isquêmica. B: gangrena do 5º dedo. Arquivo do autor.15
- Figura 2. Diferença de ondas de pulso entre as artérias carótida e femoral comum e cálculo da velocidade de onda de pulso. VOP: velocidade de onda de pulso. Δx : distância percorrida pela onda de pulso. Δt : tempo gasto pela onda de pulso entre dois pontos no sistema arterial. Adaptado de Laurent²².....20
- Figura 3. Composição da onda de pulso aórtica pela onda ejetora e onda refletida. A onda de pulso aórtica é composta pelo somatório da onda ejetora e da onda refletida. PP: pressão de pulso. Pe: amplitude da onda ejetora. Pr: amplitude da onda refletida. Adaptado de García-Espinosa et al.²⁴21
- Figura 4. Onda pulso em uma aorta proximal rígida em um ciclo cardíaco. A pressão de aumento (PAo) reflete o aumento da pressão decorrente da chegada da onda refletida durante a sístole. P1: pico sistólico atribuído à onda ejetora. P2: segundo pico sistólico atribuído ao aumento de pressão causado pela onda refletida. A incisura dicrótica corresponde à fase final da ejeção ventricular e é produzida pelo fechamento da valva aórtica. PASc: pressão arterial sistólica central. PP: pressão de pulso. PAM: pressão arterial média. PADc: pressão arterial diastólica central. Alx: índice de aumento. Adaptado de Husmann et al.²⁵22
- Figura 5. Esquema gráfico das ondas ejetora e refletida na aorta proximal. (A) No jovem com artérias elásticas a onda refletida chega na diástole, não causa aumento do pico sistólico e preserva o fluxo diastólico. (B) No idoso com aorta rígida a onda refletida chega na sístole, causa aumento do pico sistólico e redução do fluxo diastólico. Adaptado de Husmann et al.²⁵23
- Figura 6. Medição de rigidez arterial com aparelho Mobil-O-Graph em detalhe. Arquivo do autor.30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Categorias da isquemia crônica de membros inferiores.....	15
Tabela 2. Classificação WIFI simplificada para avaliação do risco de amputação de membros inferiores.....	17
Tabela 3. Risco de amputação em um ano baseado na classificação WIFI.	18
Tabela 4. Estimativa do benefício ou da necessidade de revascularização baseada na classificação WIFI.....	18
Tabela 5. Tamanho da amostra de acordo com o poder do teste para comparação do $Alx@75$ entre desfechos positivos e negativos	28
Tabela 6. Características clínicas e laboratoriais de 136 pacientes com isquemia crítica de membros inferiores.	39
Tabela 7. Classificação WIFI, parâmetros de isquemia e de rigidez arterial em 136 pacientes com isquemia crítica.	40
Tabela 8. Análise univariada das variáveis clínicas e bioquímicas conforme o desfecho "amputação maior ou óbito" em 136 pacientes com isquemia crítica de membros inferiores.....	41
Tabela 9. Análise univariada dos índices de rigidez arterial, de parâmetros hemodinâmicos e de isquemia do membro em 136 pacientes com isquemia crítica de membros inferiores.	42
Tabela 10. Análise multivariada por meio de regressão logística para o desfecho "amputação maior ou óbito"	43

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1. Diagrama de fluxo de 136 pacientes com isquemia crítica de membros inferiores estudados.34
- Gráfico 2. Curvas ROC das variáveis contínuas preditoras do desfecho "amputação maior ou óbito". Os pontos vermelhos representam pontos de corte de maior sensibilidade e menor falso positivo, chamado índice de Youden. VOP: velocidade de onda de pulso. Alx@75: índice de aumento corrigido para 75 batimentos por minuto. ITB: índice tornozelo/braço. AUC: área sob a curva.43
- Gráfico 3. Curvas ROC agrupadas das variáveis preditoras do desfecho "amputação maior ou óbito". ITB: índice tornozelo/braço. VOP: velocidade da onda de pulso.44
- Gráfico 4. Curva de sobrevivência de Kaplan Meier da VOP conforme o valor de maior sensibilidade e menor falso positivo para predição do desfecho "amputação maior ou óbito". VOP: velocidade da onda de pulso.44
- Gráfico 5. Curva de sobrevivência de Kaplan Meier conforme o valor do ITB de maior sensibilidade diagnóstica para o desfecho "amputação maior ou óbito". ITB: índice tornozelo/braço.45
- Gráfico 6. Curva de sobrevivência de Kaplan Meier de pacientes com pressão de aumento acima de 22,5 mmHg e abaixo deste valor. PAo: pressão de aumento.45

LISTA DE ABREVIATURAS

AIT: acidente isquêmico transitório.

Alx: índice de aumento.

Alx@75: índice de aumento corrigido para a frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto.

AUC: *area under the curve*, área sob a curva.

AVC: acidente vascular cerebral.

DAOP: doença arterial obstrutiva periférica.

HBA1C: hemoglobina glicada.

HR: *hazard ratio*, razão de risco.

IC: intervalo de confiança

ITB: índice tornozelo/braço.

OR: *odds ratio*, razão de chances.

PADc: pressão arterial diastólica central.

PAM: pressão arterial média.

PAo: pressão de aumento.

PASc: pressão arterial sistólica central.

PP: pressão de pulso.

PPc: pressão de pulso central.

ROC: *receiver operating characteristic*, característica de operação do receptor.

RVT: resistência vascular total.

VOP: velocidade da onda de pulso.

WIFI: acrônimo de *Wound, Ischemia and Foot Infection*; ferida, isquemia e infecção do pé.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	A isquemia crítica de membro e o impacto na vida das pessoas.....	14
1.2	Conceito e fisiopatologia da rigidez arterial.....	18
1.3	Índices de rigidez arterial	19
1.4	Avaliação de rigidez arterial em pacientes com isquemia crítica.	24
1.5	Objetivos	25
2	MÉTODO	26
2.1	População de estudo	26
2.2	Cálculo amostral	27
2.3	Variáveis clínicas e laboratoriais coletadas.....	29
2.4	Medidas de rigidez arterial e parâmetros hemodinâmicos	29
2.5	Medida do índice tornozelo/braço	31
2.6	Seguimento dos pacientes	32
2.7	Análise estatística	32
3	RESULTADOS	34
4	DISCUSSÃO	46
5	CONCLUSÕES	52
6	REFERÊNCIAS	53
7	APÊNDICES	59
7.1	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	59
7.2	APÊNDICE B - Instrumento de Coleta de Dados.....	61
8	ANEXOS	62
8.1	ANEXO A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa.....	62
8.2	ANEXO B - Formulário de Dados do Mobil-O-Graph ®	67

1 INTRODUÇÃO

1.1 A isquemia crítica de membro e o impacto na vida das pessoas

A doença arterial de membros inferiores, conhecida como doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), é uma das manifestações da aterosclerose sistêmica. Está associada a incapacidade física relacionada a dificuldade para deambulação, a amputação do membro inferior, a outras doenças cardiovasculares e a aumento da mortalidade.¹

A DAOP tem se tornado um problema de saúde pública devido a taxas de prevalência e incidência em elevação nas últimas duas décadas. Este fato é decorrente do aumento da longevidade das pessoas e de hábitos de vida que levam aos principais fatores de risco que são o tabagismo, a dislipidemia, a hipertensão e a diabetes tipo 2.^{2,3} Estudos populacionais mostram taxas de prevalência da DAOP acima de 20% em pessoas acima de 60 anos.^{2,4} No Brasil, foi reportada a prevalência da DAOP em 10,5% da população acima de 18 anos.⁵

A isquemia crítica de membro inferior consiste no grau mais avançado da DAOP (**Tabela 1**).⁶ A isquemia crítica é definida pela dor isquêmica em repouso ou por lesões tróficas, que são as úlceras isquêmicas e as gangrenas (**Figura 1**).⁷ Entre 1 a 3% dos pacientes com DAOP desenvolvem isquemia crítica.⁷ Estudos mostram que após um ano do diagnóstico de isquemia crítica a mortalidade chega a 25%, somente 45% dos pacientes estão vivos com os dois membros e 30% sofreram uma amputação maior.^{7,8}

Tabela 1. Categorias da isquemia crônica de membros inferiores

Categoria	Descrição clínica
0	Assintomático. Sem doença oclusiva hemodinamicamente significativa
1	Claudicação leve
2	Claudicação moderada
3	Claudicação grave
4	Dor isquêmica em repouso
5	Perda tecidual menor: úlcera que não cicatriza ou gangrena focal, comumente localizada na região anterior do pé
6	Perda tecidual maior: úlcera com comprometimento dos planos profundos, além do subcutâneo, que se estende proximalmente ao nível dos ossos metatarsianos.

Adaptado de Rutherford⁶



Figura 1. A: úlcera isquêmica. B: gangrena do 5º dedo. Arquivo do autor.

O principal indicador objetivo da isquemia de membros inferiores é o índice tornozelo/braço (ITB), que consiste na razão entre a pressão sistólica no tornozelo e no braço. A medida das pressões das artérias tibiais no tornozelo é feita com aparelho de Doppler contínuo e esfigmomanômetro aneroide. O limite diagnóstico para DAOP é o $ITB \leq 0,90$.^{7,9,10} Quanto menor o ITB, menor a perfusão do membro. Assim, o ITB contribui para o diagnóstico diferencial da dor em membros inferiores e das lesões tróficas, estabelecendo um parâmetro objetivo de perfusão tecidual e apresentando valor prognóstico de risco cardiovascular. Pacientes com $ITB \leq 0,90$ têm risco de

mortalidade por causas cardiovasculares 3 a 6 vezes maior em relação àqueles com ITB normal.⁷

A probabilidade de amputação e o benefício em revascularizar um membro deveriam ser avaliados em conjunto com o grau de infecção e de perda tecidual, além da quantificação da isquemia.^{11,12} A possibilidade de prever a cicatrização das lesões e do risco de amputação é de especial importância em pacientes diabéticos. Entre as amputações não traumáticas, 50% a 70% ocorrem nesta população.¹³ A prevalência de amputações varia entre 1,3% a 7% da população de pacientes diabéticos.¹⁴ Para melhor caracterizar o quadro clínico de pacientes diabéticos com lesões isquêmicas, novos sistemas de classificação foram criados, dentre eles destaca-se a classificação WIFI, acrônimo de *Wound, Ischemia and Foot Infection* (**Tabela 2**).¹¹ A classificação WIFI é usada para avaliar o risco de amputação (**Tabela 3**) e o benefício ou necessidade da revascularização do membro (**Tabela 4**).

É importante definir o risco que o indivíduo com isquemia crítica tem de evoluir para amputações maiores ou óbito. Nesse sentido, há fatores de risco bem estabelecidos, como a presença de insuficiência renal crônica e a insuficiência cardíaca grave.¹⁵ A classificação WIFI tem valor para avaliar a probabilidade de cicatrização das úlceras isquêmicas e de amputações maiores.¹⁶ Em pacientes com doença aterosclerótica, vários indicadores têm sido estudados para estratificação do risco de mortalidade, dentre eles, os marcadores de rigidez arterial.¹⁷ A análise de marcadores de rigidez arterial em pacientes com isquemia crítica é pouco estudada e ainda não há dados sobre o valor preditivo para amputações ou óbito neste grupo de pessoas.¹⁸

Tabela 2. Classificação WIFI simplificada para avaliação do risco de amputação de membros inferiores.

Componente	Índice	Descrição
W (<i>wound</i>)	0	Ausência de úlceras (dor isquêmica em repouso)
	1	Úlcera superficial e pequena distal na perna ou no pé, sem gangrena
	2	Úlcera profunda com exposição óssea, da articulação ou de tendões ou gangrena limitada aos pododáctilos
	3	Úlcera profunda extensa ou úlcera em toda a espessura da pele do calcâneo ou gangrena extensa
I (<i>ischemia</i>)		ITB Pressão de tornozelo Pressão de hálux ou TcPO ₂ (mmHg)
	0	≥ 0,80 > 100 ≥ 60
	1	0,60 – 0,79 70 – 100 40 – 59
	2	0,40 – 0,59 50 – 70 30 – 39
	3	< 0,40 < 50 < 30
FI (<i>foot infection</i>)	0	Sem sintomas ou sinais de infecção
	1	Infecção local envolvendo somente pele e tecido subcutâneo
	2	Infecção local envolvendo maior profundidade que a pele ou tecido subcutâneo
	3	Síndrome de resposta inflamatória sistêmica

ITB: índice tornozelo/braço. TcPO₂: pressão transcutânea de oxigênio. W: *wound*, ferida. I: *ischemia*, isquemia. FI: *foot infection*, infecção do pé. Adaptada de Mills et al.¹¹

Tabela 3. Risco de amputação em um ano baseado na classificação WIFI.

	Isquemia 0				Isquemia 1				Isquemia 2				Isquemia 3			
W0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	L	M	H	L	M	M	H
W1	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	M	H	H	M	M	H	H
W2	L	L	M	H	M	M	H	H	M	H	H	H	H	H	H	H
W3	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	FI	FI	FI	FI												
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3

W: wound, ferida. VL: very low, muito baixo. L: low, baixo. M: moderate, moderado. H: high, alto. FI: foot infection, infecção do pé. Adaptada de Mills et al.¹¹

Tabela 4. Estimativa do benefício ou da necessidade de revascularização baseada na classificação WIFI.

	Isquemia 0				Isquemia 1				Isquemia 2				Isquemia 3			
W0	VL	VL	VL	VL	VL	L	L	M	L	L	M	M	M	H	H	H
W1	VL	VL	VL	VL	L	M	M	M	M	H	H	H	H	H	H	H
W2	VL	VL	VL	VL	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
W3	VL	VL	VL	VL	M	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H
	FI	FI	FI	FI												
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3

W: wound, ferida. VL: very low, muito baixo. L: low, baixo. M: moderate, moderado. H: high, alto. FI: foot infection, infecção do pé. Adaptada de Mills et al.¹¹

1.2 Conceito e fisiopatologia da rigidez arterial.

Rigidez arterial é o termo empregado para caracterizar as alterações das propriedades físicas da parede arterial, tais como a distensibilidade, a complacência e a elasticidade.¹⁹ A rigidez arterial resulta primariamente da arteriosclerose, um processo degenerativo da túnica média das artérias que ocorre com o envelhecimento, potencializado por fatores de risco cardiovascular.²⁰

O aumento da rigidez dos vasos altera o padrão de fluxo arterial levando ao aumento do pico de pressão sistólica e a redução do fluxo diastólico. As variações de pressão do ciclo cardíaco causam distensão das grandes artérias na sístole e recolhimento elástico na diástole. Durante a sístole, a elasticidade das artérias centrais possibilita que a onda de pressão seja absorvida, evitando que todo o volume ejetado seja direcionado para a circulação periférica. O recolhimento elástico da parede arterial durante a diástole é responsável pela manutenção do fluxo diastólico

em vários tecidos. A manutenção do fluxo durante a diástole é extremamente importante em órgãos como o coração e o cérebro, pois eles necessitam de manutenção da perfusão durante todo o ciclo cardíaco.¹⁸⁻²⁰

O processo de acomodação do volume ejetado durante a sístole e de retorno elástico produzido na diástole ocorre principalmente em artérias elásticas como a aorta, as carótidas, as renais e a circulação mesentérica. Nas artérias dos membros a manutenção do fluxo diastólico é menor devido à maior resistência vascular periférica e por se tratarem de artérias musculares, com menor conteúdo elástico na parede.¹⁹ A arteriosclerose aumenta o processo de degeneração elástica da parede arterial. Esse processo leva ao enrijecimento das artérias e perda do mecanismo de distensão e acomodação do volume ejetado na sístole bem como no retorno durante a diástole.²¹

1.3 Índices de rigidez arterial

Após a contração ventricular, a pressão gerada na aorta navega como uma onda. A velocidade da onda de pulso (VOP) consiste na razão da distância percorrida pelo tempo entre diferentes pontos no sistema arterial (**Figura 2**).^{22,23} A medida da VOP entre a artéria carótida e a artéria femoral é considerada um preditor de risco cardiovascular e é o principal indicador da rigidez arterial.¹⁹ Em aortas elásticas, isentas de doença aterosclerótica, a VOP é baixa, em torno de 3 a 5 m/s. Isso ocorre devido à distensão das paredes da aorta. Em artérias com paredes rígidas, a VOP aumenta.²³

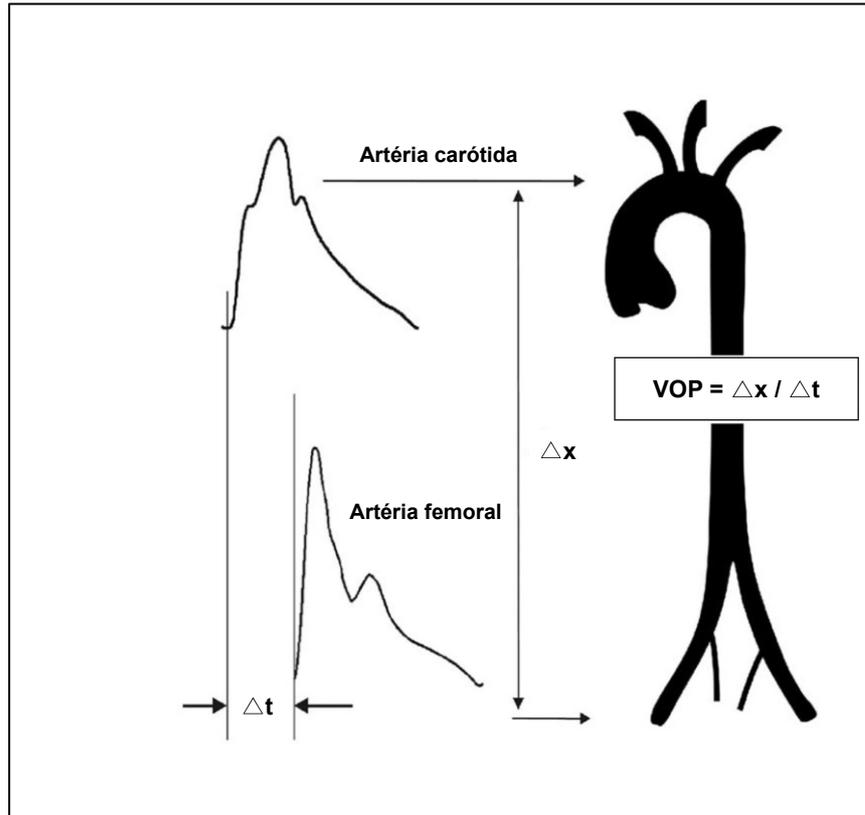


Figura 2. Diferença de ondas de pulso entre as artérias carótida e femoral comum e cálculo da velocidade de onda de pulso. VOP: velocidade de onda de pulso. Δx : distância percorrida pela onda de pulso. Δt : tempo gasto pela onda de pulso entre dois pontos no sistema arterial. Adaptado de Laurent²²

À medida que a onda de pulso se desloca do coração para as artérias periféricas encontra obstáculos que causam amortecimento e formação de ondas de reflexão. A onda de pulso incidente encontra aumento da resistência quando chega às artérias musculares periféricas e às arteríolas, causando ondas de reflexão em direção ao coração. Para melhor entendimento, as ondas de pulso podem ser categorizadas como uma onda incidente (ou ejetora) e uma onda de reflexão. A forma da onda de pulso resultante é a somatória da onda incidente e da onda refletida (**Figura 3**).^{19,24,25}

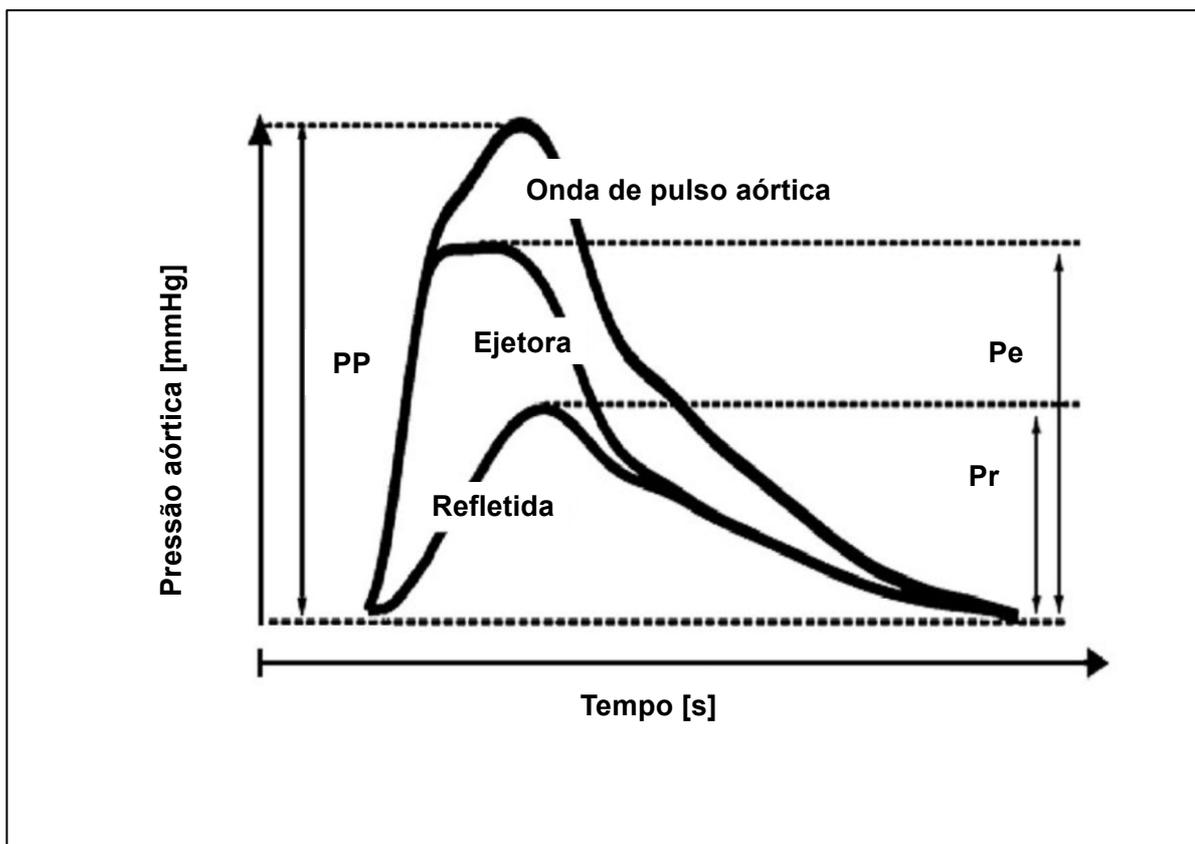


Figura 3. Composição da onda de pulso aórtica pela onda ejetora e onda refletida. A onda de pulso aórtica é composta pelo somatório da onda ejetora e da onda refletida. PP: pressão de pulso. Pe: amplitude da onda ejetora. Pr: amplitude da onda refletida. Adaptado de García-Espinosa et al.²⁴

A **Figura 4** mostra a onda de pulso na raiz da aorta numa situação de rigidez arterial aumentada seja pelo envelhecimento ou por aterosclerose. Devido à elevação da VOP, a onda refletida chega precocemente à aorta proximal no início da sístole (ponto P1 do gráfico). Esse movimento contribui para o aumento da pressão arterial sistólica mostrado no gráfico no ponto P2. A pressão de aumento (PAo) mede a elevação absoluta de pressão entre os dois picos sistólicos. O índice de aumentação (Alx) mede em percentuais o aumento de pressão que é devido ao retorno precoce da onda refletida. O Alx é expresso pela razão entre a pressão de aumento/pressão de pulso e, quanto maiores as reflexões das ondas de pulso, como nos casos de

elevado tônus arteriolar ou de obstruções arteriais, maior o Alx. A correção do Alx para a frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto (Alx@75) é feita pelos aparelhos de medida de rigidez arterial para que esse indicador seja independente da frequência cardíaca do paciente. O Alx@75 é calculado pela fórmula: $AIX@75 = Alx - 0,39 * (75 - \text{frequência cardíaca})$.²⁶ O Alx e o Alx@75 são considerados indicadores indiretos de rigidez arterial e preditores de eventos cardiovasculares.^{22,25} Num estudo populacional com 5960 participantes, cada aumento do Alx em 10% foi relacionado a um risco relativo de 1,08 de aumento de chance de eventos cardiovasculares maiores tais como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e óbito.²⁷

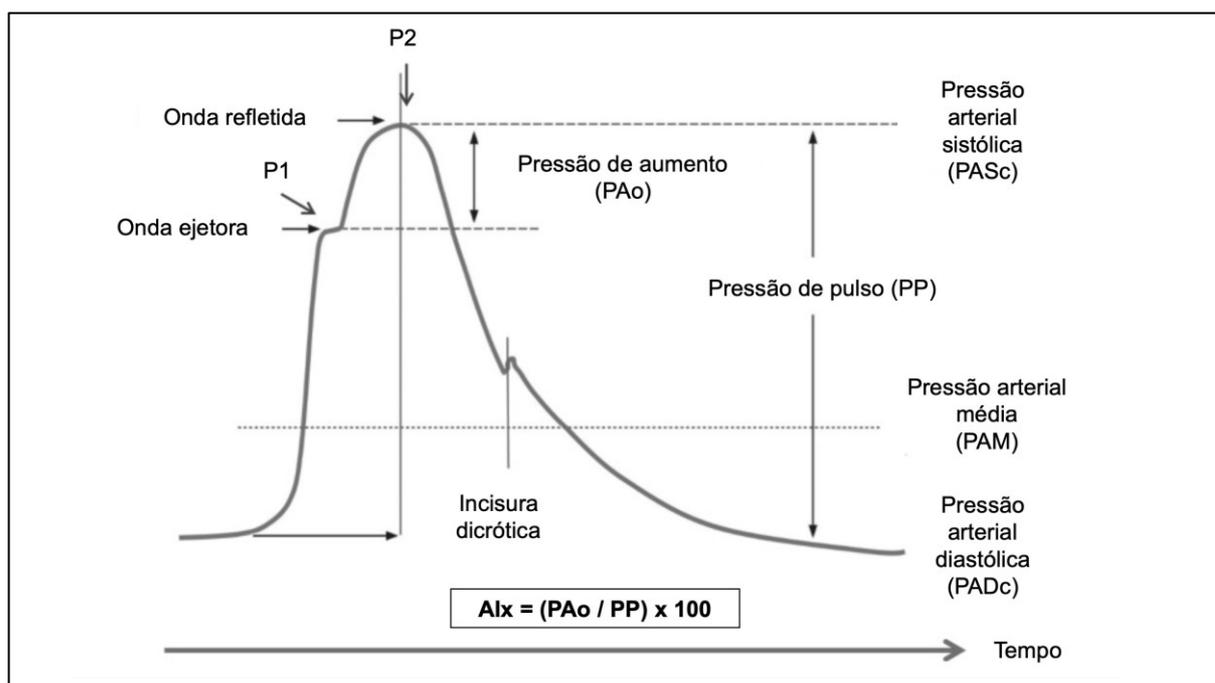


Figura 4. Onda pulso em uma aorta proximal rígida em um ciclo cardíaco. A pressão de aumento (PAo) reflete o aumento da pressão decorrente da chegada da onda refletida durante a sístole. P1: pico sistólico atribuído à onda ejetora. P2: segundo pico sistólico atribuído ao aumento de pressão causado pela onda refletida. A incisura dicrótica corresponde à fase final da ejeção ventricular e é produzida pelo fechamento da valva aórtica. PAsc: pressão arterial sistólica central. PP: pressão de pulso. PAM: pressão arterial média. PADc: pressão arterial diastólica central. Alx: índice de aumentação. Adaptado de Husmann et al.²⁵

Indivíduos jovens apresentam grande elasticidade das artérias. Como a VOP é baixa nesses casos, a onda de pulso refletida chega à aorta torácica na diástole. Assim, ela contribui para o aumento do fluxo diastólico com manutenção do fluxo constante nas coronárias e nas artérias cerebrais. Com o envelhecimento, ocorre uma elevação da VOP devido à perda da elasticidade em grandes artérias. Sendo assim, a onda refletida então passa a chegar à raiz da aorta na sístole, causando aumento da PAo e do Alx (**Figura 5**).^{18,25}

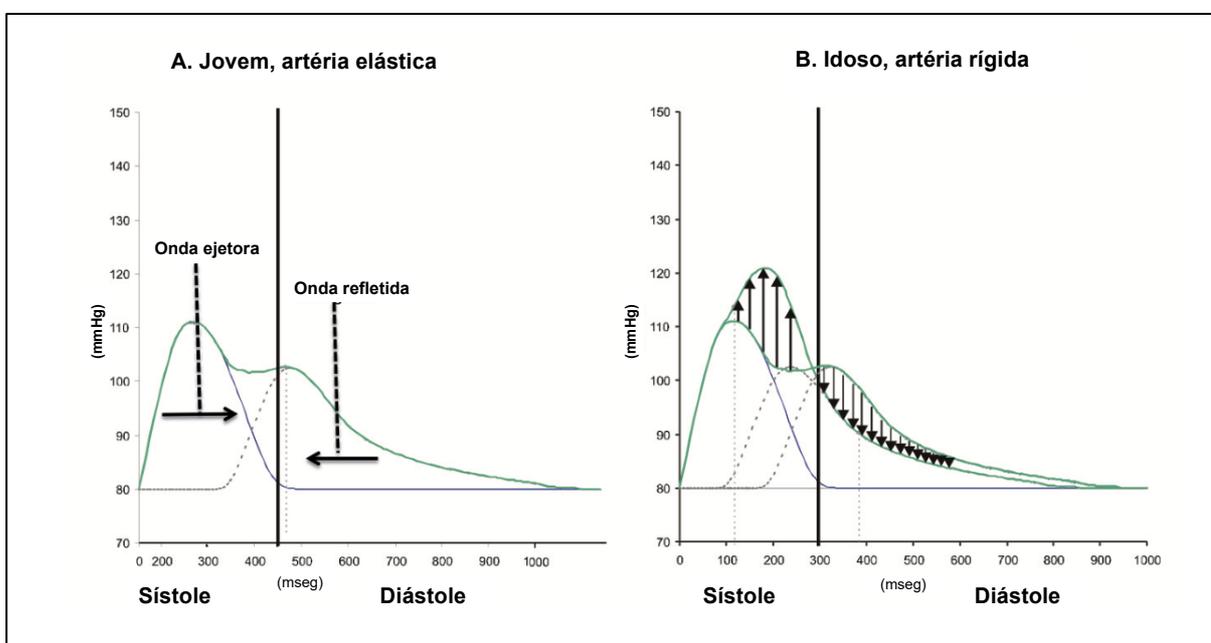


Figura 5. Esquema gráfico das ondas ejetora e refletida na aorta proximal. (A) No jovem com artérias elásticas a onda refletida chega na diástole, não causa aumento do pico sistólico e preserva o fluxo diastólico. (B) No idoso com aorta rígida a onda refletida chega na sístole, causa aumento do pico sistólico e redução do fluxo diastólico. Adaptado de Husmann et al.²⁵

A medida das pressões na aorta e o cálculo da VOP e do Alx podem ser feitos por meio de cateterismo, porém, a medida invasiva tem pouca aplicabilidade clínica. Estudos com medidas de pressão central são realizados em humanos somente em situações de pesquisa clínica e para validação de métodos não-invasivos.¹⁹ Um dos métodos não invasivos de medida dos índices de rigidez arterial consiste no uso de

equipamentos com manguitos que captam a onda de pulso por oscilometria. Os valores de pressão central são inferidos por meio de modelos matemáticos. A artéria braquial, por ser poupada de alterações ateroscleróticas em relação a outros segmentos arteriais, consiste no local adequado para medidas de pressão por oscilometria.¹⁹ Equipamentos oscilométricos portáteis têm a vantagem de serem menos dependentes de operadores e fáceis de utilizar.

1.4 Avaliação de rigidez arterial em pacientes com isquemia crítica.

A rigidez arterial aumentada é um biomarcador associado a aumento da mortalidade e dano em órgãos-alvo resultando em doenças cardíacas, acidente vascular cerebral e insuficiência renal.^{17,28,29} Embora haja várias publicações voltadas para índices de rigidez arterial em pacientes com claudicação,³⁰⁻³⁴ há poucas investigações em pacientes com isquemia crítica e, mesmo assim, os achados são inconclusivos.³⁵ Num estudo transversal, os autores demonstraram que pacientes com isquemia crítica do membro inferior tem VOP e $Alx@75$ mais elevados que controles e que há uma relação entre o grau de isquemia do membro e a rigidez arterial.³⁶

Conhecer a relação da rigidez arterial em pacientes com doença arterial periférica avançada é importante para identificar os indivíduos com maior risco, uma vez que esse grupo é submetido com frequência a procedimentos invasivos para revascularização.

Definir se os marcadores de rigidez arterial são preditores de desfechos da isquemia crítica ameaçadora ao membro poderá ser útil para estabelecer o prognóstico deste grupo de pacientes logo na avaliação inicial. O diagnóstico precoce de rigidez arterial elevada permite o tratamento com medidas específicas, direcionadas para redução dos parâmetros de rigidez.¹⁷ Estudos mostram que a

realização de intervenções para melhora da isquemia do membro levam a redução dos parâmetros de rigidez.^{33,34}

Desse modo, é importante identificar dentre os pacientes com isquemia crítica aqueles com risco mais elevado e maior probabilidade de perda do membro. Várias relações entre isquemia crítica e índices de rigidez arterial podem ter utilidade clínica. Se pacientes com isquemia crítica e rigidez arterial aumentada têm maior risco de perda do membro, a medida dos índices de rigidez talvez possa indicar intervenções precoces para revascularização. A relação entre rigidez arterial elevada e mortalidade em pacientes com isquemia do membro ainda não foi estudada.

1.5 Objetivos

O objetivo geral foi avaliar se os índices de rigidez arterial são variáveis preditoras de desfechos negativos - amputação ou óbito - em pacientes com isquemia crítica de membros inferiores.

Os objetivos específicos foram:

- Identificar desfechos clínicos da isquemia de membro inferior – preservação do membro, amputação maior e óbito - em pacientes com isquemia crítica.
- Identificar diferenças entre mulheres e homens na categoria da isquemia de membros inferiores, nos índices de rigidez arterial e nos parâmetros hemodinâmicos avaliados por oscilometria da artéria braquial.
- Identificar outras variáveis preditoras para amputação maior ou óbito.

2 MÉTODO

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Felício Rocho, certificado de apresentação para apreciação ética (CAAE) número 55440616.1.00005125. O projeto foi aprovado inicialmente como estudo transversal em 12/5/2016 (parecer 1.541.000). Em 11/06/2018 foi aprovada a emenda para continuação do projeto como estudo prospectivo (parecer 2.704.735).

2.1 População de estudo

Foram avaliados pacientes da unidade ambulatorial de Angiologia e Cirurgia Vasculardo hospital Felício Rocho no período de maio de 2016 a fevereiro de 2019. Foram incluídos pacientes com idade maior ou igual a 50 anos e menor que 90 anos que se apresentavam com isquemia crítica ameaçadora ao membro. A isquemia crítica foi caracterizada clinicamente por dor isquêmica em repouso (classe 4 de Rutherford) ou pela presença de lesões isquêmicas nos pés (classes 5 e 6 de Rutherford).⁶ Os pacientes deveriam apresentar o ITB menor 0,80, o que os classificaria a partir do grau de isquemia 1 da classificação WIFI.¹¹

Foram excluídos pacientes com doença arterial classificada como assintomática ou claudicantes (classes 0 a 3 de Rutherford), pacientes com ITB maior ou igual a 0,80 e aqueles com isquemia bilateral avançada dos membros.^{6,7,11} Foram excluídos aqueles com oclusão arterial aguda, os que apresentaram nos últimos seis meses com infarto agudo do miocárdio, angina instável ou acidente vascular encefálico, pacientes com indicação para amputação primária devido a extensa necrose atingindo o retropé, pacientes com insuficiência cardíaca estágio IV de acordo com a classificação da *New York Heart Association*, aqueles com doença maligna

diagnosticada e os que não aceitaram a participação após explicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

2.2 Cálculo amostral

A amostragem ocorreu de modo não-probabilístico e por conveniência. À medida que os pacientes eram agendados na unidade ambulatorial, foram identificados pelo autor do estudo se apresentavam os critérios de inclusão. A participação na pesquisa foi proposta e havia agendamento para explicação do termo de consentimento e dos exames a serem feitos. Caso o paciente aceitasse a participação, as medidas de pressão arterial em membros superiores e inferiores e as medidas de rigidez arterial eram realizadas pelo autor principal e/ou por assistentes de pesquisa treinados. Os pacientes retornavam à unidade ambulatorial do hospital sempre que necessário para tratamento das feridas ou acompanhamento clínico. O seguimento para coleta de informações sobre amputações menores, preservação do membro e óbito foi feito após 30 dias e a cada seis meses, inicialmente por contato telefônico e, sempre que possível, com retorno ao hospital.

Para calcular o tamanho da amostra, foi considerado o Alx@75 como variável preditora de desfechos em pacientes com isquemia crítica. O tamanho da amostra para diferença entre grupos com e sem isquemia crítica foi calculado considerando uma amostra contínua e grupos independentes. A quantidade de indivíduos em cada grupo é dada por:³⁷

$$N = \frac{2(z_{\alpha} + z_{\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2/\sigma)^2}$$

Em que:

μ_1 é a média de Alx@75 no grupo com isquemia;

μ_2 é a média de Alx@75 no grupo sem isquemia;

σ é o desvio padrão comum do Alx@75 em ambos os grupos;

z_{α} é o percentil da distribuição normal correspondente ao nível de significância;

z_{β} é o percentil da distribuição normal correspondente ao poder do teste.

O tamanho do efeito foi calculado a partir de estudo transversal de Mendes-Pinto et al.³⁶ Considerando a diferença entre as médias do Alx@75 entre grupos com e sem isquemia crítica e o desvio-padrão de toda a população estudada, o tamanho do efeito seria $\frac{\mu_1 - \mu_2}{\sigma} = 0,93$, configurando um efeito grande. Foram considerados dados publicados no *Intersociety Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)* que mostram que, após um ano, 55% dos pacientes com diagnóstico de isquemia crítica evoluem para amputação maior ou óbito.⁷ Utilizando um nível de significância de 5%, pode-se verificar na **Tabela 5** o tamanho da amostra necessário para atingir o poder do teste desejado.³⁷

Tabela 5. Tamanho da amostra de acordo com o poder do teste para comparação do Alx@75 entre desfechos positivos e negativos

Poder do Teste	Tamanho da Amostra
80%	96
85%	102
90%	118
95%	135

Assim, considerando uma perda de seguimento de 10%, a meta foi incluir 135 participantes na pesquisa e acompanhá-los por um período mínimo de um ano para avaliar os desfechos positivos e negativos da isquemia crítica.

2.3 Variáveis clínicas e laboratoriais coletadas

Foram coletados dados epidemiológicos, parâmetros bioquímicos, realizadas medidas de rigidez arterial e o ITB. Foram definidos como tabagistas aqueles que fumavam à época da entrevista ou que haviam interrompido o hábito nos últimos seis meses. Diabetes foi definida pela glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou uso de insulina ou hipoglicemiantes orais. Hipertensão foi definida como pressão sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mmHg durante a entrevista ou pelo uso de anti-hipertensivos. Dislipidemia foi definida como colesterol sérico total acima de 200 mg/dL ou uso de estatinas. História de doença coronariana foi definida como passado de infarto do miocárdio no último ano antes da avaliação ou qualquer intervenção coronariana prévia. História de acidente vascular cerebral (AVC) foi definida pelo relato do paciente ou presença de sequelas neurológicas. Foram considerados os exames laboratoriais mais recentes ou até dos últimos seis meses da avaliação e coletados dados referentes à glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HBA1C), creatinina e ureia séricas.

2.4 Medidas de rigidez arterial e parâmetros hemodinâmicos

As medidas de pressão arterial foram feitas com o esfigmomanômetro aneróide em ambos os braços, com o paciente sentado. Foram feitas duas medidas de pressão em cada braço e a média foi considerada para análise.

A medida dos índices de rigidez arterial foi feita com o aparelho Mobil-O-Graph (IEM, Stolberg, Alemanha) (**Figura 6**). O aparelho apresenta um manguito com sensor de alta fidelidade para captação das ondas de pulso da artéria braquial. Após as medidas oscilométricas da pressão arterial, o manguito reinsufla no nível da pressão diastólica por 10 segundos e capta informações das ondas de pulso. A onda de pulso

aórtica é gerada usando uma função matemática.³⁸ O programa faz a separação das ondas por meio da decomposição da onda de pulso aórtica em onda ejetora e onda refletida (**Anexo 2**).



Figura 6. Medição de rigidez arterial com aparelho Mobil-O-Graph em detalhe. Arquivo do autor.

O Alx é avaliado a partir da onda de pressão aórtica central que é caracterizada por dois picos de pressão. O primeiro deles é causado pela contração do ventrículo esquerdo e o segundo é o resultado da onda de reflexão. A diferença entre eles representa a PAo, que reflete o grau em que a pressão arterial aumenta por causa da onda de reflexão. A aparelho Mobil-O-Graph faz a correção para a frequência

cardíaca, fornecendo o $Alx@75$. A VOP é estimada por meio de modelos matemáticos que levam em consideração os parâmetros obtidos pela análise das ondas de pulso.

Os índices de rigidez avaliados foram a VOP, a PAo e o $Alx@75$ [$AIX@75 = Alx - 0,39 * (75 - \text{frequência cardíaca})$]. Foram realizadas três medidas consecutivas com o aparelho posicionado sobre a projeção da artéria braquial no braço dominante ou naquele que apresentava a maior pressão arterial sistólica, com o paciente assentado.

Os parâmetros hemodinâmicos medidos foram: resistência vascular total (RVT), débito cardíaco, índice cardíaco, pressão arterial sistólica central (PASc), pressão arterial diastólica central (PADc), pressão de pulso central (PPc) e volume sistólico. As medicações em uso pelos pacientes não foram suspensas para a medição dos dados.

2.5 Medida do índice tornozelo/braço

O ITB foi medido com o paciente em posição supina, com uso de aparelho de Doppler de ondas contínuas portátil com sonda de 7,5 mHz (Microem, Ribeirão Preto, Brasil). Foram medidas as pressões sistólicas nas artérias pediosa e tibial posterior, bilateralmente, com uso do Doppler e esfigmomanômetro aneroide na perna. O ITB de cada membro inferior foi calculado dividindo-se a maior pressão nas artérias tibiais pela maior pressão braquial sistólica, medida com o mesmo esfigmomanômetro. O membro inferior que apresentava o menor ITB foi o considerado para análise e chamado de membro índice.

2.6 Seguimento dos pacientes

Após inclusão no estudo, os pacientes foram seguidos no ambulatório para tratamento da isquemia de membro, conforme orientação do médico responsável pelo paciente. O protocolo de pesquisa consistia na avaliação inicial pela equipe de pesquisa, coleta de dados clínicos, laboratoriais e medida da rigidez arterial com o aparelho Mobil-O-Graph (**Apêndice 7.2 e Anexo 2**). Os pacientes foram seguidos por intervalos regulares pela equipe de pesquisa: após 1 mês da avaliação inicial e a cada 6 meses.

Consultas de avaliação eram agendadas a cada 6 meses para a avaliação do paciente quanto à preservação do membro, presença de amputações maiores ou óbito. Amputação maior foi definida como amputação de todo o pé ou no nível proximal, como transtibial, no joelho ou transfemoral; amputações de pododáctilos e no nível transmetatarsiano foram consideradas amputações menores.^{7,11} Caso o paciente não comparecesse à consulta, o contato telefônico era feito com o mesmo ou familiares para definição se houve os desfechos de amputação maior ou óbito.

O grupo de pacientes que mantiveram o membro preservado durante o período de seguimento foi chamado de Grupo 1. O grupo de pacientes que evoluíram para amputação maior ou para óbito foi chamado de Grupo 2.

2.7 Análise estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como contagens e percentuais e as quantitativas como média \pm desvio-padrão. As variáveis quantitativas foram comparadas pelo teste *t-Student* e *Mann-Whitney*, conforme a avaliação da normalidade dos dados. As variáveis categóricas foram comparadas por meio dos testes qui-quadrado e exato de Fisher.

A análise univariada dos dados foi feita entre os grupos 1 e 2. Aquelas variáveis que apresentaram diferença estatisticamente significativa com valor de $p < 0,05$ foram incluídas em um modelo de análise multivariada por meio de regressão logística ao qual foi aplicada a estratégia *stepwise*. O desfecho binário de resultado foi a presença de amputação maior ou de óbito, analisados em conjunto e chamado de desfecho negativo.

A regressão logística identificou variáveis preditoras do desfecho negativo (amputação maior ou óbito). Curvas ROC (*receiver operating characteristics*) foram feitas dessas variáveis, com objetivo de identificar o ponto de maior sensibilidade e menor falso-positivo que pudesse determinar a presença do desfecho negativo. Esse ponto de maior sensibilidade é chamado de índice de Youden.

Foram realizadas curvas de sobrevida de Kaplan Meier dos pacientes usando as variáveis preditoras do desfecho negativo (amputação maior ou óbito). O ponto de corte identificado na curva ROC foi usado para dividir os pacientes na análise de sobrevida. Desse modo, foi possível avaliar se houve diferença entre os grupos, conforme a variável estudada, em relação à preservação do membro. Para avaliar o impacto de fatores no tempo de ocorrência do desfecho foi feita a regressão multivariada de Cox. A diferença entre os grupos foi quantificada pelo cálculo da razão de risco (*hazard ratio, HR*).

Os dados foram tabulados em tabela Microsoft Excel. A análise foi desenvolvida nos programas Minitab versão 17, GraphPad Prism versão 8 e R versão 3.3.2 e foi adotado o nível de significância de 5%.

3 RESULTADOS

Um total de 136 pacientes foi analisado com idade variando de 50 a 90 anos, média de idade de $75,6 \pm 8,8$ anos e mediana de idade de 76 anos. Os pacientes foram acompanhados por um período que variou entre 47 e 1008 dias (2 anos e 9 meses) e a média de seguimento foi $431,16 \pm 253,72$ dias (1 ano 2 meses). Dentre os 136 pacientes com isquemia de membro, 60 (44%) necessitaram de amputações menores, caracterizadas por amputações de dedo ou até o nível do antepé. Houve 27 (19,8%) amputações maiores, dentre estes, três evoluíram a óbito. O total de óbitos foi de 9 casos (6,6%). Trinta e três pacientes (24,2%) evoluíram para o desfecho conjunto de amputação maior ou óbito caracterizado por aqueles que apresentaram amputação no nível da perna ou da coxa ou os que morreram. A sobrevida livre de amputação foi de 75,8% (103 pacientes) (Erro! Fonte de referência não encontrada.).

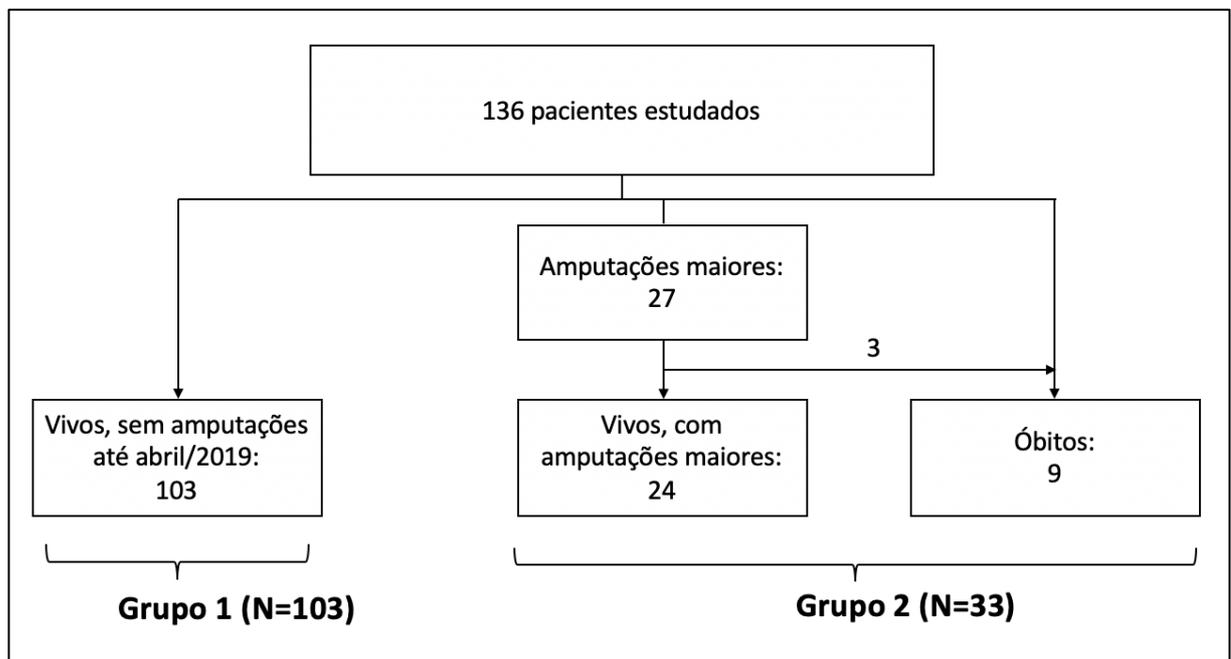


Gráfico 1. Diagrama de fluxo de 136 pacientes com isquemia crítica de membros inferiores estudados.

Houve 62 mulheres com média de idade 77,90 anos e 74 homens com idade média de 71,80 anos ($p < 0,001$) (**Tabela 6**). Homens apresentaram maior estatura, porém, com o índice de massa corporal semelhante ao das mulheres. A porcentagem de homens fumantes foi maior que de mulheres (13,51% vs 3,23%, $p = 0,035$). A amostra tinha 81% de pacientes hipertensos e 78% diabéticos. A maior parte dos pacientes usavam hipoglicemiantes orais (71%), anti-hipertensivos (86,7%), estatinas (61%), antiplaquetários (67%) e insulina (52%). Os pacientes apresentaram níveis elevados de glicemia de jejum e hemoglobina glicada e níveis normais de creatinina e ureia.

A maior parte dos pacientes encontrava-se em estágios iniciais 1 e 2 da classificação WIFI tanto em relação à variável “risco de amputação em 1 ano” quanto ao “benefício/necessidade de revascularização em 1 ano” (**Tabela 7**). Somente um paciente apresentava dor isquêmica em repouso, os restantes 135 apresentavam lesões isquêmicas, sendo que 94% foram classificados como Rutherford 5. Não houve diferença de ITB entre mulheres e homens. As mulheres apresentaram índices de rigidez arterial mais elevados que os homens (VOP $12,46 \pm 1,42$ m/s vs $11,61 \pm 1,90$ m/s, $p < 0,01$; Alx@75 $32,41 \pm 9,10\%$ vs $28,60 \pm 11,10\%$, $p = 0,03$). Dentre os parâmetros hemodinâmicos, houve diferença no índice cardíaco que foi significativamente maior em mulheres ($3,22 \pm 0,59$ L/min*1/m² vs $2,73 \pm 0,53$ L/min*1/m², $p < 0,001$).

A **Tabela 8** mostra a diferença de distribuição das variáveis clínicas e bioquímicas entre o grupo de pacientes sobreviventes e com o membro preservado (grupo 1) e o grupo que evoluiu para o desfecho amputação maior ou óbito (grupo 2). Os pacientes do grupo 2 apresentaram doença coronariana mais frequente que os do

grupo 1. Todos os pacientes do grupo 2 usavam anti-hipertensivos. Pacientes do grupo 2 apresentaram níveis mais elevados de creatinina e ureia que os do grupo 1. Entre os 103 pacientes do grupo com membro preservado, 101 foram submetidos a procedimentos de revascularização nos quais 78 foram por via endovascular e 23 por procedimentos de derivação arterial, classificados como revascularização aberta; em dois casos as úlceras isquêmicas foram tratadas conservadoramente, sem revascularização do membro. Os 33 pacientes do grupo 2 foram revascularizados. Não houve diferença entre os grupos em relação ao tipo de revascularização do membro.

Pacientes que evoluíram para o desfecho de amputação maior e/ou óbito apresentaram vários parâmetros de rigidez arterial mais elevados em relação aqueles com membro preservado (**Tabela 9**). Os índices de rigidez estudados VOP ($11,54 \pm 1,65$ m/s vs $13,41 \pm 1,21$ m/s, $p < 0,001$), $Alx@75$ ($27,12 \pm 9,19\%$ vs $40,42 \pm 6,65\%$, $p < 0,001$) e PAo ($13,40 \pm 7,05$ mmHg vs $29,98 \pm 4,32$ mmHg, $p < 0,001$) foram mais elevados nos pacientes do grupo 2. A resistência vascular total foi mais elevada no pacientes do grupo 2 ($1,19 \pm 0,36$ s*mmHg/mL vs $2,26 \pm 0,41$ s*mmHg/mL, $p < 0,001$). O ITB foi menor nos pacientes do grupo 2 ($0,62 \pm 0,12$ vs $0,43 \pm 0,94$, $p < 0,001$). Entre os 33 pacientes do grupo 2, grande parte apresentava-se em estágios avançados da classificação WIFI. Em relação ao risco de amputação em um ano, 28 (27,18%) pacientes do grupo 1 apresentavam risco intermediário ou alto (estágios 3 e 4, respectivamente) e 29 (87,88%) pacientes do grupo 2 encontravam-se nestes estágios ($p < 0,001$). Em relação ao benefício/necessidade de revascularização em um ano, 40 (38,83%) pacientes do grupo 1 e 33 (93,94%) do grupo 2 ($p < 0,001$) encontravam-se nos estágios 3 e 4.

As variáveis que apresentaram diferenças entre o grupo 1 e 2 na análise univariada entraram no modelo de regressão logística, sendo a variável dependente o desfecho amputação maior ou óbito (**Tabela 10**). A análise de regressão logística mostrou que a VOP, a pressão de aumento, o ITB e a presença de doença coronariana influenciaram no desfecho agrupado de amputação maior ou de óbito. A chance de amputação maior ou óbito aumenta com o incremento da VOP. Por tratar-se de uma regressão logística, essas relações não são lineares, e sim, exponenciais. Desse modo, a cada aumento de 1 m/s da VOP, ocorre aumento de $e^{0,96} = 2,62$ (onde e = exponencial) da chance de ocorrer desfecho negativo. Em pacientes com PAo elevada, a chance de ocorrer amputação ou óbito aumenta à razão de 1,56. Em pacientes com história de doença coronariana, a chance de amputação ou óbito aumenta à razão de 8,58. O $Alx@75$ não foi um fator preditor do desfecho negativo. Esse modelo foi adequado uma vez que o coeficiente de determinação R^2 mostra que 76% do desfecho amputação maior ou óbito é explicado pelas variáveis preditoras estudadas.

O **Gráfico 2** mostra as curvas ROC das variáveis preditoras do desfecho amputação maior ou óbito. O ponto de corte de maior sensibilidade na curva ROC da VOP foi 12,7 m/s (sensibilidade = 76%, especificidade = 76%). Assim, o valor de 12,7 m/s significa o ponto de maior sensibilidade para predizer a preservação do membro; acima deste valor, a chance de falsos positivos aumenta. O ponto de maior sensibilidade e menor chance de falsos positivos para o ITB foi 0,52 (sensibilidade = 82%, especificidade = 81%) e para a pressão de aumento foi 22,15 mmHg (sensibilidade = 100%, especificidade = 87%).

A maior área sob a curva ocorreu na curva ROC da pressão de aumento (AUC = 0,962). Isso mostra que a chance de predizer corretamente o desfecho negativo de

amputação maior ou óbito foi maior para a pressão de aumento do que para o ITB (AUC = 0,893) e para a VOP (AUC = 0,819). As áreas sob a curva podem ser vistas agrupadas no **Gráfico 3**.

Os **Gráficos 4, 5 e 6** mostram as curvas de tempo – desfecho das variáveis preditoras. Os pacientes foram divididos em grupos conforme o valor de maior sensibilidade e menor falso positivo. Pacientes com VOP > 12,7 m/s tiveram maior risco de evolução para amputação ou óbito em relação aqueles com VOP ≤ 12,7 m/s (HR: 4,71; IC 2,25 a 9,14). Pacientes com ITB ≤ 0,52 tiveram maior risco de evolução para o desfecho negativo (HR: 6,01; IC 3,05 a 12,14). Nenhum paciente com PAo ≤ 22,15 mmHg evoluiu para amputação ou óbito, o que implicou num razão de risco de 13,03 para aqueles com PAo > 22,15 mmHg.

Tabela 6. Características clínicas e laboratoriais de 136 pacientes com isquemia crítica de membros inferiores.

Variáveis	Mulheres n=62	Homens n=74	p
Idade	77,90 (7,34)	71,80 (9,11)	< 0,001
Peso (Kg)	67,50 (11,50)	90,10 (15,70)	< 0,001
Altura (m)	1,59 (0,07)	1,72 (0,07)	< 0,001
IMC (kg/cm ²)	26,74 (4,49)	26,80 (4,84)	0,94
Tabagismo	2 (3,23%)	10 (13,51%)	0,035
Hipertensão	50 (80,65%)	61 (82,43%)	0,789
Diabetes	50 (80,65%)	57 (77,03%)	0,607
Dislipidemia	32 (51,61%)	33 (44,59%)	0,458
Doença coronariana	11 (17,74%)	24 (32,43%)	0,051
AVC	7 (11,29%)	6 (8,11%)	0,531
Insuficiência renal dialítica	1 (1,61%)	4 (5,41%)	0,223
Anti-hipertensivos	53 (85,48%)	65 (87,84%)	0,687
Hipoglicemiantes orais	42 (67,74%)	55 (74,32%)	0,398
Uso de insulina	28 (45,16%)	43 (58,11%)	0,132
Uso de estatinas	39 (62,90%)	51 (68,92%)	0,461
Uso de antiplaquetários	37 (59,68%)	54 (72,97%)	0,101
Uso de anticoagulantes	6 (9,68%)	6 (8,11%)	0,767
Glicemia (mg/dL)	115,90 (33,50)	120,50 (33,30)	0,423
HBA1C (%)	6,80 (1,05)	7,19 (1,45)	0,074
Creatinina (mg/dL)	1,30 (0,41)	1,46 (0,82)	0,169
Ureia (mg/dL)	40,30 (12,30)	44,10 (17,60)	0,145

Os dados são mostrados como média (desvio padrão) para variáveis contínuas e contagem total (porcentagem) para variáveis qualitativas. AVC: acidente vascular cerebral. HBA1C: hemoglobina glicada.

Tabela 7. Classificação WIFI, parâmetros de isquemia e de rigidez arterial em 136 pacientes com isquemia crítica.

Categoria de isquemia do membro	Mulheres	Homens	p
Classificação WIFI			
Risco de amputação em 1 ano			0,569
1 - <i>Very Low</i>	20	29	
2 - <i>Low</i>	16	12	
3 - <i>Moderate</i>	5	6	
4 - <i>High</i>	21	27	
Benefício/necessidade revascularização em 1 ano			0,108
1 - <i>Very Low</i>	11	23	
2 - <i>Low</i>	18	32	
3 - <i>Moderate</i>	9	14	
4 - <i>High</i>	24	32	
ITB do membro isquêmico	0,59 (0,14)	0,57 (0,14)	0,279
Classificação de Rutherford			
4	1	0	NA
5	59	70	0,385
6	2	4	0,843
Índices de rigidez arterial e parâmetros hemodinâmicos			
Pressão de aumento (mmHg)	17,44 (8,62)	17,40 (10,50)	0,987
Alx@75 (%)	32,41 (9,10)	28,60 (11,10)	0,030
VOP (m/s)	12,46 (1,42)	11,61 (1,90)	0,003
RVT (s*mmHg/mL)	1,95 (0,37)	2,03 (0,42)	0,208
Débito cardíaco (L/min)	5,47 (0,98)	5,22 (1,06)	0,168
Índice cardíaco (L/min*1/m ²)	3,22 (0,59)	2,73 (0,53)	< 0,001
PASc (mmHg)	130,50 (16,70)	130,60 (18,50)	0,966
PADc (mmHg)	84,10 (12,10)	85,60 (12,6)	0,497
PPc (mmHg)	46,20 (10,30)	45,00 (12,40)	0,543

Os dados são mostrados como média (desvio padrão). NA: probabilidade de aproximação de Qui-Quadrado inválida quando as contagens esperadas são menores que 1. Alx@75: índice de aumento corrigido para 75 batimentos por minuto. VOP: velocidade de onda de pulso. RVT: resistência vascular total. PASc: pressão arterial sistólica central. PADc: pressão arterial diastólica central. PPc: pressão de pulso central.

Tabela 8. Análise univariada das variáveis clínicas e bioquímicas conforme o desfecho "amputação maior ou óbito" em 136 pacientes com isquemia crítica de membros inferiores.

Variável	Grupo 1 Vivos com membro preservado n=103	Grupo 2 Amputação maior ou óbito n=33	p
Idade (anos)	74,88 (8,94)	73,64 (8,68)	0,479 ^M
Sexo feminino	49 (47,57%)	13 (39,39%)	0,410 ^Q
Peso (kg)	75,00 (14,60)	72,30 (17,30)	0,430 ^M
Altura (m)	1,66 (0,10)	1,65 (0,09)	0,425 ^M
IMC (kg/m ²)	26,91 (4,41)	26,33 (5,44)	0,580 ^M
Tabagismo	10 (9,71%)	2 (6,06%)	0,520 ^F
Hipertensão arterial	84 (81,55%)	27 (81,82%)	0,973 ^Q
Diabetes	83 (80,58%)	24 (72,73%)	0,347 ^Q
Dislipidemia	51 (49,51%)	14 (42,42%)	0,448 ^Q
Doença coronariana*	21 (20,39%)	14 (42,42%)	0,015 ^Q
AVC	8 (7,77%)	5 (15,15%)	0,230 ^F
Insuficiência renal dialítica	4 (3,88%)	1 (3,03%)	0,817 ^F
Anti-hipertensivos*	85 (82,52%)	33 (100%)	< 0,001 ^Q
Hipoglicemiantes orais	71 (68,93%)	26 (78,79%)	0,266 ^Q
Insulina	52 (50,49%)	19 (57,58%)	0,477 ^Q
Estatinas	67 (65,05%)	23 (69,70%)	0,621 ^Q
Antiplaquetários	66 (65,05%)	25 (75,76%)	0,206 ^Q
Anticoagulantes	11 (10,68%)	1 (3,03%)	0,133 ^F
Glicemia (mg/dL)	116,50 (30,5)	124,70 (41,20)	0,305 ^Q
HBA1C (%)	7,01 (1,25)	7,03 (1,45)	0,934 ^M
Creatinina (mg/dL)*	1,34 (0,70)	1,70 (0,48)	0,002 ^M
Ureia (mg/dL)*	40,60 (15,20)	48,20 (15,30)	0,017 ^M
Membro revascularizado	101 (98,06%)	33 (100%)	NA
Revascularização endovascular	78 (77,23%)	26 (78,79%)	0,85 ^Q
Revascularização aberta	23 (22,77%)	7 (21,21%)	0,85 ^Q

* Variáveis com $P < 0,05$ que entraram na análise multivariada. Os dados são mostrados como média (desvio padrão) para variáveis contínuas e contagem total (porcentagem) para variáveis qualitativas. As variáveis categóricas foram analisadas com os testes Qui-Quadrado (^Q) e Exato de Fisher (^F) quando apropriado. As variáveis contínuas foram analisadas com o teste de Mann-Whitney (^M). NA: probabilidade de aproximação de Qui-Quadrado inválida quando as contagens esperadas são menores que 1

Tabela 9. Análise univariada dos índices de rigidez arterial, de parâmetros hemodinâmicos e de isquemia do membro em 136 pacientes com isquemia crítica de membros inferiores.

Variável	Grupo 1 Vivos, com membro preservado n=103	Grupo 2 Amputação maior ou óbito n=33	p
VOP (m/s)*	11,54 (1,65)	13,41 (1,21)	< 0,001 ^M
Alx@75 (%)*	27,12 (9,19)	40,42 (6,65)	< 0,001 ^M
PA sistólica central (mmHg)	129,70 (17,20)	133,10 (19,00)	0,365 ^M
PA diastólica central (mmHg)	84,80 (12,60)	85,20 (11,70)	0,885 ^M
Volume sistólico (mL)*	73,10 (11,50)	68,00 (10,10)	0,018 ^M
Débito cardíaco (L/min)	5,43 (1,03)	5,04 (0,98)	0,055 ^M
RVT (s*mmHg/mL)*	1,91 (0,36)	2,26 (0,41)	< 0,001 ^M
Índice cardíaco (L/min·1/m ²)	2,97 (0,61)	2,91 (0,61)	0,591 ^M
Pressão de aumento (mmHg)*	13,40 (7,05)	29,98 (4,34)	< 0,001 ^M
PPc (mmHg)	44,80 (11,30)	47,90 (11,90)	0,198 ^M
ITB*	0,62 (0,12)	0,43 (0,94)	< 0,001 ^M
Risco de amputação em um ano - estágios WIFI 3 ou 4*	28 (27,18%)	29 (87,88%)	< 0,001 ^Q
Benefício/necessidade de revascularização em um ano - estágios WIFI 3 ou 4*	40 (38,83%)	31 (93,94%)	< 0,001 ^Q

* Variáveis com $P < 0,05$ que entraram na análise multivariada. Os dados são mostrados como média (desvio padrão) para variáveis contínuas e contagem total (porcentagem) para variáveis qualitativas. As variáveis categóricas foram analisadas com os testes Qui-Quadrado (^Q). As variáveis contínuas foram analisadas com o teste de Mann-Whitney (^M). VOP: velocidade de onda de pulso. Alx@75: índice de aumento corrigido para 75 batimentos por minuto. PA: pressão arterial. RVT: resistência vascular total. PPc: pressão de pulso central. ITB: índice tornozelo/braço.

Tabela 10. Análise multivariada por meio de regressão logística para o desfecho "amputação maior ou óbito"

Fator	Coefficiente	OR	IC 95%	<i>p</i>
VOP*	0,96	2,62	1,09; 6,28	0,013
Alx@75	-0,11	0,89	0,76; 1,04	0,134
Pressão de aumento*	0,45	1,56	1,24; 1,98	< 0,001
ITB*	-16,26	0,0014	0,001; 0,01	< 0,001
Doença coronariana*	2,15	8,58	1,91; 81,19	0,042
Constante	-12,03			

* Preditores que influenciaram o desfecho com significância estatística. VOP: velocidade de onda de pulso. Alx@75: índice de aumento corrigido para 75 batimentos por minuto. ITB: índice tornozelo/braço. OR: *odds ratio* (razão de chances). IC: intervalo de confiança.

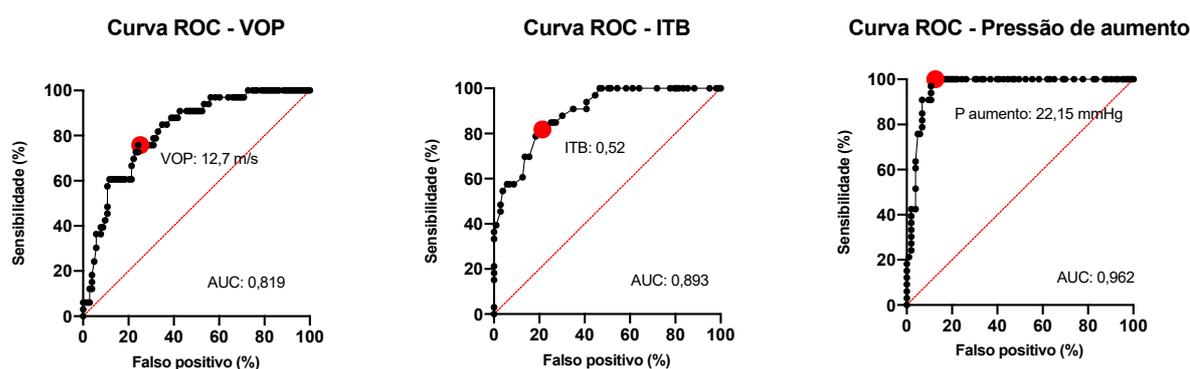


Gráfico 2. Curvas ROC das variáveis contínuas preditoras do desfecho "amputação maior ou óbito". Os pontos vermelhos representam pontos de corte de maior sensibilidade e menor falso positivo, chamado índice de Youden. VOP: velocidade de onda de pulso. Alx@75: índice de aumento corrigido para 75 batimentos por minuto. ITB: índice tornozelo/braço. AUC: área sob a curva.

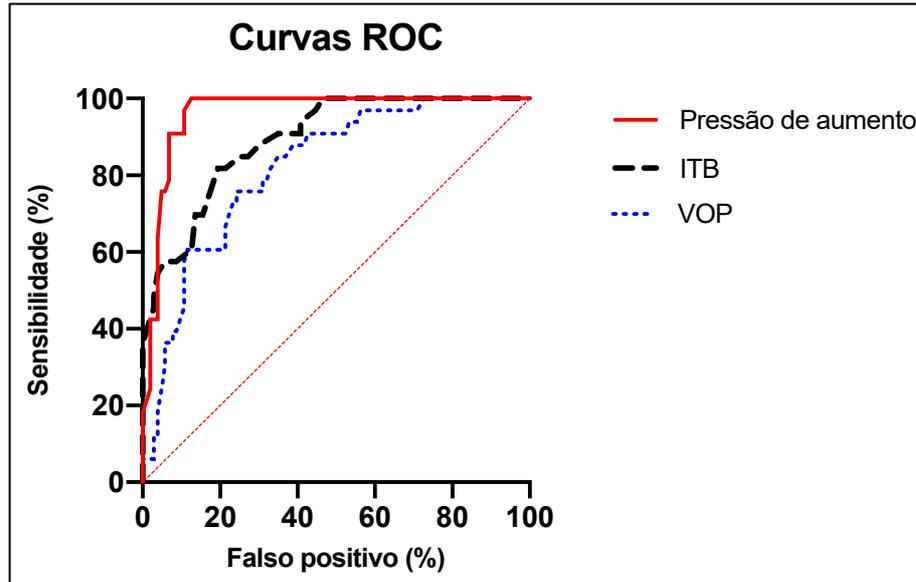


Gráfico 3. Curvas ROC agrupadas das variáveis preditoras do desfecho "amputação maior ou óbito". ITB: índice tornozelo/braço. VOP: velocidade da onda de pulso.

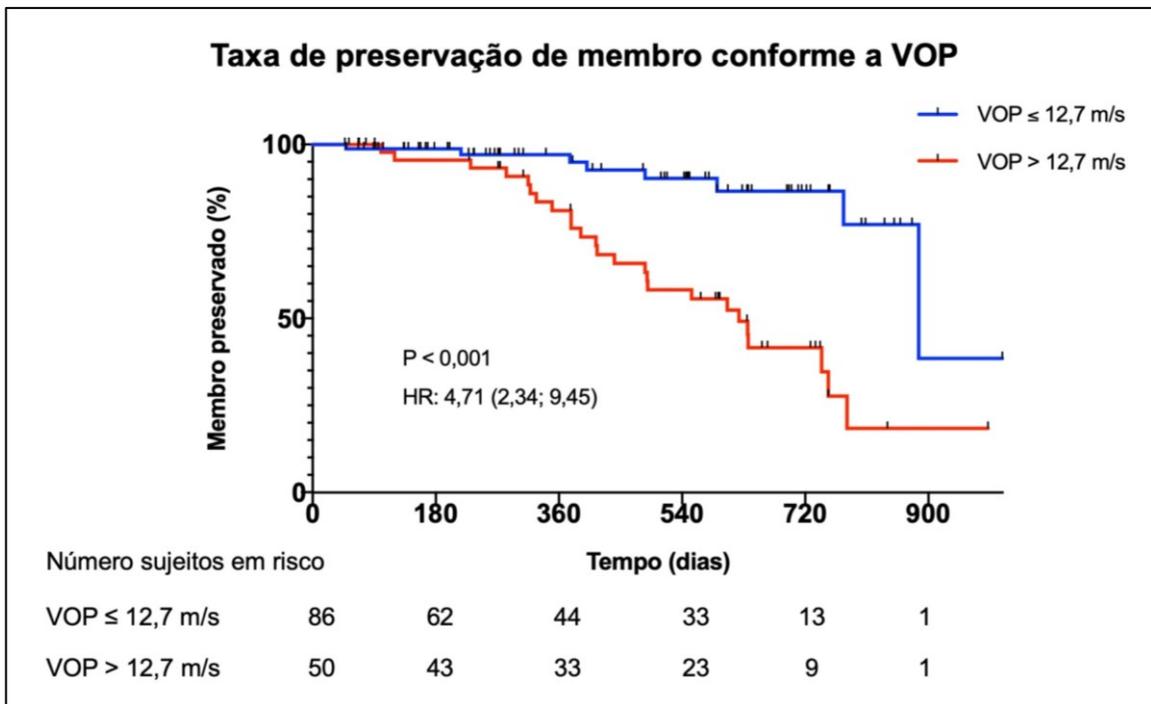


Gráfico 4. Curva de sobrevida de Kaplan Meier da VOP conforme o valor de mais alta sensibilidade e menor falsos positivos para predição do desfecho "amputação maior ou óbito". VOP: velocidade da onda de pulso.

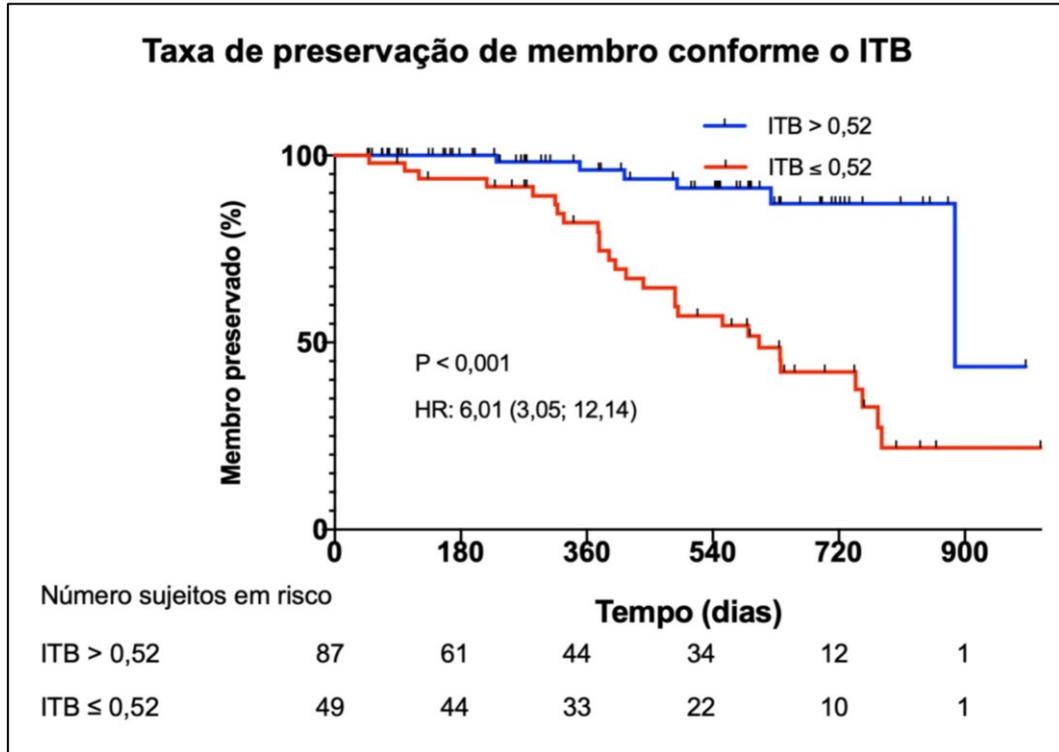


Gráfico 5. Curva de sobrevida de Kaplan Meier conforme o valor do ITB de maior sensibilidade diagnóstica para o desfecho "amputação maior ou óbito". ITB: índice tornozelo/braço.

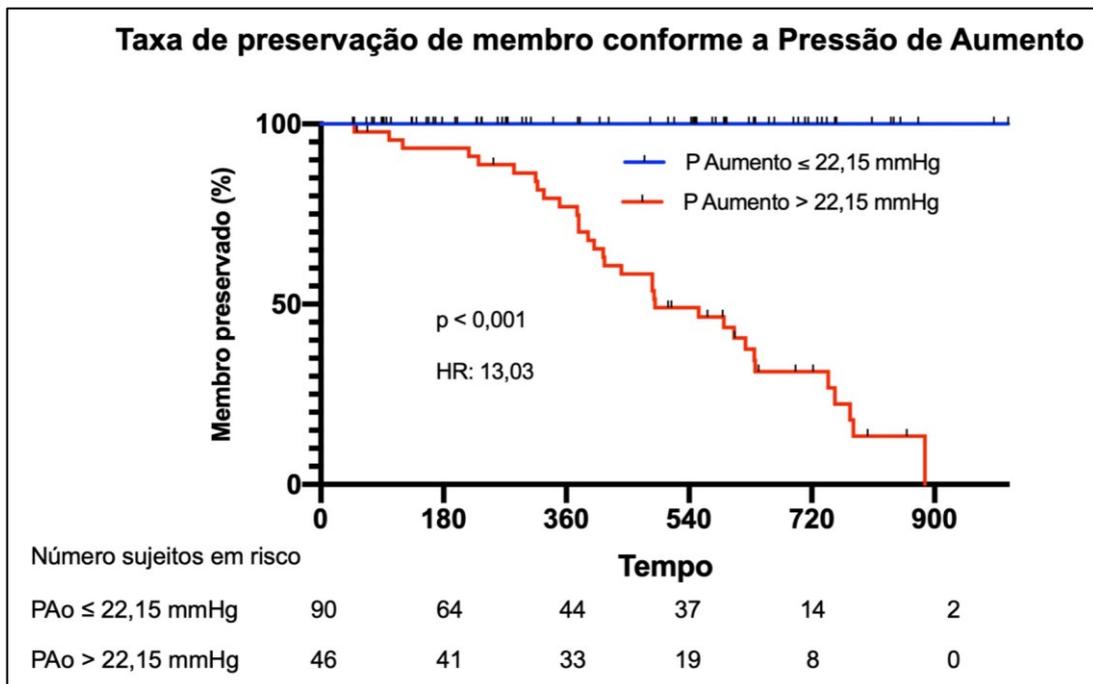


Gráfico 6. Curva de sobrevida de Kaplan Meier de pacientes com pressão de aumento acima de 22,5 mmHg e abaixo deste valor. PAo: pressão de aumento.

4 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a VOP e a PAo foram variáveis preditoras de desfechos negativos em pacientes com isquemia crítica de membro. Níveis mais elevados da VOP aumentaram a chance de ocorrer amputação maior ou óbito. A VOP acima de 12,7 m/s esteve associada ao aumento do risco de desenvolvimento de amputação maior ou óbito durante o tempo de seguimento. O valor de 22,15 mmHg da PAo foi um ponto de corte associado a alto risco de desenvolvimento de desfecho negativo. Somente os pacientes com PAo > 22,15 mmHg evoluíram para amputação maior ou óbito, o que resultou numa razão de risco de 13,03 quando comparados aos pacientes com PAo ≤ 22,15 mmHg.

O achado que a VOP pode ser considerada uma preditora de amputação ou de óbito em pacientes com isquemia de membro é original. Esse é um dado novo e condizente com o aumento do risco de eventos cardiovasculares que ocorre quando a VOP é alta. O valor prognóstico da VOP para eventos cardiovasculares tem sido documentado em vários estudos populacionais.^{28,29,39,40} Uma metanálise mostrou que a VOP elevada está associada a mortalidade especialmente em pacientes de alto risco cardiovascular.⁴¹

Os valores de referência para a VOP variam conforme a idade e o nível de pressão arterial.⁴² A prevalência de rigidez arterial elevada, acessada pela VOP carótido-femoral maior que 12 m/s, é pequena para pessoas abaixo de 50 anos e chega a 70% para aqueles com mais de 70 anos.⁴³ O valor de 10 m/s foi sugerido pela *European Society of Cardiology* como um ponto de corte; acima deste valor, o risco de complicações cardiovasculares aumenta.⁴⁴ Num estudo na população japonesa, a VOP medida entre artéria braquial e artérias no tornozelo quando acima de 18,30 m/s esteve associada a maior risco cardiovascular em pacientes hipertensos.⁴⁵ O

valor de 10,75 m/s para a VOP carótido-femoral foi descrito como um ponto de corte para aumento da mortalidade em pacientes com doença renal em estágio final.⁴⁶

Nos 136 pacientes com isquemia crítica de membro avaliados neste estudo, as mulheres apresentaram índices de rigidez maiores que homens. Os marcadores de rigidez diferem entre homens e mulheres. Um estudo recente na população chinesa com 723 participantes mostrou que a VOP foi mais elevada em homens.⁴⁷ Kim *et al* numa análise de 1588 pacientes na Coreia do Sul mostraram que homens apresentaram VOP mais elevada, porém, mulheres apresentaram Alx mais elevado.⁴⁸ Um estudo transversal na população de Viena, Áustria, com 1793 participantes utilizando o aparelho Mobil-O-Graph, mostrou que o Alx em mulheres é maior que em homens para todas faixas etárias entre 14 e 80 anos; a VOP não foi avaliada neste estudo.⁴⁹ Os mecanismos fisiopatológicos para explicar a diferença de rigidez arterial entre os sexos não estão bem definidos. Uma hipótese está associada aos níveis de estrógeno elevados em mulheres antes da menopausa. O estrógeno aumenta a vasodilatação por agir nas células endoteliais e musculares lisas das artérias periféricas levando à redução da VOP; a redução de estrógenos após a perda da função ovariana levaria ao aumento da rigidez arterial e do risco cardiovascular.⁴⁷ Fatores anatômicos como a redução do calibre das artérias e redução da microcirculação que ocorrem após a menopausa explicam a elevação do Alx.^{49,50} Além disso, a menor altura das mulheres implica no retorno mais rápido das ondas de pulso retrógradas, levando ao aumento do Alx.⁴⁸

Os pacientes que evoluíram para o desfecho negativo apresentaram índices de rigidez arterial elevados em relação aos que se mantiveram com o membro preservado. Várias publicações mostram índices elevados em pacientes com DAOP, no entanto, a maioria delas estudando pacientes claudicantes. Zahner *et al*

descreveram um $Alx@75$ médio de 25,5% em pacientes com DAOP contra 19,3% em controles utilizando tonometria da artéria radial.⁵¹ Utilizando um aparelho de tonometria com sondas sobre a carótida e a artéria femoral, Catalano *et al* relataram uma VOP de 11,0 m/s em pacientes claudicantes contra 9,8 m/s em controles e um Alx de 32% vs 28%.^{31,32}

A literatura associando pacientes em isquemia crítica com rigidez arterial é escassa. Brand *et al* relataram uma VOP muito reduzida, média de 5,7 m/s, em pacientes com isquemia avançada de membros, no entanto, um Alx de 32,4% contra 29,3% em controles.⁵² Esses autores justificaram o achado da VOP reduzida pelo fato de tratarem-se de pacientes com obstruções aorto-iliacas e, por isso, com redução da captação da onda de pulso pelo tonômetro posicionado sobre a artéria femoral. Utilizando a oscilometria da artéria braquial, Mendes-Pinto *et al* descreveram uma VOP de 12,1 m/s vs 10,1 m/s e um $Alx@75$ de 31,8% vs 17,5% em pacientes com isquemia crítica em comparação com controles.³⁶ Os dados do presente estudo corroboram essa publicação prévia, pois os pacientes mostraram índices de rigidez arterial elevados.

O método de oscilometria da artéria braquial para inferir a pressão aórtica central e os índices de rigidez é de execução simples e pouco dependente do operador. O aparelho Mobil-O-Graph capta a variação de amplitude de ondas com um sensor sobre a artéria braquial. Assim, por meio de modelos matemáticos, utilizando a idade do paciente, sexo, peso e altura, são feitas as medidas de pressão periférica e calculados os parâmetros hemodinâmicos e de pressão central.^{38,53} Assim como esse aparelho, há outros de oscilometria da artéria braquial semelhantes e validados para a medida não invasiva da pressão aórtica central e de rigidez arterial.¹⁹ O

presente estudo é original na avaliação dos índices de rigidez como fatores prognósticos para a DAOP usando a oscilometria da artéria braquial.

Os dados mostraram que os pacientes do grupo 2, que evoluíram para amputação maior ou óbito, apresentaram com mais frequência doença coronariana, níveis maiores de creatinina e ureia e uso mais frequente de anti-hipertensivos. Na análise multivariada, dentre essas variáveis, a presença de doença coronariana foi preditora do desfecho combinado de amputação maior ou óbito. Esse dado reflete que os pacientes que evoluíram para o desfecho negativo eram mais graves, provavelmente com doença aterosclerótica em estágio mais avançado. O fato de pacientes com doença coronariana apresentarem mais complicações relacionadas a isquemia do membro foi descrita na literatura. Num estudo epidemiológico onde mais de 85000 registros de pacientes com doença coronariana foram avaliados, a incidência de isquemia crítica do membro foi de 2,1% e de amputações maiores de 0,4% ao ano.⁵⁴ Um estudo que analisou dados de 12 milhões de pessoas com seguro médico nos Estados Unidos entre 2003 e 2008 mostrou que a prevalência da DAOP na população americana foi de 10,7% e a incidência anual de isquemia crítica do membro de somente 0,3%.⁴

Apesar do $AIx@75$ não ter sido associado aos desfechos negativos, o valor absoluto da PAo foi uma variável preditora de tais desfechos. A PAo elevada no grupo 2 mostra que esses pacientes apresentavam maiores valores de pressão arterial central. A PAo é um indicador de pressão aórtica central.¹⁹ Os dados revelam que pacientes com aumento da pressão central, refletida pela PAo acima de 22,15 mmHg, podem evoluir para perda do membro ou óbito, em relação àqueles com PAo mais baixa.

Vários estudos mostram que a pressão arterial central está mais associada a lesões em órgãos-alvo que a pressão periférica medida na artéria braquial.^{55,56} Num estudo prospectivo no qual a pressão na aorta ascendente foi medida durante angiografia coronária, os autores identificaram que a PAo e o AIx estavam associados ao aumento do risco de eventos cardiovasculares; no entanto, somente a PAo esteve associada ao aumento da mortalidade.⁵⁷ No entanto, num estudo epidemiológico com a base de dados do *Framingham Heart Study* os autores relatam que as medidas de pressão central pouco acrescentaram em relação à medida da pressão braquial normalmente medida com esfigmomanômetro para a predição de eventos cardiovasculares.⁵⁸

Os dados deste estudo mostraram que pacientes que evoluíram para amputação ou óbito encontravam-se em estágios maiores da classificação WIFI e com ITB menor, refletindo estarem em grau mais avançado de isquemia do membro. O achado do ITB como variável preditora para amputação maior ou óbito é condizente com a literatura. Em uma metanálise recente, o ITB < 0,50 foi associado a significativo aumento de até 40% da probabilidade de amputação.⁵⁹ Há uma relação quase linear entre a redução do ITB e mortalidade por eventos cardiovasculares; uma redução de 0,10 no ITB está associada a aumento de 10% do risco relativo de um evento cardiovascular fatal.^{9,10}

Várias limitações deste estudo devem ser consideradas. A avaliação de rigidez arterial utilizando a oscilometria da artéria braquial é um método recente e pouco estudado; apesar de ser validado em estudos transversais e prospectivos, há poucas publicações para a análise de prognóstico com o aparelho utilizado. A população de estudo foi limitada a somente um centro hospitalar, o que reduz a validade externa; um estudo com participantes de outros centros tornaria os resultados mais

representativos da população brasileira. Optou-se por não suspender medicações com potencial para influenciar as medidas de rigidez arterial dos pacientes, como vários hipotensores; essa conduta foi feita por tratar-se de pacientes com comorbidades e muitos com indicações para intervenções cirúrgicas. A história de doença coronariana foi avaliada pela anamnese, não foram feitos exames para diagnosticar a doença coronariana assintomática. Apesar do tamanho amostral ter atingido a meta estabelecida, o número de pacientes com desfecho negativo foi pequeno; um maior tempo de seguimento, com uma amostra maior, poderia trazer dados mais conclusivos.

O benefício do presente estudo está no fato de estabelecer o aumento do risco de desfechos negativos relacionados à preservação do membro em pacientes com isquemia crítica quando ocorre aumento da rigidez arterial. Foi possível estabelecer pontos de corte para as variáveis associadas ao aumento do risco de amputação e de óbito, no caso, a VOP acima de 12,7 m/s e a PAo acima de 22,15 mmHg. É possível que pacientes com índices de rigidez arterial elevados, em especial a PAo, possam se beneficiar de intervenções precoces para revascularização do membro, uma vez que são aqueles com maior risco de amputação. O presente estudo pode servir como o passo inicial para pesquisas prospectivas que possam estudar relações entre os índices de rigidez arterial e desfechos clínicos em pacientes com doença arterial periférica.

5 CONCLUSÕES

- A velocidade de onda de pulso e a pressão de aumento são variáveis preditoras de desfecho conjunto de amputação maior ou óbito. O $Alx@75$ não é um fator preditor de tais desfechos.
- A velocidade de onda de pulso abaixo de 12,7 m/s e a pressão de aumento abaixo de 22,15 mmHg estão associados a maior probabilidade de preservação do membro.
- A isquemia crítica de membros inferiores é uma doença associada a alta mortalidade e alto risco de amputação.
- Mulheres apresentam rigidez arterial mais elevada que homens, medida por meio da velocidade de onda de pulso e do $Alx@75$.
- O índice tornozelo/braço reduzido e a história de doença coronariana também são fatores associados a ocorrência de amputações maiores ou óbito nos pacientes com isquemia crítica.

6 REFERÊNCIAS

1. Nativel M, Potier L, Alexandre L, Baillet-Blanco L, Ducasse E, Velho G, *et al.* Lower extremity arterial disease in patients with diabetes: A contemporary narrative review 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences 11 Medical and Health Sciences 1102 Cardiorespiratory Medicine and Haematology. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):1–14.
2. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, *et al.* Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet.* 2013;382(9901):1329–40.
3. Sampson UKA, Fowkes FGR, McDermott MM, Criqui MH, Aboyans V, Norman PE, *et al.* Global and regional burden of death and disability from peripheral artery disease: 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart.* 2014;9(1):145-158.e21.
4. Nehler MR, Duval S, Diao L, Annex BH, Hiatt WR, Rogers K, *et al.* Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *J Vasc Surg.* 2014;60(3):686-695.e2.
5. Makdisse M, Pereira A da C, Brasil D de P, Borges JL, Machado-Coelho GLL, 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.
6. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, *et al.* Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997;26(3):517–38.
7. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007;45 Suppl S:S5-67.
8. 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 Vas. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(6):1239–312.
9. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, *et al.* 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients

- With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(12):e686–725.
10. Crawford F, Welch K, Andras A, Chappell FM. Ankle brachial index for the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;9:CD010680.
 11. Mills JLS, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (Wlfl). *J Vasc Surg*. 2014;59(1):220–2.
 12. Mathioudakis N, Hicks CW, Canner JK, Sherman RL, Hines KF, Lum YW, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (Wlfl) classification system predicts wound healing but not major amputation in patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting. *J Vasc Surg*. 2017;65(6):1698-1705.e1.
 13. Hinchliffe RJ, Brownrigg JRW, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, et al. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:136–44.
 14. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005;366(9498):1719–24.
 15. Engelhardt M, Boos J, Bruijnen H, Wohlgemuth W, Willy C, Tannheimer M, et al. Critical limb ischaemia: Initial treatment and predictors of amputation-free survival. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43(1):55–61.
 16. van Reijen NS, Ponchant K, Ubbink DT, Koelemay MJW. The Prognostic Value of the Wlfl Classification in Patients with Chronic Limb Threatening Ischaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019;pii: S1078-5884(19)30274-6. doi: 10.1016/j.ejvs.20.
 17. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation. Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507–32.
 18. Mendes-Pinto D, Rodrigues-Machado M da G. Applications of arterial stiffness

- markers in peripheral arterial disease. *J Vasc Bras*. 2019;18:e20180093.
19. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698–722.
 20. Avolio A. Arterial Stiffness. *Pulse*. 2013;1(1):14–28.
 21. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407(6801):233–41.
 22. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588–605.
 23. Safar ME, Plante GE, Mimran A. Arterial stiffness, pulse pressure, and the kidney. *Am J Hypertens*. 2015;28(5):561–9.
 24. Garcia-Espinosa V, Curcio S, Marotta M, Castro JM, Arana M, Peluso G, et al. Changes in Central Aortic Pressure Levels, Wave Components and Determinants Associated with High Peripheral Blood Pressure States in Childhood: Analysis of Hypertensive Phenotype. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(7):1340–50.
 25. Husmann M, Jacomella V, Thalhammer C, R Amann-Vesti B. Markers of arterial stiffness in peripheral arterial disease. Vol. 44, *VASA*. 2015. 341–348 p.
 26. Gallagher D, Adji A, O'Rourke MF. Validation of the transfer function technique for generating central from peripheral upper limb pressure waveform. *Am J Hypertens*. 2004;17(11 Pt 1):1059–67.
 27. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR, Brumback L, Duprez DA, Kronmal R, et al. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(21):2170–7.
 28. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636–46.
 29. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308(9):875–81.
 30. Brewer LC, Chai H-S, Bailey KR, Kullo IJ. Measures of arterial stiffness and

- wave reflection are associated with walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*. 2007;191(2):384–90.
31. Catalano M, Scandale G, Carzaniga G, Cinquini M, Minola M, Dimitrov G, et al. Increased aortic stiffness and related factors in patients with peripheral arterial disease. *J Clin Hypertens*. 2013;15(10):712–6.
 32. Catalano M, Scandale G, Carzaniga G, Cinquini M, Minola M, Antoniazzi V, et al. Aortic augmentation index in patients with peripheral arterial disease. *J Clin Hypertens*. 2014;16(11):782–7.
 33. Zahner GJ, Gruendl MA, Spaulding KA, Schaller MS, Hills NK, Gasper WJ, et al. Association between arterial stiffness and peripheral artery disease as measured by radial artery tonometry. *J Vasc Surg*. 2017;66(5):1518–26.
 34. Jacomella V, Shenoy A, Mosimann K, Kohler MK, Amann-Vesti B, Husmann M. The impact of endovascular lower-limb revascularisation on the aortic augmentation index in patients with peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45(5):497–501.
 35. Brand M, Woodiwiss AJ, Michel F, Booyesen HL, Veller MG, Norton GR. A mismatch between aortic pulse pressure and pulse wave velocity predicts advanced peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;46(3):338–46.
 36. Mendes-Pinto D, Ribeiro JM, Rodrigues-Machado M da G. Association between critical limb ischemia and arterial stiffness measured by brachial artery oscillometry. *J Vasc Bras*. 2019;18:e20180073.
 37. Portney LG, Watkins MP. *Foundations of Clinical Research. Applications to Practice*. 3rd Editio. Philadelphia: FA Davis Company; 2015. 143–160 p.
 38. Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tölle M, Zidek W, Van Der Giet M. Oscillometric estimation of central blood pressure: Validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit*. 2012;17(3):128–31.
 39. Baumann M, Wassertheurer S, Suttman Y, Burkhardt K, Heemann U. Aortic pulse wave velocity predicts mortality in chronic kidney disease stages 2-4. *J Hypertens*. 2014;32(4):899–903.
 40. Kinjo Y, Ishida A, Kinjo K, Ohya Y. A high normal ankle-brachial index combined with a high pulse wave velocity is associated with cerebral microbleeds. *J Hypertens*. 2016;34(8):1586–93.

41. Zhong Q, Hu MJ, Cui YJ, Liang L, Zhou MM, Yang YW, et al. Carotid–Femoral Pulse Wave Velocity in the Prediction of Cardiovascular Events and Mortality: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2018;69(7):617–29.
42. Mattace-Raso F, Hofman A, Verwoert GC, Wittemana JCM, Wilkinson I, Cockcroft J, et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: ‘establishing normal and reference values.’ *Eur Hear J*. 2010;31(19):2338–50.
43. Mitchell GF, Guo C-Y, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Cross-sectional correlates of increased aortic stiffness in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;115(20):2628–36.
44. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219.
45. Ohkuma T, Tomiyama H, Ninomiya T, Kario K, Hoshida S, Kita Y, et al. Proposed Cutoff Value of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity for the Management of Hypertension. *Circ J*. 2017;81(10):1540–2.
46. Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of Capacitive and Conduit Arteries. *Hypertension*. 2005;45(4):592–6.
47. Lan Y, Liu H, Liu J, Zhao H, Wang H. Gender Difference of the Relationship between Arterial Stiffness and Blood Pressure Variability in Participants in Prehypertension. *Int J Hypertens*. 2019;2019:1–7.
48. Kim J-Y, Park JB, Kim DS, Kim KS, Jeong JW, Park JC, et al. Gender Difference in Arterial Stiffness in a Multicenter Cross-Sectional Study: The Korean Arterial Aging Study (KAAS). *Pulse*. 2014/08/14. 2014;2(1–4):11–7.
49. Nunan D, Wassertheurer S, Lasserson D, Hametner B, Fleming S, Ward A, et al. Assessment of central haemodynamics from a brachial cuff in a community setting. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012;12:48.
50. Teodorescu VJ, Vavra AK, Kibbe MR. Peripheral arterial disease in women. *J Vasc Surg*. 2013;57(Suppl):18S-26S.
51. Zahner GJ, Spaulding KA, Ramirez JL, Schaller MS, Walker SC, Hills NK, et al. Characterizing the relationship between flow-mediated vasodilation and radial

- artery tonometry in peripheral artery disease. *J Surg Res.* 2018;224:121–31.
52. Brand M, Woodiwiss AJ, Michel F, Booyen HL, Veller MG, Norton GR. A mismatch between aortic pulse pressure and pulse wave velocity predicts advanced peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(3):338–46.
53. Papaioannou TG, Argyris A, Protogerou AD, Vrachatis D, Nasothimiou EG, Sfikakis PP, et al. Non-invasive 24 hour ambulatory monitoring of aortic wave reflection and arterial stiffness by a novel oscillometric device: the first feasibility and reproducibility study. *Int J Cardiol.* 2013;169(1):57–61.
54. Berger A, Simpson A, Bhagnani T, Leeper NJ, Murphy B, Nordstrom B, et al. Incidence and Cost of Major Adverse Cardiovascular Events and Major Adverse Limb Events in Patients With Chronic Coronary Artery Disease or Peripheral Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2019;123(12):1893–9.
55. Kollias A, Protogerou AD, Stergiou GS. Antihypertensive treatment-induced changes in arterial stiffness. *J Hypertens.* 2017;35(4):721–5.
56. Zuo J, Chang G, Tan I, Butlin M, Chu S-L, Avolio A. Central aortic pressure improves prediction of cardiovascular events compared to peripheral blood pressure in short-term follow-up of a hypertensive cohort. *Clin Exp Hypertens.* 2018;1–8.
57. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension.* 2005;45(5):980–5.
58. Mitchell GF, Hwang S-J, Larson MG, Hamburg NM, Benjamin EJ, Vasan RS, et al. Transfer function-derived central pressure and cardiovascular disease events: the Framingham Heart Study. *J Hypertens.* 2016;34(8):1528–34.
59. Brownrigg JRW, Hinchliffe RJ, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Mills JL, et al. Performance of prognostic markers in the prediction of wound healing or amputation among patients with foot ulcers in diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32 Suppl 1:128–35.

7 APÊNDICES

7.1 APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1

Valor Prognóstico dos Índices de Rigidez Arterial em Pacientes com Isquemia Crítica do Membro

Você é convidado para participar da pesquisa "**Valor Prognóstico dos Índices de Rigidez Arterial em Pacientes com Isquemia Crítica do Membro**".

O objetivo deste estudo é estudar associações entre índices que medem a rigidez das artérias com a presença de doença arterial dos membros inferiores (pernas e pés) e sua evolução.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em conversar e ser examinado pelos pesquisadores. Os índices de rigidez arterial e de doença arterial serão medidos com aparelhos semelhantes ao de medidores de pressão arterial. O desconforto é mínimo, relacionado às medidas de pressão nos braços e nas pernas. Mesmo que você não tenha doença arterial nas pernas, sua participação é importante para que possamos medir os índices de rigidez arterial em pessoas que não possuem esta doença. Os investigadores farão o acompanhamento dos seus dados durante até um ano de seguimento, após sua avaliação inicial.

Não há qualquer custo para a realização dos exames para medidas dos índices de rigidez arterial e de doença arterial dos membros inferiores.

A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento.

Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Não há riscos relacionados à sua participação, uma vez que a confidencialidade dos dados é garantida pelos pesquisadores. Não há agravos à saúde decorrentes da sua participação nesta pesquisa.

O benefício relacionado à sua participação é o conhecimento da associação entre a rigidez arterial e doença arterial periférica. Esta relação ainda é pouco estudada. Conhecer melhor esta relação poderá melhorar a condução dos pacientes que estão com doença arterial avançada dos membros inferiores, pois saberemos mais sobre o risco desta doença e sua evolução.

Suas despesas específicas para esta pesquisa, tais como transporte e alimentação, e de seus acompanhantes, serão ressarcidas pelo investigador principal.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Seu prontuário médico poderá ser consultado pelos pesquisadores. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

Versão 2. 03/2018

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

2

Valor Prognóstico dos Índices de Rigidez Arterial em Pacientes com Isquemia Crítica do Membro

Você receberá uma via deste termo, assinada e rubricada pelo investigador, onde consta o telefone e o endereço institucional do pesquisador principal e do CEP, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar. Recebi uma cópia assinada deste consentimento livre e esclarecido.

Nome do participante da pesquisa	Assinatura	Data
----------------------------------	------------	------

Nome da pessoa que obteve o consentimento	Assinatura	Data
---	------------	------

Pesquisador principal
Daniel Mendes Pinto
CRM MG 30462
R. Uberaba 436, sala 502, Barro
Preto, CEP 30.180-080, Belo
Horizonte, MG
Tel: 31-3295-2030,
daniel@vascularbh.com.br

Comitê de Ética em Pesquisa do
Hospital Felício Rocho
Tel.: 3514-7626, Hospital Felício
Rocho, Belo Horizonte, segunda a
sexta de 8:00 às 12:00 e 14:00 às
16:30.

Versão 2. 03/2018

7.2 APÊNDICE B - Instrumento de Coleta de Dados

Valor prognóstico dos índices de rigidez arterial em pacientes com isquemia crítica

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

ID:				
Nome:				
Idade:	Sexo:	Peso:	Altura:	IMC:

Data:	
Amputação menor	Tipo:
Amputação maior	Tipo:
Membro índice:	
Óbito	

Fatores de risco cardiovascular

Tabagismo	
HAS	
Diabetes	
Dislipidemia	
História de doença coronariana	
História de AVC ou AIT	
História de insuficiência cardíaca	
IRC dialítica	

Medicação

Anti-hipertensivos	
Hipoglicemiantes orais	
Insulina	
Estatinas	
Anti-plaquetários	
Anti-coagulantes	
Terapia rep. hormonal	

Medicação em uso:

--

Exames laboratoriais

Glicemia	
HbA1c	
Colesterol total	
LDL	
HDL	
Creatinina	
Uréia	

Pulsos

	MID	MIE
Femoral		
Poplíteo		
Pedioso		
Tibial posterior		

Doppler-fluimetria PA MSD:

PA MSE:

	MID	MIE
Artéria pediosa		
Artéria tibial posterior		
Índice tornozelo/braço		

Medidas hemodinâmica e rigidez arterial

PA sistólica	
PA diastólica	
P pulso	
FC	
PA média	
VOP	
Aix	

8 ANEXOS

8.1 ANEXO A - Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa

HOSPITAL FELÍCIO
ROCHO/MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Valor Prognóstico dos Índices de Rigidez Arterial em Pacientes com Isquemia Crítica do Membro

Pesquisador: Daniel Mendes Pinto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55440616.1.0000.5125

Instituição Proponente: Hospital Felício Rocho/MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.704.735

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo longitudinal, observacional e controlado. Um grupo de pacientes com isquemia crítica do membro (grupo CLI) e um grupo de pacientes sem doença arterial (grupo Controle) serão seguidos por um ano a partir do momento do diagnóstico. Serão coletados dados epidemiológicos, clínicos, parâmetros bioquímicos e variáveis decorrentes da análise da onda de pulso por oscilometria da artéria braquial. Os pacientes serão reavaliados aos 30 dias, 6 meses e 1 ano para coleta de informações sobre os possíveis desfechos da isquemia crítica do membro, que são: a preservação do membro (desfecho positivo), a amputação ou óbito (desfechos negativos). Para os pacientes submetidos a tratamento intervencionista para revascularização do membro, as variáveis relativas ao resultado das intervenções serão coletadas.

Análise da onda de pulso por oscilometria da artéria braquial

A análise da onda de pulso e a medida dos índices de rigidez arterial serão feitas com o aparelho Mobil-O-Graph (IEM, Stolberg, Alemanha). Trata-se de aparelho portátil que capta as variações da onda de pulso na artéria braquial com um manguito com transdutor de pressão. Os dados são transmitidos do aparelho portátil para um computador via cabo ou por conexão sem fio.

Endereço: Avenida do Contorno, 9.530
Bairro: Barro Preto **CEP:** 30.110-934
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3514-7626 **Fax:** (31)3514-7626 **E-mail:** cep@feliciorocho.org.br

HOSPITAL FELÍCIO
ROCHO/MG



Continuação do Parecer: 2.704.735

Objetivo da Pesquisa:

analisar o valor prognóstico dos índices de rigidez arterial - Alx@75 e VOP - para desfechos relacionados à isquemia de membro inferior, que são a preservação do membro, amputação ou óbito.

Medir índices de rigidez arterial por meio de oscilometria da artéria braquial em uma amostra de pacientes com isquemia crítica do membro (grupo CLI, critical limb ischemia) e em pacientes sem doença arterial de membros inferiores (grupo Controle) e fazer o seguimento destes pacientes pelo período de um ano.

Identificar desfechos clínicos da isquemia de membros inferiores - preservação do membro, amputação maior ou óbito - nos pacientes do grupo CLI e do grupo Controle no período de 30 dias e um ano após início do seguimento.

Fazer análise univariada dos dados utilizando o desfecho negativo - amputação ou óbito - como variável dicotômica dependente.

Realizar um modelo de regressão múltipla utilizando as variáveis indentificadas na análise univariada para identificar aquelas preditoras do defecho negativo - amputação ou óbito.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Em relação aos riscos haverá desconforto menor no braço e nas pernas ocasionado pelo esfigmomanômetro no momento da aferição das pressões. Normalmente a insuflação do manguito é bem tolerada e não leva a complicações isquêmicas. O exame clínico e a coleta das variáveis de estudo deverá durar em torno de 30 minutos. Há risco relacionado à privacidade dos dados e identificação dos pacientes. Este risco é minimizado porque os investigadores asseguram a anonimização, confidencialidade e privacidade dos dados.

Quanto aos benefícios será ampliar as informações sobre pacientes com isquemia de membro inferior para definição do risco de perda do membro e de eventos fatais. A isquemia crítica de membros inferiores é um problema de saúde

Endereço: Avenida do Contorno, 9.530
Bairro: Barro Preto **CEP:** 30.110-934
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3514-7626 **Fax:** (31)3514-7626 **E-mail:** cep@feliciorocho.org.br

HOSPITAL FELÍCIO ROCHO/MG



Continuação do Parecer: 2.704.735

que vem aumentando uma vez que cada vez mais pacientes são internados e tratados com o objetivo de preservação do membro. As intervenções para revascularização são de alto risco. Obter mais dados que possam quantificar o risco de realizar tratamentos cirúrgicos ou não-

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo analítico, observacional, transversal, controlado.

- Analítico: será analisada a hipótese principal que pacientes com isquemia crítica de membro tem índices de rigidez arterial maiores que pacientes sem isquemia.
- Observacional: os pesquisadores irão observar características da população de estudo, que são os pacientes com isquemia crítica de membro e comparar com um grupo controle. Não haverá intervenção sobre os indivíduos.
- Transversal: não haverá seguimento dos pacientes. Os participantes da pesquisa serão avaliados num momento para a coleta de dados da pesquisa e será feita a comparação entre os grupos.
- Controlado: envolve a comparação com um grupo controle, constituído por pessoas sem doença arterial periférica de membros inferiores.

A população será pacientes com doença arterial periférica avançada, caracterizada por isquemia crítica de membro inferior.

Comparar os índices de rigidez arterial em dois grupos de pacientes: um com doença arterial periférica avançada, caracterizada por isquemia crítica de membro, e um grupo controle, sem doença arterial periférica.

As variáveis de estudo serão: idade, sexo, tabagismo, diabetes, antecedentes de dislipidemia, de doença cérebro-vascular, de doença coronariana, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão de pulso, frequência cardíaca, índice de incremento, velocidade de onda de pulso e índice tornozelo-braço. Será estudada a relação entre as variáveis de estudo, em especial o índice tornozelo-braço, com os índices de rigidez arterial (velocidades de onda de pulso e índice de incremento)

Os critérios de inclusão definidos são: • Pacientes com DAP avançada, ou seja, isquemia crítica de membros inferiores, definida como dor em repouso (classe 4 de Rutherford) ou lesões tróficas (classe 5 e 6 de Rutherford) e ITB < 0,90 ou > 1,30, classificados no grupo CLI. • Pacientes sem DAP, definidos como

Endereço: Avenida do Contorno, 9.530
Bairro: Barro Preto **CEP:** 30.110-934
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3514-7626 **Fax:** (31)3514-7626 **E-mail:** cep@feliciochocho.org.br

HOSPITAL FELÍCIO ROCHO/MG



Continuação do Parecer: 2.704.735

ausência de claudicação e isquemia crítica e ITB entre 0,90 e 1,30, classificados no grupo controle. • Idade de 18 anos a 90 anos. • Aceitação dos termos da pesquisa e do acompanhamento expressos no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os critérios de exclusão definidos são: • Gestantes. • Pacientes com oclusão arterial aguda. • Pacientes com DAP estabilizada, classificada como assintomáticos (classe 0 de Rutherford) ou claudicantes (classe 1 a 3 de Rutherford). • Pacientes com fibrilação atrial ou arritmias significativas. • Pacientes com infarto do miocárdio, angina instável e acidente vascular encefálico isquêmico durante o mês anterior. • Pacientes com insuficiência cardíaca estágio IV, de acordo com a classificação da New York Heart Association. • Pacientes com doença maligna com prognóstico ruim.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

Enviar relatórios semestrais ao CEP/HFR bem como ao término da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1091675_E1.pdf	20/03/2018 04:40:37		Aceito
Cronograma	Novo_Cronograma_2018_03.pdf	20/03/2018 04:37:33	Daniel Mendes Pinto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao2018_03.pdf	20/03/2018 04:36:53	Daniel Mendes Pinto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Doutorado_Daniel_Mendes_Pinto_20180116.pdf	20/03/2018 04:34:07	Daniel Mendes Pinto	Aceito

Endereço: Avenida do Contorno, 9.530

Bairro: Barro Preto

CEP: 30.110-934

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3514-7626

Fax: (31)3514-7626

E-mail: cep@feliciorocho.org.br

HOSPITAL FELÍCIO
ROCHO/MG



Continuação do Parecer: 2.704.735

Folha de Rosto	Folha_de_rosto_20180320.pdf	20/03/2018 04:32:42	Daniel Mendes Pinto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Ficha_clinica_coleta_de_dados.docx	20/04/2016 11:36:10	Daniel Mendes Pinto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Estudo_de_Rigidez_Arterial_e_D AP.docx	10/04/2016 21:39:06	Daniel Mendes Pinto	Aceito
Declaração do Patrocinador	Declaracao_custos.pdf	10/04/2016 21:37:42	Daniel Mendes Pinto	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo_de_compromisso_do_pesquisad or.pdf	10/04/2016 21:36:37	Daniel Mendes Pinto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_coordenador_infraestrutura.pdf	10/04/2016 21:35:50	Daniel Mendes Pinto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_201604.docx	10/04/2016 21:33:24	Daniel Mendes Pinto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 11 de Junho de 2018

Assinado por:
Selme Silqueira de Matos
(Coordenador)

Endereço: Avenida do Contorno, 9.530
Bairro: Barro Preto **CEP:** 30.110-934
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3514-7626 **Fax:** (31)3514-7626 **E-mail:** cep@feliciorocho.org.br

8.2 ANEXO B - Formulário de Dados do Mobil-O-Graph ®

Hypertension Management				
ID do paciente: 4				Data de nascimento: 24/08/1950
Sobrenome:				Peso: 75,0kg
Nome:				Tamanho: 180cm
Rua:				Sexo: masculino
Cidade:				E-mail:
Telefone:				Seção/Quarto:
CO				
Ficha do paciente				
Medicação				
De	Até	Nome comercial	Princípio ativo	Dosagem
Antecedentes clínicos				
De	Até	Doença	Observações	
Contatos de emergência				
Sobrenome	Nome	Telefone	Relação	
v 5.1.0				
IEM – Hypertension Management Software				
Página 1 / 5				

Hypertension Management

ID do paciente: 4
 Sobrenome:
 Nome:
 Rua:
 Cidade:
 Telefone:

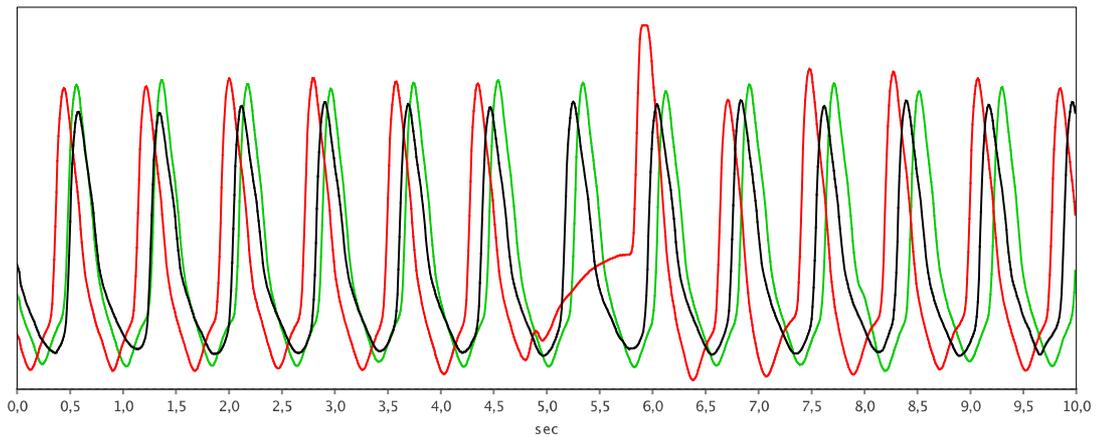
Data de nascimento: 24/08/1950
 Peso: 75,0kg
 Tamanho: 180cm
 Sexo: masculino
 E-mail:
 Seção/Quarto:

CO

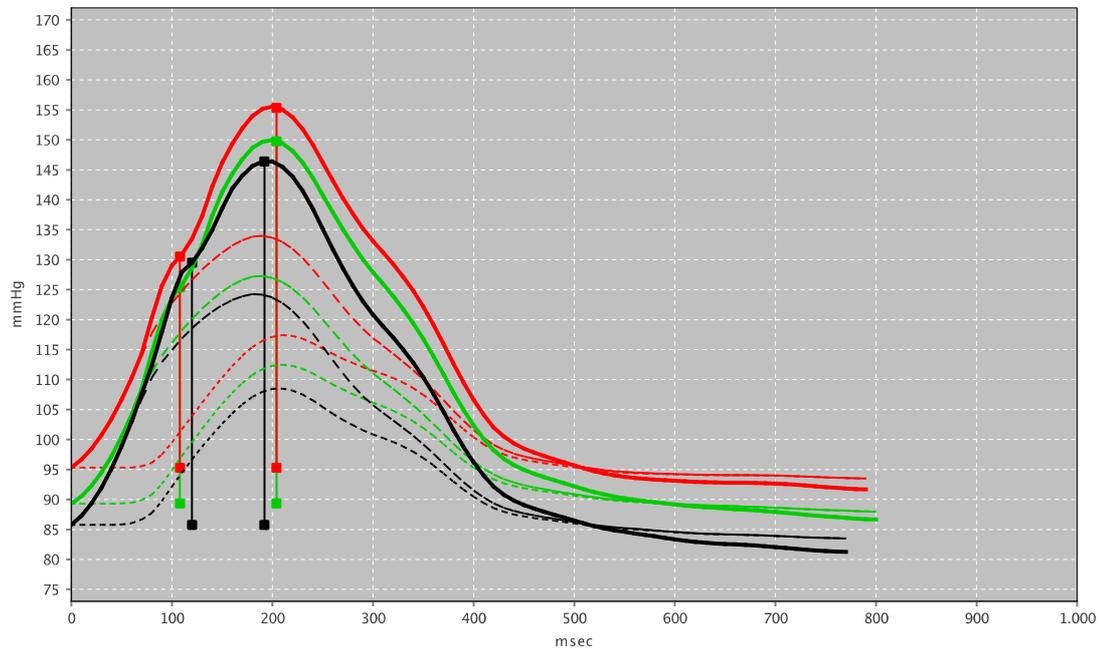
Rigidez arterial

Iniciar: 18-05-2016 08:22

Onda pulsatória periférica (medida)



Onda pulsatória central (calculada)



-- Onda ejetada ----- Onda refletida

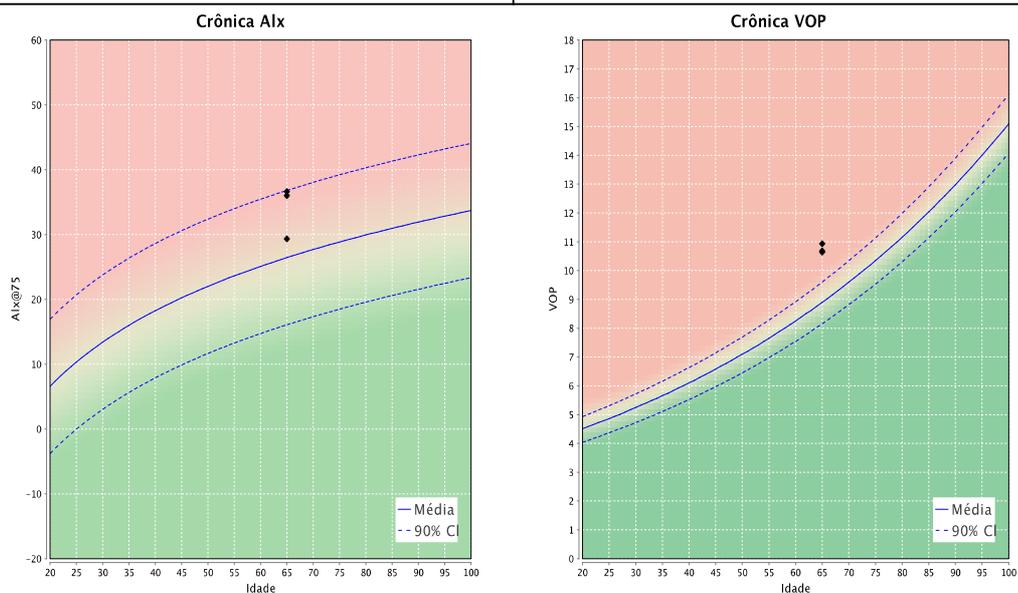
Hypertension Management				
ID do paciente: 4	Data de nascimento: 24/08/1950			
Sobrenome:	Peso: 75,0kg			
Nome:	Tamanho: 180cm			
Rua:	Sexo: masculino			
Cidade:	E-mail:			0
Telefone:	Seção/Quarto:			
Rigidez arterial	Iniciar: 18-05-2016 08:22			
		PWA 1	PWA 2	PWA 3
Medição da AOP				
Data		18-05-2016	18-05-2016	18-05-2016
Hora		08:22	08:25	08:27
PA no consultório				
Sístole	mmHg	170	174	169
Diástole	mmHg	85	93	89
PAM	mmHg	124	130	126
Pressão de pulso	mmHg	85	81	80
Frequência cardíaca	1/min	76	75	74
cSist.	mmHg	147	156	150
cDia	mmHg	86	95	89
cPP	mmHg	61	61	61
Amplificação da pressão de pulso		1,4	1,3	1,3
Hemodinâmica				
Volume sistólico	ml	91,6	80,7	86,6
Débito cardíaco	l/min	7,0	6,1	6,4
Resistência vascular total	s*mmHg/ml	1,1	1,3	1,2
Índice cardíaco	l/min*1/m ²	3,6	3,1	3,3
Rigidez arterial				
Pressão de aumentação	mmHg	19	23	23
Coeficiente de reflexão	%	62	59	62
Índice de aumentação@75 [90% CI]%		29 [16;37]	37 [16;37]	36 [16;37]
VOP [90% CI]	m/s	10,6 [8,2;9,6]	10,9 [8,2;9,6]	10,7 [8,2;9,6]
Medidas corporais				
Tamanho	cm	180	180	180
Peso	kg	75	75	75
Índice de massa corporal	kg/m ²	23,1	23,1	23,1
Superfície corporal	m ²	1,9	1,9	1,9
v 5.1.0	IEM - Hypertension Management Software	Página 3 / 5		

Hypertension Management

ID do paciente: 4 Sobrenome: Nome: Rua: Cidade: Telefone:	Data de nascimento: 24/08/1950 Peso: 75,0kg Tamanho: 180cm Sexo: masculino E-mail: Seção/Quarto:
--	---

CO

Rigidez arterial

Iniciar: 18-05-2016 08:22


		PWA 1	PWA 2	PWA 3
Rigidez arterial				
Data / hora		18-05-2016	18-05-2016	18-05-2016
cSist.	mmHg	147	156	150
cDia	mmHg	86	95	89
cPP	mmHg	61	61	61
Frequência cardíaca	1/min	76	75	74
Índice de aumento@75 %		29	37	36
VOP	m/s	10,6	10,9	10,7

AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL - ANÁLISE DE ONDAS DE PULSO



DADOS DA AVALIAÇÃO

18-05-16 08:22

18-05-16 08:27

INFORMAÇÕES DO PACIENTE

Nome

Idade

65

PRESSÃO ARTERIAL PERIFÉRICA

Sistólica 171 mmHg

Diastólica 89 mmHg

Frequência Cardíaca 75 1/min

Pressão de pulso 82 mmHg

SISTEMA VASCULAR

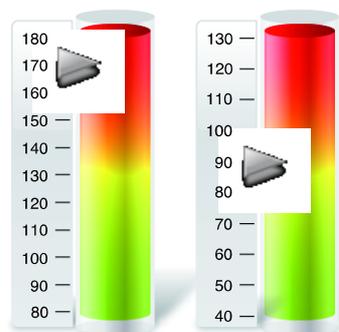
Índice de aumento@75 (AIX@75) 34 [16;37] %

Velocidade da onda de pulso (VOP) 10,8 [8,2;9,6] m/s

PRESSÃO ARTERIAL CENTRAL

Sístole/Diástole 151/90 mmHg

PRESSÃO ARTERIAL PERIFÉRICA



SISTÓLICA

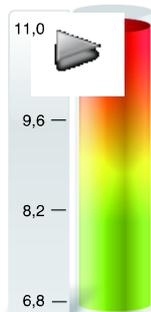
171 mmHg

DIASTÓLICA

89 mmHg

RIGIDEZ ARTERIAL

Artérias grandes



VOP

10,8 m/s

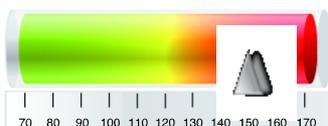
Artérias pequenas



AIX@75

34 %

PRESSÃO ARTERIAL CENTRAL



SISTÓLICA

151 mmHg

IDADE VASCULAR



**Atualmente os seus vasos sanguíneos
são mais velho do que você.**

Dependendo dos valores de sua pressão arterial e do estado vascular, os resultados podem variar.