

Luiza Batista Santini

**PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA E DIFERENÇA DE
PRESSÃO ARTERIAL ENTRE OS BRAÇOS APRESENTAM PREJUÍZO
NA CAPACIDADE FUNCIONAL E FUNÇÃO CARDIOVASCULAR?**

Dissertação apresentada à Faculdade
Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.

São Paulo

2021

Luiza Batista Santini

**PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA E DIFERENÇA DE
PRESSÃO ARTERIAL ENTRE OS BRAÇOS APRESENTAM PREJUÍZO
NA CAPACIDADE FUNCIONAL E FUNÇÃO CARDIOVASCULAR?**

Dissertação apresentada à Faculdade
Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein
para obtenção do Título de Mestre em
Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Gabriel Grizzo Cucato

São Paulo

2021

Santini, Luiza Batista

Pacientes com doença arterial e diferença de pressão arterial entre braços apresentam prejuízo na capacidade funcional e função cardiovascular? / Luiza Batista Santini. -- São Paulo, 2021.

xii, 39 f.

Dissertação (Mestrado) – Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein. Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Título em inglês: *Do patients with peripheral arterial disease and inter-arm blood pressure differences have additional impairment in functional capacity and cardiovascular function?*

1. Doença arterial periférica. 2. Rigidez vascular. 3. Desempenho físico funcional.

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

FACULDADE ISRAELITA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE ALBERT EINSTEIN

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof. Dr. Luiz Vicente Rizzo

Luiza Batista Santini

**PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA E DIFERENÇA DE
PRESSÃO ARTERIAL ENTRE OS BRAÇOS APRESENTAM PREJUÍZO
NA CAPACIDADE FUNCIONAL E FUNÇÃO CARDIOVASCULAR?**

Presidente da banca: Prof. Dr. Gabriel Grizzo Cucato

BANCA EXAMINADORA

Membros titulares:

Profa. Dra. Luciana Diniz Nagem Janot de Matos

Dr. Glauco Fernandes Saes

Prof. Dr. Diego Giulliano Destro Christofaro

Membros suplentes:

Prof. Dr. Fábio Gazelato de Mello Franco

Dr. Tiago Peçanha

Prof. Dr. Wagner Luiz do Prado

Aprovada em: 20/05/2021.

Dedicatória

Dedico esse trabalho a todos os pacientes com doença arterial periférica que participaram deste e de todos os outros estudos que tive o prazer de participar com o grupo Gepicardio. Estar perto de vocês foi enriquecedor e espero conseguir retribuir o valioso tempo de vocês com um estudo de qualidade nessa e em futuras pesquisas.

Também dedico às minhas versões de pesquisadora, as que um dia já fui e as que um dia serei. Que a pesquisa continue me levando a lugares e pessoas incríveis e que sua beleza, na busca pelo desconhecido, prevaleça às dificuldades.

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, Jacyara Santini e André Santini, que além de me inspirarem como educadores e doutorandos, me apoiaram em todas as minhas decisões acadêmicas e mudanças de vida para chegar até aqui. Não só pelo apoio estrutural, mas pelo grande apoio emocional e afetivo que me deram nos dias mais difíceis, sem vocês tudo isso seria impossível.

Sou muito grata ao meu irmão, Pedro Santini que me apresentou o mundo da Vascular e o grupo de pesquisa que contribuiu hoje. Obrigada pelos livros que me emprestou e por aqueles que nem sabe que peguei, por ter me acolhido em São Paulo inicialmente e por todas as dúvidas e conselhos que me deu nesse tempo de estudo.

Às minhas amigas, cada uma em um estado diferente, Marina Kracik, Roberta Naves, Camila Rennó e Camila D’Orazio que me apoiaram em todos os momentos e comemoraram cada etapa concluída com sucesso nesse mestrado. Obrigada aos meus colegas de pesquisa do Gepicardio que contribuíram de forma direta ou indireta na elaboração e aplicação desse estudo. Agradeço em especial Gustavo Silva, que se tornou um grande amigo além da pesquisa.

E claro, meu muito obrigada aos pacientes que participaram desta pesquisa, meus professores Dr. Raphael Ritti Dias e o responsável pela pesquisa na instituição Dr. Nelson Wolosker, obrigada pela confiança e por serem grandes pesquisadores que apoiam, dão espaço e importância à educadores físicos no desenvolvimento de importantes estudos para a área cardiovascular.

Ao meu orientador, Dr. Gabriel Grizzo Cucato, obrigada pela longa trajetória desde a especialização até aqui, foram cinco anos seguindo seus passos e aprendendo muito com você. Obrigada por toda paciência e dedicação em contribuir com minha formação acadêmica, de pesquisadora e por me inspirar diariamente.

Por fim, meu agradecimento imenso à Profa. Dra. Marília Correia por estar sempre muito disposta a me ensinar, motivar e coorientar nessa difícil trajetória. Você é uma grande inspiração para minha futura vida acadêmica, seus ensinamentos e seu mantra estarão sempre comigo: “Oxigênio e Matemática”. Obrigada por tudo, de coração.

“Os curiosos terão o prazer em descobrir minhas conclusões, confrontando obra e dados.
Para quem me rejeita trabalho perdido explicar o que antes de ler, já não aceitou”

Mário de Andrade
em “Paulicéia desvairada”, 1922.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Lista de abreviaturas	x
Resumo	xi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos.....	3
2 REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1 Descrição, sintomas, diagnóstico e prognóstico da doença arterial obstrutiva periférica.....	4
2.2 Consequências da doença arterial obstrutiva periférica na função cardiovascular e capacidade funcional	6
2.3 Conceito, diagnóstico e causas da diferença de pressão arterial entre braços	7
2.4 Outras consequências da diferença de pressão arterial entre braços	9
2.5 A diferença de pressão arterial entre braços em pacientes com doença arterial obstrutiva periférica	11
3 MÉTODOS	12
3.1 Desenho do estudo e amostra.....	12
3.2 Seleção da amostra.....	12
3.3 Aspectos éticos	13
3.4 Medidas e avaliações	14
3.4.1 Informações clínicas	14
3.4.2 Função cardiovascular.....	14
3.4.3 Capacidade funcional	17
3.5 Análise estatística.....	19
4 RESULTADOS	20
5 DISCUSSÃO	23
6 CONCLUSÕES	27
7 APRESENTAÇÃO DO ARTIGO	28
8 MÉTRICAS.....	29
8.1 Métricas do periódico	29
8.1.1 Fator de impacto.....	29
8.2 Métricas do artigo	30

8.2.1 Citações.....	30
8.2.2 Altmtria	30
8.3 Métricas do autor	30
8.3.1 Redes científicas	30
8.3.2 Trabalhos publicados.....	31
9 REFERÊNCIAS.....	32
Abstract	

Lista de abreviaturas

bpm	Batimentos por minuto
CI	Claudicação intermitente
DAOP	Doença arterial obstrutiva periférica
DPEB	Diferença de pressão arterial entre braços
ITB	Índice Tornozelo-Braço
pNN50	Porcentagem dos intervalos RR nos quais as diferenças sucessivas entre eles são maiores do que 50ms
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes
SDNN	Desvio padrão de todos os intervalos RR
WELCH	<i>Walking Estimated-Limitation Calculated by History</i>
WIQ	<i>Walking Impairment Questionnaire</i>

Resumo

Introdução: A diferença de pressão arterial entre braços elevada tem sido considerada fator preditor para desfechos cardiovasculares. Pacientes com doença arterial obstrutiva periférica são mais propensos a terem uma elevada diferença de pressão arterial entre braços. Entretanto, ainda não está claro se a presença de diferença de pressão arterial entre braços está relacionada a adicional prejuízo na função cardiovascular e capacidade funcional de pacientes com doença arterial obstrutiva periférica. **Objetivos:** Comparar os parâmetros cardiovasculares e de capacidade funcional de pacientes com doença arterial obstrutiva periférica com e sem diferença de pressão arterial entre braços. **Métodos:** Trata-se de uma análise secundária de banco de dados de um estudo anteriormente desenvolvido, aprovado e concluído no Hospital Israelita Albert Einstein. O presente estudo retrospectivo analisou dados de 99 pacientes com doença arterial obstrutiva periférica, avaliados entre 2015 e 2017. Pacientes com a diferença de pressão arterial sistólica ou diastólica entre os braços direito e esquerdo ≥ 10 mmHg foram classificados com diferença de pressão arterial entre braços e os demais como pacientes com doença arterial obstrutiva periférica controles. Foram analisados os parâmetros cardiovasculares como pressão arterial braquial, variabilidade da frequência cardíaca, rigidez arterial e vasodilatação mediada pelo fluxo. Quanto às medidas de capacidade funcional, foram analisadas de maneira objetiva por meio do teste de caminhada de seis minutos e subjetiva, por meio dos questionários *Walking Impairment Questionnaire* e o *Walking Estimated-Limitation Calculated by History*. Para comparação dos grupos com e sem diferença de pressão arterial entre braços nos parâmetros clínicos, funcionais e cardiovasculares foi utilizado o teste *t* para variáveis contínuas e Qui-quadrado para as variáveis categóricas. Foi considerado significativo o $p < 0,05$. **Resultados:** Pacientes com doença arterial obstrutiva periférica com diferença de pressão arterial entre braços apresentaram maiores valores de pressão arterial sistólica e pressão de pulso quando comparados aos pacientes sem diferença de pressão arterial entre braços ($p < 0,001$). Também apresentaram menores escores do *Walking Impairment Questionnaire* na categoria distância ($p = 0,003$), velocidade ($p = 0,008$), subida de escadas ($p = 0,034$) e na pontuação total do *Walking Estimated-Limitation Calculated by History* ($p = 0,026$) quando comparados aos pacientes controles. **Conclusão:** Pacientes com doença arterial

obstrutiva periférica e diferença de pressão arterial entre braços apresentaram prejuízos na capacidade funcional autorreferida e em parâmetros da rigidez arterial.

Descritores: Doença arterial periférica; Rigidez vascular; Desempenho físico funcional

1 INTRODUÇÃO

A doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) abrange uma série de síndromes arteriais não coronarianas causadas pela alteração estrutural e funcional de artérias que suprem o cérebro, vísceras e membros superiores e/ou inferiores.⁽¹⁾ Neste trabalho a DAOP refere-se à doença aterosclerótica obstrutiva periférica de membros inferiores,⁽²⁾ comumente decorrente de um processo aterosclerótico crônico, que de forma progressiva promove a formação de placas de ateroma causando obstruções parciais ou totais das artérias e assim, limitando o fluxo sanguíneo e irrigação dos membros inferiores.⁽³⁾

A prevalência da DAOP é maior na população idosa⁽²⁾ aumentando com o avançar da idade, sendo de 1% na faixa etária de 35-39 anos, 3% de 60-64 anos e 7% na faixa etária acima de 70 anos.⁽⁴⁾ Em um estudo mais recente de Aboyans et al. uma incidência ainda maior foi identificada, no qual indivíduos entre 45-49 anos têm um aumento de 5% de chance de desenvolver a DAOP e indivíduos com idades entre 85-89 anos de 18%.⁽⁵⁾ Estima-se que por volta de 6 milhões de indivíduos apresentam DAOP no Brasil, porém, por ser uma doença difícil de ser detectada em seu estágio inicial assintomático, é difícil ter uma avaliação da real prevalência da doença.⁽⁶⁾

O primeiro sintoma relatado pelos pacientes com DAOP é a claudicação intermitente (CI), caracterizada pela sensação de dor, câimbra, ardência ou formigamento dos membros inferiores que ocorre durante a realização de atividades físicas e aliviada durante o repouso.^(4,7) Estudos frequentemente relatam que pacientes com DAOP e sintomas de CI apresentam redução da capacidade funcional,^(8,9) baixos níveis de atividade física^(10,11) e comprometimentos das funções cardíaca⁽¹²⁾ e vascular^(13,14) como consequências da doença.

A DAOP é uma doença progressiva, de modo que seus sinais e sintomas tornam-se mais graves com a evolução da doença.⁽¹⁵⁾ Ao longo dos anos pode trazer ao paciente um risco de amputação do membro (de 1-2%) e/ou um alto risco de mortalidade por eventos cardiovasculares (de 30% em 5 anos e 70% em 15 anos).^(15,16) Fowkes et al. identificaram em seu estudo que apenas 30% das mortes de pacientes com DAOP não estavam relacionadas com eventos cardiovasculares, 40-60% das mortes foram relacionadas às artérias do coração, 10-20% às artérias cerebrais e 10% por outras doenças cardiovasculares.⁽¹⁷⁾

Sendo assim, o risco de morbimortalidade de pacientes com DAOP é mais preocupante do que de amputação visto que não é o acometimento do membro em si que leva o paciente à óbito. Trata-se de uma doença sistêmica, onde pacientes com placas ateroscleróticas em múltiplos locais apresentam um perfil inflamatório ainda pior e maior risco cardiovascular.⁽¹⁸⁾

Apesar de a DAOP ser caracterizada por uma maior prevalência de lesões ateroscleróticas nos membros inferiores, as obstruções nos membros superiores também vêm sendo relatadas.⁽¹⁹⁾ O diagnóstico precoce de obstruções arteriais consequentes de uma progressão aterosclerótica sistêmica pode ser útil para reduzir o risco de mortalidade cardiovascular.⁽²⁰⁾ Embora a identificação da aterosclerose exija técnicas sofisticadas de imagem, como principalmente o ultrassom (primeiramente utilizado para triagem e diagnóstico), a arteriografia (padrão ouro, porém invasiva) ou a angiotomografia (mais comum na prática clínica e menos invasiva),⁽⁵⁾ a presença de lesões arteriais dos membros pode ser identificada pela queda da pressão arterial quando comparados os membros.⁽²¹⁾

A medida do Índice Tornozelo-Braço (ITB) é amplamente reconhecida e utilizada para inferir lesões e obstruções arteriais nos membros inferiores, já a obstrução de membros superiores pode ser identificada pela diferença de pressão arterial entre braços (DPEB).⁽²¹⁾ A DPEB é considerada uma medida reprodutível, associada à inflamação crônica⁽²²⁾ e marcadores de aterosclerose sistêmica.⁽²³⁾ Na população geral tem sido associada ao comprometimento da função cardiovascular interferindo na rigidez arterial,⁽²⁴⁾ escore de cálcio coronariano,⁽²⁵⁾ hipertrofia ventricular esquerda,⁽²⁶⁾ controle autonômico cardíaco⁽²⁷⁾ e ao aumento da morbimortalidade cardiovascular.⁽²⁸⁻³⁰⁾

Já estão estabelecidas na literatura as consequências da DAOP sobre parâmetros cardiovasculares e funcionais, assim como a DPEB vem sendo associada a mortalidade e comprometimentos cardiovasculares como citado anteriormente. Entretanto, existe uma lacuna na literatura sobre os possíveis prejuízos adicionais em ter a DAOP e a DPEB na saúde cardiovascular e até mesmo na capacidade funcional destes pacientes, o que justifica a condução do presente estudo. Desta forma, é plausível supor que pacientes com DAOP e DPEB teriam prejuízos ainda maiores nas funções cardiovasculares e na capacidade funcional quando comparados com pacientes com DAOP sem DPEB.

1.1 Objetivos

1. Comparar os parâmetros cardiovasculares nas variáveis de pressão arterial braquial, variabilidade da frequência cardíaca e rigidez arterial entre pacientes com doença arterial obstrutiva periférica com e sem diferença de pressão arterial entre braços;

2. Comparar os parâmetros de capacidade funcional de forma objetiva pelo teste de caminhada de seis minutos e subjetiva por questionários entre pacientes com doença arterial obstrutiva periférica com e sem diferença de pressão arterial entre braços.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Descrição, sintomas, diagnóstico e prognóstico da doença arterial obstrutiva periférica

A DAOP é considerada uma doença aterosclerótica crônica,⁽²⁾ caracterizada pelo comprometimento da função e estrutura de artérias que irrigam os membros mais periféricos.⁽³⁾ A aterosclerose é uma doença complexa e multifacetada causada por um processo inflamatório⁽³¹⁾ que se expande de forma heterogênea pelas artérias.⁽²¹⁾ De forma progressiva, estrias gordurosas são acumuladas nas paredes arteriais que gradualmente evoluem para placas de ateroma⁽³²⁾ capazes de promover estreitamento da luz arterial e obstruir parcialmente ou totalmente as mesmas, limitando assim, o fluxo sanguíneo dos membros mais distais à obstrução.^(3,33)

Tal obstrução é responsável pelo primeiro e principal sintoma relatado pelos pacientes com DAOP, a CI que afeta aproximadamente de 10 a 35% dessa população.⁽⁴⁾ Devido a obstrução arterial, ao realizar algum tipo de atividade física, especialmente na forma de caminhada, a oferta de sangue e oxigênio não é suficiente para a demanda do membro afetado, produzindo um quadro isquêmico que leva à dor, ardência ou formigamento impedindo a continuação do esforço.⁽³⁴⁾ Com a interrupção do mesmo, em poucos minutos a dor é aliviada mas no retorno da atividade o sintoma limitante reaparece, caracterizando assim a intermitência do sintoma.⁽⁴⁾

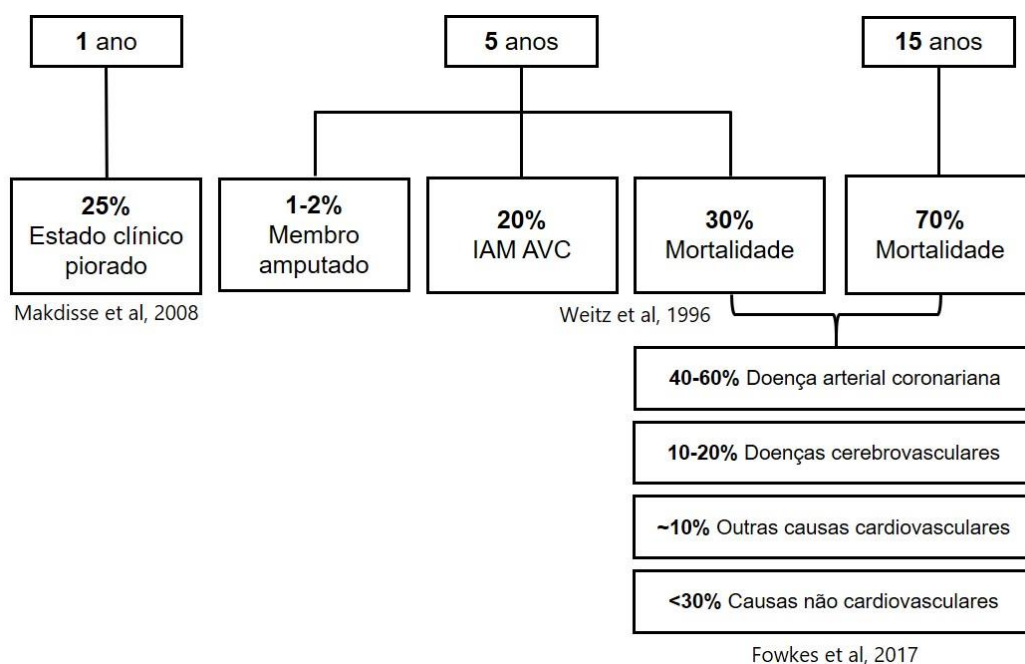
Conforme descrito nas diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia,⁽⁵⁾ a DAOP pode ser classificada em categorias seguindo os critérios de Rutherford que leva em consideração o sintoma da doença:

- Categoria 0: assintomático;
- Categoria 1: claudicação leve;
- Categoria 2: claudicação moderada;
- Categoria 3: claudicação severa;
- Categoria 4: dor isquêmica em repouso;
- Categoria 5: pequena perda de tecido;
- Categoria 6: grande perda de tecido.

O diagnóstico da DAOP pode ser feito com diversos métodos como o ITB e o ultrassom *duplex*, comumente utilizado na prática clínica, e por métodos mais

invasivos e sofisticados como a angiografia por subtração digital, angiotomografia computadorizada ou angiografia por ressonância magnética.⁽⁵⁾ O ITB $\leq 0,90$ indica a presença da DAOP e está associado a um risco 2 a 3 vezes maior de morte, portanto, é considerado um forte marcador de aterosclerose sistêmica, risco cardiovascular e um indicador não invasivo útil para o diagnóstico e acompanhamento da doença.^(5,35)

No primeiro ano após o diagnóstico da doença estima-se que cerca de 25% dos pacientes com DAOP terão piora do seu estado clínico.⁽⁶⁾ Em 5 anos de diagnóstico, menos de 4% dos pacientes tem o membro afetado amputado e por volta de 50% apresentam algum evento cardiovascular, sendo 15-30% fatais.⁽³⁶⁾ Criqui et al. observaram em um estudo de dez anos de acompanhamento que pacientes com DAOP apresentaram um risco aumentado entre 10 e 15 vezes de morte por doenças cardiovasculares.⁽²⁾ As causas de morte desses pacientes são principalmente relacionadas às artérias coronarianas e cerebrais⁽¹⁷⁾ como ilustrado na figura 1 a seguir:



IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral.

Fonte: Makdisse M, Pereira AC, Brasil DP, Borges JL, Machado-Coelho GL, Krieger JE, et al.; Hearts of Brazil Study and Peripheral Arterial Disease Committee of the Brazilian Society of Cardiology/Funcor. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(6):370-82.⁽⁶⁾

Fowkes FG, Aboyans V, Fowkes FJ, McDermott MM, Sampson UK, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(3):156-70.⁽¹⁷⁾

Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation.* 1996;94(11):3026-49.⁽³⁶⁾

Figura 1. Prognóstico da doença arterial obstrutiva periférica e as principais causas de morte

2.2 Consequências da doença arterial obstrutiva periférica na função cardiovascular e capacidade funcional

Comparados com indivíduos da mesma idade, pacientes com DAOP vêm demonstrando comprometimento da função vascular. A dilatação mediada pelo fluxo desses pacientes é menor^(13,14,37-39) e preditora de alto risco de desenvolver complicações cardiovasculares incluindo doença arterial coronariana e amputação do membro.^(13,40) Além de uma menor dilatação mediada pelo fluxo, pacientes com DAOP e sintomas de CI apresentam alto nível de marcadores inflamatórios como proteína C-reativa e interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa, associadas à riscos cardiovasculares.^(14,41)

Já foi identificado na literatura que pacientes com DAOP também apresentam o comprometimento na rigidez arterial quando comparados com indivíduos sem a doença,^(39,42,43) os pacientes apresentam maior valor na velocidade de onda de pulso^(43,44) e nos indicadores de onda refletida.^(39,43,45) Além disso, a rigidez arterial está associada à eventos adversos, risco cardiovascular e mortalidade desses pacientes.⁽³⁹⁾

Também tem sido evidenciado que pacientes com DAOP apresentam prejuízo no controle autonômico por apresentarem ativação simpática mais elevada do que ativação vagal no coração quando comparados a indivíduos sem a doença.⁽¹²⁾ Além de identificar os prejuízos na rigidez arterial, função endotelial e controle autonômico, estudos apontam que tais indicadores são agravados com a severidade da doença, colocando esses pacientes em riscos cardiovasculares ainda maiores.^(12,14,44,46)

Além do comprometimento cardiovascular, estudos vêm demonstrando que pacientes com DAOP apresentam redução da capacidade funcional e baixos níveis de atividade física, o que compromete diretamente a qualidade de vida e saúde desses pacientes.⁽⁴⁷⁾ Um estudo recente de Gerage et al. identificou que cerca de 3,4% dos pacientes atingem a recomendação de atividade física de 150 minutos de atividade física moderada ou 75 minutos de atividades físicas vigorosas semanais.⁽¹⁰⁾ Além disso, já foi identificado previamente que quanto maior a severidade da DAOP, menor é o tempo gasto em atividades físicas diárias por esses pacientes.^(10,11)

Um recente estudo do nosso grupo identificou que pacientes com DAOP sintomáticos atingem menos de 70% da distância alcançada por um sujeito saudável de mesma idade.⁽⁴⁸⁾ Outros estudos demonstram que esses pacientes também

apresentam pior mobilidade e função física,⁽⁴⁹⁾ maior consumo de oxigênio durante a deambulação,⁽⁸⁾ comprometimento do equilíbrio,⁽⁵⁰⁾ da velocidade de marcha,⁽⁵¹⁾ da força^(9,52) e da resistência dos membros inferiores⁽⁹⁾ quando comparada com indivíduos da mesma idade sem a doença.

2.3 Conceito, diagnóstico e causas da diferença de pressão arterial entre braços

A medida de pressão arterial em ambos os braços é uma medida de baixo custo e fácil implementação que tem sido fortemente recomendada pelas diretrizes para diagnóstico e controle de hipertensão e doenças cardiovasculares.^(5,53-55) Está bem estabelecido na literatura que além dessa medida, é preciso calcular e avaliar a DPEB, pois é uma diferença significativa associada à riscos cardiovasculares e morte.^(5,30,54,56,57)

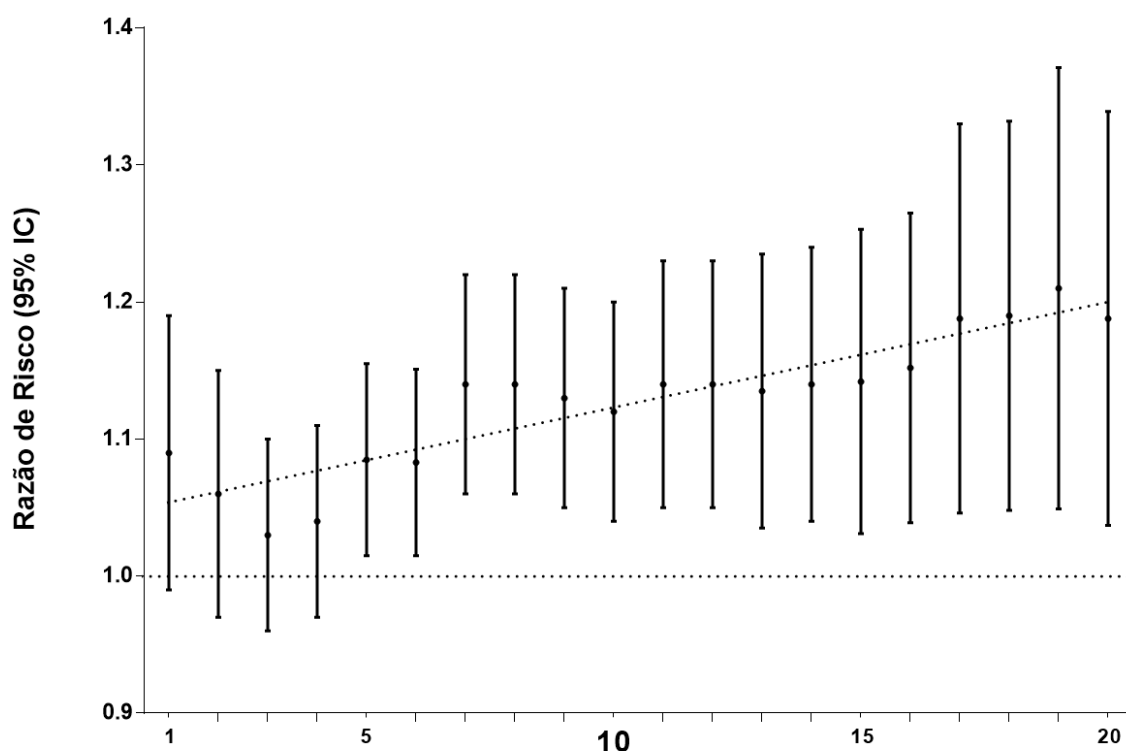
A DPEB ocorre tipicamente no caso de estenose subclávia com principal origem aterosclerótica, inferindo à presença de placa de aterosclerose e estenose especialmente localizada nas artérias axilares, subclávias e artéria inominada (tronco braquiocefálico).^(5,57) A estenose da artéria subclávia também pode ser consequência de doenças cardíaca congênita (coarctação da aorta), neurológicas unilaterais, anomalias musculoesqueléticas ou dissecação aórtica quando associada à dor torácica aguda, pode também estar presente nas vasculites como a doença de Takayasu, arterite de células gigantes, síndrome do desfiladeiro torácico ou sequela pós-radioterapia.⁽⁵⁸⁻⁶³⁾

Entretanto, notavelmente esses casos são bastante incomuns na prática clínica diária.^(57,58) Um estudo de Ackermann et al. que avaliou 23.500 pacientes com ultrassom Doppler identificou que a estenose ou obstrução subclávia de 272 pacientes estava relacionada essencialmente à aterosclerose, pois outras etiologias como doenças inflamatórias, traumáticas ou congênitas compuseram menos de cinco por cento dos casos, sendo que a média de idade desses pacientes era de 36,5 anos.⁽⁶⁴⁾

Portanto, diversos estudos assumem a DPEB como de origem aterosclerótica e a consideram um importante preditor de mortalidade e eventos cardiovasculares.^(23,28,29,56,65-67) Trata-se de um indicador de risco adicional aos escores de risco cardiovascular já existentes que pode beneficiar o paciente de forma precoce às medidas preventivas e decisões clínicas importantes.^(65,68,69)

São poucos os estudos que analisam a estenose subclávia dada por imagens angiográficas associada à medida da DPEB, e mesmo em poucos é possível observar que a DPEB apresenta baixa sensibilidade e alta especificidade.⁽⁵⁶⁾ English et al., quando compara imagem angiográfica com a DPEB de 10mmHg ou mais, encontra uma sensibilidade de 65% (95% IC 35-86), e especificidade de 85% (95% IC 82-88) para a DPEB de 10mmHg ou mais.⁽⁷⁰⁾ Outro estudo apresenta 75% (95% IC 19-99) e 75% de (95% IC 58-88) de sensibilidade e especificidade, respectivamente.⁽⁷¹⁾ O que leva aos estudiosos no assunto a recomendarem que essa medida não pode definir sozinha a estenose subclávia, mas sim inferir e associar a importantes riscos cardiovasculares.^(19,56,57,72)

Estudos recentes de Clark et al. procuraram identificar qual valor limite da DPEB a ser considerado normal e preditor de risco cardiovascular. Os autores apontam que uma DPEB acima de 5mmHg já prediz mortalidade por todas as causas de morte, e eventos ou mortalidade especificamente cardiovasculares.^(65,73,74) Além disso, no estudo mais recente, que analisa dados individuais de metanálises importantes no tema, foi possível identificar que o incremento de 1mmHg na DPEB está associado ao aumento de aproximadamente 1% no risco de morrer por todas as causas de morte em 10 anos e o aumento de 1 a 2% de risco por morte cardiovascular no mesmo período.⁽⁷⁴⁾ A figura 2, adaptada dessa mesma metanálise, ilustra a razão de risco de mortalidade por todas as causas de morte para os diferentes valores da DPEB em um modelo ajustado por pressão arterial sistólica, idade, sexo, tabagismo atual, grupo étnico, nível de colesterol total, lipoproteína de alta densidade, hipertensão e diabetes.



Diferença de pressão arterial sistólica entre os braços (mmHg)

Fonte: Traduzido e adaptado de Clark CE, Warren FC, Boddy K, McDonagh STJ, Moore SF, Goddard J, et al. Associations Between Systolic Interarm Differences in Blood Pressure and Cardiovascular Disease Outcomes and Mortality: Individual Participant Data Meta-Analysis, Development and Validation of a Prognostic Algorithm: The INTERPRESS-IPD Collaboration. Hypertension. 2021;77(2):650-61. Figure 3, All-cause mortality hazard ratios for systolic interarm difference in fully adjusted model; p. 655.⁽⁷⁴⁾

Figura 2. Razão de risco de mortalidade por todas as causas de morte para diferentes limites da diferença de pressão arterial sistólica entre braços em um modelo ajustado

De uma forma mais conservadora, os autores definiram que a DPEB menor que 10mmHg pode ser um limite razoável da DPEB a ser considerada nas rotinas clínicas.⁽⁷⁴⁾ Outros estudos corroboram com a escolha de uma DPEB ≥ 10 mmHg como ponto de corte e afirmam que a mesma é preditora de riscos cardiovasculares e mortalidade.^(26,29,54-56,65,73,75)

2.4 Outras consequências da diferença de pressão arterial entre braços

Além do risco de morbimortalidade associado à DPEB já estabelecida na literatura, estudos procuram também associar esse marcador com outras variáveis que indicam que a aterosclerose está sendo instalada de forma sistêmica assim como a DAOP.⁽¹⁹⁾ Um estudo feito com população coreana em geral foi capaz de identificar que a DPEB de 10mmHg é independentemente associada à níveis mais elevados de

Proteína C-reativa, um indicador de inflamação crônica endotelial, e à obesidade dada pelo elevado índice de massa corporal.⁽²²⁾

A DPEB também já foi independentemente associada ao ITB<0,9, à hipertrofia ventricular esquerda e à alta velocidade de onda de pulso tornozelo-braço, indicativa de rigidez arterial.^(23,26) Canepa et al. também observam o comprometimento da rigidez arterial ao avaliar a velocidade de onda de pulso carótido-femoral (VOPcf) de 1.045 idosos e identificaram que o grupo de idosos com DPEB ≥ 10 mmHg apresentavam maior VOPcf quando comparados com idosos de DPEB < 10 mmHg ($8,2 \pm 2$ versus $7,3 \pm 1,9$ m/s $p=0,002$).⁽²⁴⁾

Um estudo que avaliou pacientes submetidos ao teste de esforço na esteira, com dor torácica e sem histórico de doença arterial coronariana identificou que pacientes com DPEB ≥ 10 mmHg quando comparados aos pacientes com DPEB < 10 mmHg apresentam uma recuperação da frequência cardíaca mais lenta ($51,3 \pm 13,0$ versus $57,4 \pm 14,5$ bpm $p=0,007$) e uma frequência maior de pacientes com placa carotídea (55 versus 38% $p=0,002$).⁽²⁷⁾ Além disso, um limite ainda menor da DPEB (≥ 6 mmHg) foi associada à carga de doença aterosclerótica coronariana pelo escore de cálcio coronariano (≥ 300 RC: $2,17$ 95% IC: $1,12-4,22$ $p=0,022$) e foi considerada um indicador adicional para prever a calcificação coronária grave além dos modelos baseados em fatores de risco tradicionais.⁽²⁵⁾

Quanto aos estudos que relacionam a DPEB e a capacidade funcional de pacientes com DAOP ou indivíduos saudáveis, identificamos uma grande lacuna na literatura. O mais próximo da temática foi o estudo de Sato et al. que testaram a hipótese de que o aumento da DPEB estaria associado à redução do nível de atividade física em idosos. Eles dividiram os idosos em três grupos onde indivíduos acamados tiveram a maior prevalência de DPEB ($31,3\%$) quando comparados aos que usam cadeira de rodas ($24,2\%$) e os que deambulam normalmente ($12,2\%$), e após modelos de análises ajustados os autores puderam concluir que a atividade física avaliada pela capacidade de se mover pode ser um preditor independente da DPEB em indivíduos idosos.⁽⁷⁶⁾

2.5 A diferença de pressão arterial entre braços em pacientes com doença arterial obstrutiva periférica

Diversos estudos associam a DPEB com o ITB<0,9 e/ou a DAOP,^(56,70,77,78) um deles trata-se de uma metanálise que reuniu nove estudos e demonstrou um risco relativo de 3,3 (IC de 95%: 2,1 – 5,2) para um ITB<0,9 com DPEB ≥ 10 mmHg.⁽⁵⁶⁾ Um dos estudos identificou uma incidência maior da DPEB em pacientes com DAOP quando comparado com pacientes com doença arterial coronariana e sem doença aterosclerótica (24 *versus* 6 *versus* 5% $p \leq 0,05$).⁽⁷⁸⁾

Um estudo conduzido por Ena et al. realizado em pacientes com diabetes do tipo II pode identificar uma prevalência de 36% de pacientes com DPEB ≥ 10 mmHg e quando esses foram comparados com os que não apresentavam DPEB, apresentaram menores valores de ITB ($0,91 \pm 0,30$ *versus* $1,04 \pm 0,28$ $p = 0,005$) e uma taxa de mortalidade por todas as causas mais elevada (48,0% *versus* 28,9%; com risco relativo de 1,64; 95% IC: 1,06 – 2,53 $p = 0,03$).⁽⁷⁹⁾ Outro estudo com pacientes com diabetes do tipo II demonstrou uma correlação positiva da DPEB com a espessura máxima da íntima-média da artéria carótida ($r = 0,266$ $p = 0,003$), com a espessura média ($r = 0,209$ $p = 0,007$) e com a hemodinâmica de membros inferiores ($r = 0,240$ $p < 0,001$), indicando que a DPEB pode ser um marcador subclínico importante de aterosclerose nesses pacientes.⁽⁸⁰⁾

Já estão estabelecidas na literatura as consequências da DAOP sobre parâmetros cardiovasculares e funcionais, assim como a DPEB vem sendo associada a mortalidade e comprometimentos cardiovasculares como demonstrado anteriormente. Entretanto, existe uma lacuna na literatura sobre os possíveis prejuízos adicionais em ter a DAOP e a DPEB na saúde cardiovascular e até mesmo na capacidade funcional destes pacientes, o que justifica os objetivos do presente trabalho.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo e amostra

Esta pesquisa caracteriza-se como um estudo retrospectivo observacional transversal com análise do banco de dados anônimo com avaliações entre setembro de 2015 e dezembro de 2018 de uma amostra selecionada por conveniência. Trata-se de um banco de dados com pacientes com DAOP de ambos os sexos recrutados em ambulatórios vasculares de hospitais de São Paulo. Foram comparados os parâmetros cardiovasculares e de capacidade funcional de dois grupos dos pacientes com DAOP com e sem DPEB.

3.2 Seleção da amostra

Foram incluídos na amostra da presente análise, pacientes anônimos do banco de dados que: (a) apresentaram idade ≥ 45 anos; (b) se mulher e na menopausa, com ausência de terapia de reposição hormonal; (c) diagnóstico de DAOP com estágio 1 ao 3 pelos critérios de Rutherford; (d) ITB $< 0,90$ em um ou em ambos os membros; (e) ausência de isquemia crítica dos membros, dor em repouso, membros amputados e/ou úlceras; (f) apresentaram dados de pressão arterial de ambos braços para caracterizar a DPEB.

Considerando um *effect size* de 0,60, um poder de 80% e um erro alfa de 5% para comparação de dois grupos não pareados, encontrou-se um valor amostral de 80 participantes.

De 102 pacientes disponibilizados no banco de dados, três não apresentavam medidas da pressão arterial braquial de ambos os braços. Portanto, 99 pacientes atenderam os critérios de inclusão para a análise do presente estudo. A amostra de pacientes com DAOP inclui 34 pacientes classificados com DPEB (DPEB ≥ 10 mmHg) e 65 classificados como controle (DPEB < 10 mmHg) como mostra a figura 3:

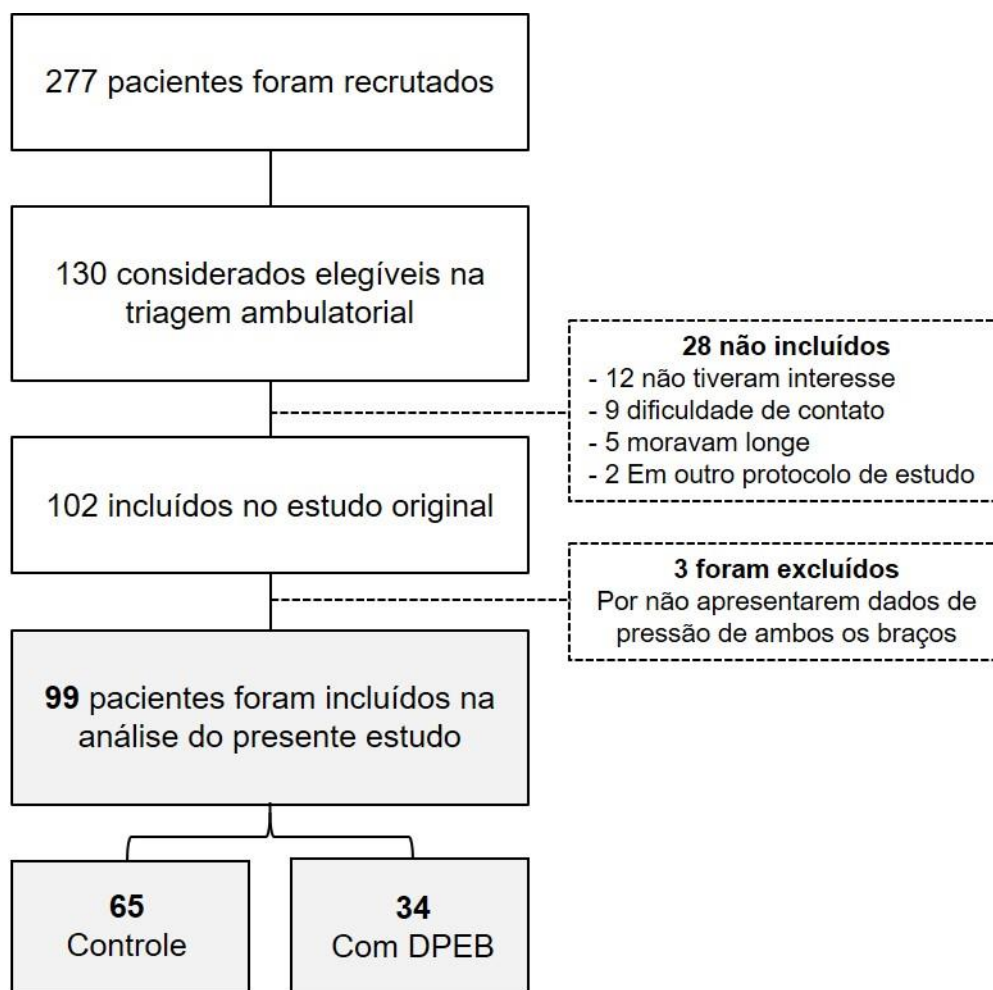


Figura 3. Fluxograma da seleção da amostra do presente estudo

3.3 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Sistema Gerenciador de Projeto de Pesquisa e pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Hospital Israelita Albert Einstein (SGPP: 4241-20 e CAAE: 34215620.4.0000.0071).

O presente trabalho trata de uma análise secundária de um projeto anteriormente aprovado pela instituição em ambas as plataformas denominado “Efeito do treinamento isométrico de preensão manual para a redução da pressão arterial em pacientes com doença arterial periférica: ensaio clínico randomizado” (CAAE: 42374215.1.0000.007), sob a coordenação do Prof. Dr. Nelson Wolosker.

Neste presente estudo, foram incluídos apenas os dados da avaliação transversal (primeira visita) comparando-se as características dos pacientes que apresentaram DPEB maior que 10mmHg e os pacientes que não apresentaram a DPEB.

No estudo anterior, os pacientes foram devidamente esclarecidos a respeito de todos os procedimentos aos quais seriam submetidos, dos potenciais riscos e benefícios do estudo e os que aceitaram participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes da participação em qualquer fase do estudo. No presente estudo foi solicitada a dispensa de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foi disponibilizado o banco de dados com pacientes anonimizados e seus dados foram utilizados apenas para o presente estudo.

3.4 Medidas e avaliações

3.4.1 Informações clínicas

Informações demográficas e clínicas foram obtidas dos pacientes incluindo sexo, idade e escolaridade. Foram coletados dados referentes à fatores de risco como o histórico familiar e de saúde de doenças cardiovasculares, tabagismo, dislipidemia, diabetes e atividade física. Questionários específicos da DAOP, *Walking Impairment Questionnaire* (WIQ)⁽⁸¹⁾ e *Walking Estimated-Limitation Calculated by History* (WELCH),⁽⁸²⁾ foram utilizados e estão posteriormente detalhados na avaliação da capacidade funcional. Foram obtidas a massa corporal em quilogramas, estatura em metros para a divisão da massa corporal pela altura ao quadrado (Kg/m^2), cálculo do índice de massa corporal.

3.4.2 Função cardiovascular

Os pacientes foram orientados a manter o padrão de sono antes das coletas, assim como não realizar exercício físico, consumir bebidas que contenham cafeína e alcoólicas ou fumar 24 horas antes das avaliações. No laboratório, foi dado um período de descanso de 10 minutos na posição supina antes das medições. Durante todo o protocolo, a postura em decúbito dorsal foi adotada para permitir a avaliação da rigidez arterial e dilatação mediada pelo fluxo, sem promover alterações posturais aos pacientes. Todas as medições foram realizadas em ambiente silencioso, com temperatura monitorada e sem interrupções.

3.4.2.1 Pressão arterial

A pressão arterial braquial foi medida por meio de um dispositivo oscilométrico automático validado (HEM 742, Omron Healthcare, Japão).^(83,84) Após os 10 minutos de repouso na posição supina, foram realizadas três medidas consecutivas com intervalos de um minuto e com diferença de pressão menor ou igual a 4mmHg. As medidas foram feitas em cada braço separadamente com o tamanho adequado do manguito para a circunferência do braço. Para análise, o valor utilizado foi a média das duas últimas medidas, conforme recomendado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.^(53,85) Pacientes com diferenças da pressão arterial sistólica ou diastólica entre os braços (esquerda - direita) acima de 10mmHg foram classificados como DPEB, enquanto os demais pacientes, com diferença abaixo de 10mmHg, foram classificados como controle da DAOP.

3.4.2.2 Rigidez arterial

A estimativa da rigidez arterial central foi obtida pela avaliação da velocidade da onda de pulso seguindo as orientações da *Clinical Application of Arterial Stiffness, Task Force III*.⁽⁸⁶⁾ Para a medida, foi utilizada a técnica de tonometria de aplanção. Transdutores transcutâneos posicionados acima das artérias registraram sequencialmente ondas de pulso carótido-femoral utilizando-se o aparelho SphygmoCor® (ATCOR Medical, Austrália). O método “foot-to-foot” foi aplicado para calcular o tempo de trânsito da onda levando em consideração o registro eletrocardiográfico como padrão de referência, obtido simultaneamente às medidas anteriores. As distâncias entre o ponto de gravação da artéria carótida e da fúrcula esternal, e entre a fúrcula esternal e o ponto de gravação na artéria femoral foram medidas pelo investigador, foi então calculada a distância percorrida da onda de pulso pela subtração da distância mais distal e a mais proximal. A velocidade da onda de pulso foi calculada por = distância percorrida pela onda de pulso (m) / tempo de trânsito (s).

Os indicadores de onda refletida – pressão de pulso (obtido pela diferença entre pressão arterial sistólica e diastólica) e índice de aumento (a proporção de pressão de pulso atribuída à onda de pulso refletida) foram avaliados pela tonometria de aplanção (SphygmoCor®, ATCOR Medical, Austrália) na artéria radial e analisados

a fim de representar dados da rigidez arterial local. Essas medidas foram feitas em ambos os braços e os valores referentes ao braço de maior pressão arterial braquial foram analisados.

3.4.2.3 Variabilidade da frequência cardíaca

A variabilidade da frequência cardíaca foi avaliada a fim de estimar a modulação autonômica do sistema cardiovascular. Para tanto, após 20 minutos de repouso, os pacientes foram mantidos por 10 minutos na posição supina, período no qual tiveram registrados os intervalos RR, usando um monitor de frequência cardíaca válido para esta função (V800, Polar Electro, Finlândia). Foram considerados sinais válidos aqueles com sinal estacionário de pelo menos cinco minutos.

Os intervalos RR foram exportados para o programa Kubios HRV (Version 2.0, Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Finlândia) após a coleta, para também serem analisados os domínios do tempo e da frequência. O desvio padrão de todos os intervalos RR (SDNN), assim como a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os intervalos RR normais adjacentes (RMSSD), e a porcentagem dos intervalos RR com as diferenças sucessivas maiores do que 50ms (pNN50) foram analisados para identificar os parâmetros do domínio do tempo. Já os parâmetros do domínio da frequência foram identificados pela técnica da análise espectral, pelo método autorregressivo, com a ordem do modelo de 12 pelo critério de Akaike. As frequências entre 0,04 e 0,4Hz foram consideradas fisiologicamente significativas, sendo que as oscilações entre 0,04 e 0,15Hz representam o componente de baixa frequência (BF), e os intervalos entre 0,15 e 0,4Hz o componente de alta frequência (AF).^(87,88)

3.4.2.4 Função vascular

As medidas de vasodilatação mediadas pelo fluxo foram obtidas por meio de ultrassonografia de acordo com as recomendações mais recentes.⁽⁸⁹⁾ Foram registradas imagens da artéria braquial por um aparelho de ultrassonografia bidimensional com Doppler espectral e transdutor linear (Ultra-0122, Philips, Holanda).

A resolução de contraste, profundidade, e ganho foram ajustadas para otimizar as imagens longitudinais da interface parede lúmen/arterial. Os espectros de velocidade do fluxo sanguíneo foram registrados simultaneamente por meio de modo pulsátil em frequência linear de 10MHz com o ângulo de inclinação de 60°.

O diâmetro e o fluxo sanguíneo basal foram registrados continuamente ao longo de 90 segundos. Após a gravação basal, foi inflado um manguito, posicionado no antebraço (avaliação da artéria braquial), o qual manteve com uma pressão 50mmHg acima da pressão arterial sistólica, medida previamente ao exame. A oclusão foi mantida por 5 minutos e, após esse período, liberada rapidamente. As gravações do Doppler foram retomadas 30 segundos antes de desinflar o manguito e mantidas por mais 180 segundos. O diâmetro e o fluxo sanguíneo pós-oclusão foi medido após a liberação. O percentual de aumento do diâmetro da artéria pós-oclusão em relação aos seus valores basais foi calculado para obter a capacidade vasodilatadora.

Uma placa de captura de vídeo USB (Easy Cap, Leadership, Brasil) foi utilizada para transferir para o computador as imagens capturadas e registradas na frequência de 30Hz, essas imagens então foram salvas em um disco rígido externo para análises posteriores feitas pelo *software* semiautomático *offline* especializado de detecção de borda (Cardiovascular Suite, Qipu, Itália).

O diâmetro basal foi definido como a média de 60 segundos de dados obtidos no momento anterior a insuflação do manguito nesta análise. O maior valor de diâmetro encontrado após a liberação do manguito foi utilizado para identificar o diâmetro pico. A diferença percentual entre o diâmetro basal e o diâmetro pico foi o cálculo realizado para definir a vasodilatação da artéria braquial mediada pelo fluxo.

Essas medidas foram feitas em ambos os braços e os valores referentes ao braço de maior pressão arterial braquial foram analisados.

3.4.3 Capacidade funcional

3.4.3.1 Testes de seis minutos

A avaliação da capacidade funcional de forma objetiva foi realizada por meio do teste de caminhada de seis minutos, utilizando um corredor de 30 metros e

seguindo o protocolo previamente descrito.⁽⁹⁰⁾ Os pacientes foram instruídos a completar tantas voltas quanto forem possíveis no teste, e também foram orientados a sinalizar o primeiro sintoma de CI, sinalizador da distância percorrida livre de dor. Caso o sintoma de CI se tornasse intolerável, foi permitido que os pacientes interrompessem a caminhada durante o teste, porém, o cronômetro não era interrompido e eles foram encorajados a retornar à caminhada tão breve quanto possível. Quando alcançado o tempo de seis minutos, foi identificada a distância total de caminhada e então finalizado o teste.

3.4.3.2 *Walking Impairment Questionnaire*

O WIQ foi aplicado na versão brasileira validada, é um questionário que de forma subjetiva fornece indicadores sobre a capacidade de caminhada de pacientes com CI em situações do dia a dia. O questionário compõe quatro domínios: diagnóstico diferencial, distância de caminhada, velocidade de caminhada e capacidade de subir escadas.⁽⁸¹⁾

Perguntas referentes ao grau de dores e outros sintomas com a resposta “zero” representando nenhuma dificuldade e/ou ausência do sintoma e “quatro” muita ou extrema dificuldade foram analisadas para o diagnóstico diferencial. Para a distância de caminhada e suas referências de percurso, que variam de 5 a 450 metros, foi analisado o grau de dificuldade, sendo “zero” representativo de nenhuma dificuldade e “quatro” de incapacidade. A velocidade de caminhada, nas diferentes velocidades, com variação de 3,2 a 8km/h foram analisados quanto a dificuldade, com “zero” representando nenhuma dificuldade em caminhar em certa velocidade e “quatro” a incapacidade de realizar a tarefa. Por fim, foi analisada a dificuldade de subir escadas pela quantidade de degraus, variando de 8 a 24 degraus, com sua dificuldade de realização sendo “zero” para nenhuma dificuldade e “quatro” incapacidade em realizar a tarefa.

Cada pergunta foi analisada quanto ao grau de dificuldade multiplicado ao seu “peso”. Então, os produtos de cada questão foram somados e divididos pela máxima pontuação possível para a análise final da pontuação do WIQ.

3.4.3.3 Walking Estimated-Limitation Calculated by History

O questionário WELCH⁽⁸²⁾ também aplicado na versão validada e traduzida para o português, apresenta quatro perguntas que estão relacionadas com a velocidade e o tempo, subjetivos, em que o paciente consegue caminhar em comparação aos seus parentes, amigos ou indivíduos da mesma idade. Para cada pergunta, o paciente deve assinalar apenas uma resposta. Caso haja mais de uma resposta, o avaliador deve novamente explicar o questionário, e o paciente deverá respondê-lo novamente.

Para o cálculo da pontuação do WELCH, foi considerado para as 3 primeiras perguntas: (0) para impossível; (1) para 30 segundos; (2) para 1 minuto; (3) para 3 minutos; (4) para 10 minutos; (5) para 30 minutos; (6) para 1 hora e (7) para mais de 3 horas. Para a quarta pergunta, foi considerado como coeficiente: (1) para muito devagar; (2) para moderadamente devagar; (3) um pouco devagar, (4) na mesma velocidade; (5) mais rápido. A pontuação final foi definida como:

$$\text{Valor total} = [(\text{valor resposta 1} + \text{valor resposta 2} + \text{valor resposta 3}) - 1] \times \text{coeficiente da pergunta 4}$$

3.5 Análise estatística

O Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Versão 20.0) foi utilizado para armazenamento e análise dos dados. A normalidade e a homogeneidade foram identificadas e analisadas por meio dos testes de Shapiro-Wilks e Levene, respectivamente.

As variáveis contínuas foram resumidas conforme a normalidade por média e desvio padrão, enquanto as variáveis categóricas foram resumidas como frequências relativas. Para comparação dos grupos com e sem DPEB nos parâmetros clínicos, funcionais e cardiovasculares foi utilizado o teste *t* para variáveis contínuas e Qui-quadrado para as variáveis categóricas. Para todas as análises estatísticas, foi considerado significativo o $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

A tabela 1 apresenta as características clínicas dos 99 pacientes do estudo. Exceto pelo uso de vasodilatadores periféricos ($p=0,007$), ambos os grupos apresentaram características clínicas semelhantes ($p>0,05$).

Tabela 1. Características clínicas de pacientes com doença arterial obstrutiva periférica com diferença de pressão arterial entre braços e sem diferença de pressão (controle)

Variáveis	Controle (n=65)	DPEB (n=34)	Valor-p
Idade (anos)	67 ± 9	67 ± 8	0,840
Peso (kg)	72 ± 12	76 ± 17	0,177
Altura (m)	1,63 ± 0,08	1,64 ± 0,08	0,780
Índice de massa corporal (kg/m ²)	27 ± 4	28 ± 6	0,196
Índice tornozelo-braço	0,64 ± 0,35	0,60 ± 0,39	0,606
Sexo (% homens)	68	59	0,381
Fatores de risco (%)			
Tabagista ativo	25	35	0,345
Histórico de fumo	87	82	0,523
Hipertensão	77	82	0,784
Diabetes	38	52	0,198
Dislipidemia	70	79	0,389
Doenças cardíacas	36	48	0,260
Medicamentos (%)			
Agentes antiplaquetários	87	93	0,489
Estatinas	90	90	1,000
Vasodilatadores periféricos	23	52	0,007
Bloqueadores de canal de cálcio	25	35	0,351
Diuréticos	32	48	0,128
β-bloqueadores	38	55	0,133

DPEB: diferença de pressão arterial entre braços ≥ 10 mmHg; n=99.

Durante o estudo encontramos dificuldades técnicas com o equipamento de ultrassom e, portanto, a dilatação mediada por fluxo não foi medida em todos os pacientes. Além disso, não foi possível coletar a velocidade da onda de pulso e a variabilidade da frequência cardíaca em alguns pacientes devido à presença de arritmias e à falta de um pulso femoral mensurável. O número de pacientes para cada variável está detalhado nas tabelas 2 e 3.

A tabela 2 apresenta a comparação dos parâmetros cardiovasculares entre pacientes com DAOP com DPEB e controle. Pacientes com DPEB apresentaram maiores valores de pressão arterial sistólica e pressão de pulso em comparação aos pacientes sem DPEB ($p<0,01$). A velocidade de onda de pulso foi maior e a dilatação

mediada pelo fluxo menor em pacientes com DAOP com DPEB em comparação aos controles, porém as diferenças não foram estatisticamente significantes ($p=0,068$ e $p=0,087$ respectivamente).

Tabela 2. Parâmetros cardiovasculares de pacientes com doença arterial obstrutiva periférica com diferença de pressão arterial entre braços e sem diferença de pressão (controle)

Variáveis	Controle	DPEB	Valor-p
	n (média $\pm$ DP)	n (média $\pm$ DP)	
Pressão arterial sistólica (mmHg)	65 (140 $\pm$ 22)	34 (156 $\pm$ 19)	0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg)	65 (74 $\pm$ 10)	34 (75 $\pm$ 11)	0,476
Pressão de pulso (mmHg)	63 (56 $\pm$ 16)	32 (69 $\pm$ 19)	0,001
Velocidade de onda de pulso (m/s)	56 (8,4 $\pm$ 2,4)	26 (9,6 $\pm$ 3,2)	0,068
Índice de aumento (%)	63 (33 $\pm$ 12)	32 (35 $\pm$ 11)	0,363
Índice de aumento ajustado 75bpm (%)	63 (29 $\pm$ 10)	32 (30 $\pm$ 10)	0,740
Diâmetro basal (mm)	48 (3,8 $\pm$ 0,7)	20 (4,1 $\pm$ 0,7)	0,147
Dilatação mediada pelo fluxo (%)	48 (8,6 $\pm$ 10,2)	20 (4,4 $\pm$ 6,1)	0,087
SDNN (ms)	61 (34 $\pm$ 24)	30 (42 $\pm$ 34)	0,276
RMSSD (ms)	61 (28 $\pm$ 29)	30 (36 $\pm$ 41)	0,363
pNN50 (%)	61 (8 $\pm$ 15)	30 (10 $\pm$ 14)	0,615
Baixa frequência (nu)	61 (55 $\pm$ 25)	30 (53 $\pm$ 20)	0,799
Alta frequência (nu)	61 (45 $\pm$ 25)	30 (46 $\pm$ 20)	0,835
Baixa frequência / Alta frequência	61 (2,0 $\pm$ 2,2)	30 (1,8 $\pm$ 1,7)	0,688

DPEB: diferença de pressão arterial entre braços ≥ 10 mmHg; SDNN: desvio padrão de todos os intervalos RR; RMSSD: raiz quadrada da média da diferença entre intervalos RR consecutivos; pNN50: porcentagem dos intervalos RR nos quais as diferenças sucessivas entre eles são maiores do que 50ms.

A tabela 3 apresenta a comparação dos parâmetros de função física entre pacientes com DAOP com DPEB e controles. Os valores do teste de seis minutos (distância livre de dor e distância total de caminhada) foram semelhantes entre os grupos ($p=0,601$ e $p=0,191$, respectivamente). Pacientes com DPEB apresentaram escores mais baixos do WIQ nos domínios da distância ($p=0,003$), velocidade ($p=0,008$), escada ($p=0,034$) e nos valores totais do questionário WELCH ($p=0,026$) em comparação aos pacientes sem DPEB.

Tabela 3. Capacidade funcional de pacientes com doença arterial obstrutiva periférica com diferença de pressão arterial entre braços e sem diferença de pressão (controle)

Variáveis	Controle	DPEB	Valor-p
	n (média ± DP)	n (média ± DP)	
Distância livre de dor - Teste de 6min (m)	41 (144 ± 67)	18 (133 ± 74)	0,601
Distância total de caminhada - Teste de 6min (m)	51 (347 ± 90)	18 (312 ± 98)	0,191
WIQ - Distância (escore)	59 (30 ± 28)	27 (15 ± 18)	0,003
WIQ - Velocidade (escore)	59 (29 ± 19)	27 (19 ± 15)	0,008
WIQ - Escada (escore)	59 (36 ± 28)	27 (25 ± 20)	0,034
WELCH (escore)	56 (37 ± 24)	23 (26 ± 16)	0,026

DPEB: diferença de pressão arterial entre braços ≥ 10 mmHg; WIQ: *Walking Impairment Questionnaire*; WELCH: *Walking Estimated-Limitation Calculated by History questionnaire*.

5 DISCUSSÃO

Os principais resultados deste estudo indicaram que pacientes com DAOP e DPEB apresentaram maiores valores de pressão arterial sistólica e pressão de pulso, e pior capacidade funcional autorreferida em comparação aos pacientes controles sem DPEB.

No presente estudo, um terço da amostra apresentou DPEB ≥ 10 mmHg (34,3%), o que sugere uma alta prevalência dessa condição em pacientes com DAOP. Esta prevalência é menor do que a descrita por Frank et al. (41%) na mesma população⁽⁷⁸⁾ e maior do que demonstram estudos mais recentes, como descreve Clark et al., que reuniu coortes com dados de indivíduos com hipertensão (13,6%: 95% IC 8,6-18,8), diabetes (7%: 95% IC 5,1- 9,0) e população em geral (4,4%: 95% IC 3,6- 5,2).⁽⁹¹⁾

Um recente estudo identificou que cada aumento de 10 mmHg na pressão arterial sistólica está associado a um aumento de 4% (95% IC: 0,9 - 4,0) na prevalência de DPEB ≥ 10 mmHg.⁽⁹²⁾ Os pacientes com DPEB em nosso estudo apresentaram maior pressão arterial sistólica e pressão de pulso em relação aos seus pares controles, revelando um pior controle da pressão arterial nos pacientes com DPEB.

Esses resultados vão de encontro com um estudo conduzido por Canepa et al. no qual não foi observada diferença entre o grupo com e sem DPEB ≥ 10 mmHg (PA: 118 ± 15 versus 120 ± 13 p=0,30; PP: 51 ± 13 versus 54 ± 14 p=0,11). Contudo, a possível explicação para esses resultados discrepantes seria o fato que o estudo conduzido por Canepa et al. incluiu apenas idosos sem DAOP.⁽²⁴⁾ Já o estudo de Miyashima et al., que avalia pacientes de um centro de saúde vascular, observou uma diferença significativa na pressão arterial sistólica comparando pacientes com e sem DPEB ≥ 10 mmHg (134 mmHg IIQ: 122 -148 versus 126 mmHg IIQ: 114 -138; p<0,01).

Maiores valores de pressão arterial sistólica no grupo com DPEB podem estar associados a um aumento da pressão de pulso e ao comprometimento da rigidez arterial.^(24,93) A diferença significativamente maior da pressão de pulso em pacientes com DAOP com DPEB pode ser esperada uma vez que a associação positiva dessas duas variáveis já foi descrita anteriormente.^(19,73) Aboyans et al. identificaram uma associação significativa entre estenose subclávia, dada pela DPEB, e a pressão de pulso (RC: 1,12 95% IC: 1,03 - 1,21 para cada 10 mmHg na pressão de pulso,⁽¹⁹⁾ e Clark et al.

observaram o aumento incremental de 1,2mmHg na DPEB (95% CI: 0,9 - 1,5 $r = 0,12$, $p < 0,001$) para cada 20mmHg da pressão de pulso, considerando a DPEB ≥ 10 mmHg.⁽⁷³⁾

Por outro lado, não foram observadas alterações nos indicadores de variabilidade da frequência cardíaca, o que sugere que a DPEB nesses pacientes não está associada a uma alteração no controle autonômico cardíaco. Estudos anteriores identificaram que o controle autonômico cardíaco está associado a presença de diabetes⁽⁹⁴⁾ e a capacidade de caminhar objetivamente avaliada,⁽⁴⁶⁾ fatores que foram semelhantes entre o grupo de pacientes com DAOP com e sem DPEB. Mesmo com intervenções de treinamento nesses pacientes a ausência de mudança na modulação autonômica cardíaca já foi observada, e pode refletir a gravidade da anormalidade no controle cardíaco.⁽⁹⁵⁾

Apesar da idade e do ITB serem semelhantes entre os grupos, pacientes com DPEB apresentaram menor capacidade de caminhada autorreferida em comparação aos pacientes com DAOP sem DPEB. Essa redução foi evidenciada principalmente na capacidades funcional que envolve mobilidade (distância, velocidade e subir escada do WIQ). Os mecanismos subjacentes ao desempenho reduzido nas atividades de mobilidade não foram investigados, no entanto, algumas hipóteses podem ser levantadas.

Embora não tenhamos realizado exames de imagem, evidências anteriores sugerem que o processo aterosclerótico pode ocorrer em múltiplos locais em pacientes com DPEB.⁽⁵⁶⁾ A aterosclerose em múltiplos locais está associada ao aumento da inflamação sistêmica,⁽¹⁸⁾ aumentos na rigidez arterial e disfunção endotelial, fatores que demonstraram afetar a quantidade de massa, força e função muscular.⁽¹⁸⁾ Além disso, aumentos na rigidez arterial e disfunção endotelial também têm sido relacionados à função física e à mobilidade em indivíduos idosos com e sem DAOP.⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾ Futuros estudos comparando morfologia e função muscular devem ser desenvolvidos para confirmar essas hipóteses.

No presente estudo, o desempenho no teste objetivo de caminhada de 6 minutos foi semelhante entre os grupos com e sem DPEB, indicando uma desconexão entre os resultados dos questionários autorreferidos e a medida objetiva da capacidade de caminhar. Essa discrepância pode ser explicada pelo fato de que medidas objetivas e subjetivas avaliam a capacidade de caminhar em diferentes circunstâncias (percepção da capacidade de caminhar em diferentes condições durante a vida diária *versus* distância máxima percorrida). De fato, estudos anteriores demonstraram que os

domínios do WIQ apresentam correlação baixa a moderada com os testes de caminhada padronizados.^(99,100) Dessa forma, a DPEB parece alterar a percepção da capacidade de caminhar e/ou a capacidade de caminhar nas atividades diárias, ao invés da capacidade máxima de caminhada avaliada nos testes padronizados.

Medidas da pressão arterial nos braços e nos membros inferiores são comumente realizadas na rotina clínica de pacientes com DAOP para identificação do ITB. Os resultados do presente estudo indicam que as comparações das pressões arteriais dos braços e a identificação da presença de DPEB pode prever prejuízos adicionais no controle cardiovascular e na percepção de caminhar e realizar atividades diárias. Clínicos e profissionais da saúde que indentificarem a DPEB e o comprometimento da capacidade de caminhada autorrelatada, por um questionário também de fácil aplicação, podem direcionar os pacientes para maiores investigações e conduzir abordagens e conselhos mais rigorosos a fim de minimizar os danos e até mesmo melhorar a capacidade funcional e consequentemente a saúde em geral desses pacientes.

A identificação da DPEB em pacientes com DAOP reforça ainda mais a necessidade desses pacientes seguirem as recomendações padrão da DAOP, incluindo a prática regular de exercícios físicos,^(101,102) o controle dos fatores de risco, especialmente a pressão arterial⁽¹⁵⁾ e o interrompimento do hábito de fumar.⁽¹⁰³⁾ Este foi o primeiro estudo com o objetivo de avaliar a capacidade funcional dos pacientes com DAOP e com DPEB, futuros estudos devem ser feitos para determinar se as abordagens terapêuticas promovem efeitos diferentes nesse indicador.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Este estudo utilizou um delineamento transversal que não nos permitiu determinar a causalidade. Não foram realizados exames angiográficos para identificação, localização, tamanho e causa das obstruções arteriais nos membros. Não foi realizada a medida da pressão arterial simultânea entre os braços, sendo que nosso protocolo utilizou uma medida sequencial pragmática também usada em diversos estudos, porque ainda assim é possível detectar a provável presença de diferenças de pressão arterial entre os braços.⁽²⁹⁾ Além disso, o grupo de pacientes com DPEB estava com uma frequência maior de pacientes usando vasodilatadores comparado com os pacientes controles, o que pode ter afetado os resultados da função endotelial e até mesmo do teste de caminhada de seis minutos. Adicionalmente, em vários casos, medidas cardiovasculares não foram possíveis e alguns pacientes também não apresentavam os dados do teste de caminhada de seis

minutos no banco de dados analisado. O número de pacientes previstos pelo cálculo amostral foi de 80 pacientes, sendo desses, 53 pacientes no grupo controle e 27 pacientes no grupo de pacientes com DAOP e DPEB para as comparações serem feitas. Porém, as medidas como velocidade de onda de pulso, dilatação mediada pelo fluxo e as variáveis avaliadas no teste de caminhada de seis minutos tiveram o número de indivíduos inferiores ao necessário para comparação, o que possivelmente limitou o poder da análise estatística de variáveis.

6 CONCLUSÕES

1. Nos parâmetros cardiovasculares, pacientes com doença arterial obstrutiva periférica com diferença de pressão arterial entre braços apresentaram maior pressão arterial braquial e pressão de pulso quando comparados com pacientes com doença arterial obstrutiva periférica sem diferença de pressão arterial entre braços;

2. A capacidade funcional autorreferida foi menor em pacientes com doença arterial obstrutiva periférica com diferença de pressão arterial entre braços quando comparados com pacientes com doença arterial obstrutiva periférica sem diferença de pressão arterial entre braços.

7 APRESENTAÇÃO DO ARTIGO

Santini L, Correia MA, Oliveira PL, Puech-Leao P, Wolosker N, **Cucato GG**, Ritti-Dias RM. Functional and cardiovascular parameters in peripheral artery disease patients with interarm blood pressure difference. *Ann Vasc Surg.* 2021;70:355-61.

8 MÉTRICAS

8.1 Métricas do periódico

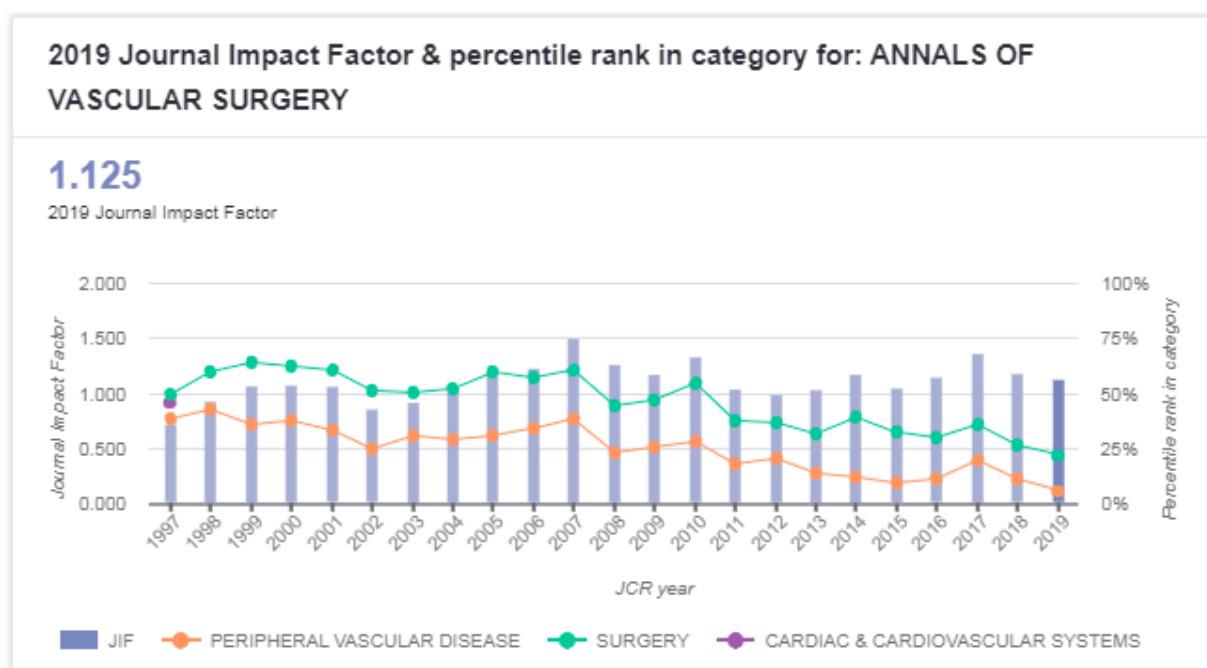
Métricas do periódico nos últimos cinco anos.

8.1.1 Fator de impacto

Periódico: Annals of Vascular Surgery

ISSN: 0890-5096

Fator de impacto 2019: 1.125



Fonte: Journal Citation Reports.

8.2 Métricas do artigo

8.2.1 Citações

Não foram encontradas citações para o artigo nas bases de dados PubMed, Scopus, Embase e Web of Science.

Avaliação realizada em 23 de março de 2021.

8.2.2 Altmertia

Dados altmétricos coletados em 23 de março de 2021.

Escore	Variáveis	Quantidade
	Menções em rede	
	Twitter	2
	Origem das menções	
	Estados Unidos da América	1
	Desconhecida	1
	Citações	
	Dimensions	0
	Capítulo de livro	0
	Artigo	0
	Leituras	
	Mendeley	6

8.3 Métricas do autor

8.3.1 Redes científicas

Participação da autora nas redes científicas e seus respectivos endereços eletrônicos, onde a autora registra e disponibiliza suas publicações.

Rede científica	Link para acesso ao perfil
ORCID	https://orcid.org/0000-0001-7709-7283
Lattes	http://lattes.cnpq.br/7037296662547141
ResearchGate	https://www.researchgate.net/profile/Luiza_Santini

8.3.2 Trabalhos publicados

Publicações				
Ano	FI	Categoria	Referência	Citações
2021	1.125	Article	Santini L , Correia MA, Oliveira PL, Puech-Leao P, Wolosker N, Cucato GG , et al. Functional and cardiovascular parameters in peripheral artery disease patients with interarm blood pressure difference. Ann Vasc Surg. 2021;70:355-61.	0

9 REFERÊNCIAS

1. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al.; Writing Committee Members; ACC/AHA Task Force Members. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary. *Vasc Med.* 2017;22(3):NP1–43.
2. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res.* 2015;116(9):1509–26.
3. Bradberry JC. Peripheral arterial disease: pathophysiology, risk factors, and role of antithrombotic therapy. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2004;44(2 Suppl 1):S37-44; quiz S44-5.
4. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al.; American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease, et al. ACC/AHA 2005 Practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation.* 2006;113(11):e463–654.
5. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ME, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763–816.
6. Makdisse M, Pereira AC, Brasil DP, Borges JL, Machado-Coelho GL, Krieger JE, et al.; Hearts of Brazil Study and Peripheral Arterial Disease Committee of the Brazilian Society of Cardiology/Funcor. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq Bras Cardiol.* 2008;91(6):370–82.
7. Wolosker N, Ritti-Dias RM, Camara LC, Garcia YM, Jacob-Filho W, Puech-Leao P. Treadmill test is limited in elderly patients with peripheral arterial disease. *Vasa.* 2010;39(3):237–41.
8. Gardner AW, Ritti-Dias RM, Stoner JA, Montgomery PS, Scott KJ, Blevins SM. Walking economy before and after the onset of claudication pain in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2010;51(3):628–33.
9. Camara LC, Ritti-Dias RM, Meneses AL, D'Andrea Greve JM, Jacob Filho W, Santarem JM, et al. Isokinetic strength and endurance in proximal and distal muscles in patients with peripheral artery disease. *Ann Vasc Surg.* 2012;26(8):1114–9.

10. Gerage AM, Correia MA, Oliveira PM, Palmeira AC, Domingues WJ, Zeratti AE, et al. Physical activity levels in peripheral artery disease patients. *Arq Bras Cardiol.* 2019;113(3):410–6.
11. Gardner AW, Clancy RJ. The relationship between ankle-brachial index and leisure-time physical activity in patients with intermittent claudication. *Angiology.* 2006;57(5):539–45.
12. Goernig M, Schroeder R, Roth T, Truebner S, Palutke I, Figulla HR, et al. Peripheral arterial disease alters heart rate variability in cardiovascular patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31(7):858–62.
13. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation.* 2003;108(17):2093–8.
14. Silvestro A, Scopacasa F, Ruocco A, Oliva G, Schiano V, Zincarelli C, et al. Inflammatory status and endothelial function in asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2003;8(4):225–32.
15. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al.; TASC II Working Group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease. *Int Angiol.* 2007;26(2):81–157.
16. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease). *Circulation.* 2006;113(11):e463–654.
17. Fowkes FG, Aboyans V, Fowkes FJ, McDermott MM, Sampson UK, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(3):156–70.
18. Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek JO, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(10):2355–63.
19. Aboyans V, Kamineni A, Allison MA, McDermott MM, Crouse JR, Ni H, et al. The epidemiology of subclavian stenosis and its association with markers of subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2010;211(1):266–70.
20. Park SJ, Son JW, Park SM, Choi HH, Hong KS. Relationship between inter-arm blood pressure difference and severity of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2017;263:171–6.
21. Aboyans V. Asymmetrical limbs arterial pressures: a new marker of atherosclerosis. *Hypertens Res.* 2013;36(5):394–5.
22. Song BM, Kim HC, Shim JS, Lee MH, Choi DP. Inter-arm difference in brachial blood pressure in the general population of Koreans. *Korean Circ J.* 2016;46(3):374–83.
23. Singh S, Sethi A, Singh M, Khosla K, Grewal N, Khosla S. Simultaneously measured inter-arm and inter-leg systolic blood pressure differences and cardiovascular risk stratification: a systemic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(8):640–50.e12.

24. Canepa M, Milaneschi Y, Ameri P, AlGhatrif M, Leoncini G, Spallarossa P, et al. Relationship between inter-arm difference in systolic blood pressure and arterial stiffness in community-dwelling older adults. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(12):880-7.
25. Her AY, Cho KI, Garg S, Kim YH, Shin ES. Association of inter-arm systolic blood pressure difference with coronary atherosclerotic disease burden using calcium scoring. *Yonsei Med J*. 2017;58(5):954-8.
26. Su HM, Lin TH, Hsu PC, Chu CY, Lee WH, Chen SC, et al. Association of interarm systolic blood pressure difference with atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. *PLoS One*. 2012;7(8):e41173.
27. Hwang HJ, Sohn IS, Kim DH, Park CB, Cho JM, Kim CJ. Increased interarm blood pressure difference is associated with autonomic dysfunction and atherosclerosis in patients with chest pain and no history of coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2017;241:25-9.
28. Clark CE, Campbell JL, Powell RJ. The interarm blood pressure difference as predictor of cardiovascular events in patients with hypertension in primary care: cohort study. *J Hum Hypertens*. 2007;21(8):633-8.
29. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Campbell JL. The difference in blood pressure readings between arms and survival: primary care cohort study. *BMJ*. 2012;344:e1327.
30. Kim SA, Kim JY, Park JB. Significant interarm blood pressure difference predicts cardiovascular risk in hypertensive patients: CoCoNet study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(24):e3888.
31. Li B, Li W, Li X, Zhou H. Inflammation: a novel therapeutic target/direction in atherosclerosis. *Curr Pharm Des*. 2017;23(8):1216-27.
32. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circ Res*. 2016;118(4):535-46.
33. Munger MA, Hawkins DW. Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2004;44(2 Suppl 1):S5-12; quiz S12-3.
34. Gardner AW, Montgomery PS, Afaq A. Exercise performance in patients with peripheral arterial disease who have different types of exertional leg pain. *J Vasc Surg*. 2007;46(1):79-86.
35. Donohue CM, Adler JV, Bolton LL. Peripheral arterial disease screening and diagnostic practice: a scoping review. *Int Wound J*. 2020;17(1):32-44.
36. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation*. 1996;94(11):3026-49.
37. Joras M, Poredos P. The association of acute exercise-induced ischaemia with systemic vasodilator function in patients with peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 2008;13(4):255-62.
38. Yataco AR, Corretti MC, Gardner AW, Womack CJ, Katzel LI. Endothelial reactivity and cardiac risk factors in older patients with peripheral arterial disease. *Am J Cardiol*. 1999;83(5):754-8.

39. 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.
40. Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction: a key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? *Atherosclerosis.* 2008;197(1):1–11.
41. Danielsson P, Truedsson L, Eriksson KF, Norgren L. Inflammatory markers and IL-6 polymorphism in peripheral arterial disease with and without diabetes mellitus. *Vasc Med.* 2005;10(3):191–8.
42. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke.* 2001;32(2):454–60.
43. Zagura M, Kals J, Serg M, Kampus P, Zilmer M, Jakobson M, et al. Structural and biochemical characteristics of arterial stiffness in patients with atherosclerosis and in healthy subjects. *Hypertens Res.* 2012;35(10):1032–7.
44. Safar ME. Arterial stiffness and peripheral arterial disease. *Adv Cardiol.* 2007;44:199–211.
45. Brewer LC, Chai HS, 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.
46. Lima AH, Soares AH, Cucato GG, Leicht AS, Franco FG, Wolosker N, et al. Walking capacity is positively related with heart rate variability in symptomatic peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;52(1):82–9.
47. Spronk S, White JV, Bosch JL, Hunink MG. Impact of claudication and its treatment on quality of life. *Semin Vasc Surg.* 2007;20(1):3–9.
48. Ritti-Dias RM, Sant'anna FD, Braghieri HA, Wolosker N, Puech-Leao P, Lanza FC, et al. Expanding the use of six-minute walking test in patients with intermittent claudication. *Ann Vasc Surg.* 2021;70:258–62.
49. McDermott MM, Guralnik JM, Tian L, Ferrucci L, Liu K, Liao Y, et al. Baseline functional performance predicts the rate of mobility loss in persons with peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(10):974–82.
50. Gardner AW, Montgomery PS. Impaired balance and higher prevalence of falls in subjects with intermittent claudication. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(7):M454–8.
51. Gardner AW, Forrester L, Smith GV. Altered gait profile in subjects with peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2001;6(1):31–4.
52. Scott-Okafor HR, Silver KK, Parker J, Almy-Albert T, Gardner AW. Lower extremity strength deficits in peripheral arterial occlusive disease patients with intermittent claudication. *Angiology.* 2001;52(1):7–14.
53. Malachias M, Plavnik FL, Machado CA, Malta D, Scala LC, Fuchs S. 7th Brazilian Guideline of arterial hypertension: chapter 1 - concept, epidemiology and primary prevention. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3 Suppl 3):1–6.

54. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–104.
55. Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, Dasgupta K, Butalia S, McBrien K, et al.; Hypertension Canada. Hypertension Canada's 2018 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults and children. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):506–25.
56. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9819):905–14.
57. Aboyans V, Criqui MH, McDermott MM, Allison MA, Denenberg JO, Shadman R, et al. The vital prognosis of subclavian stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(14):1540–5.
58. Perloff D, Grim C, Flack J, Frohlich ED, Hill M, McDonald M, et al. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation*. 1993;88(5 Pt 1):2460–70.
59. Khan IA, Nair CK. Clinical, diagnostic, and management perspectives of aortic dissection. *Chest*. 2002;122(1):311–28.
60. Sharma BK, Jain S, Suri S, Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 1996;54 Suppl:S141–7.
61. Backer CL, Mavroudis C. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: patent ductus arteriosus, coarctation of the aorta, interrupted aortic arch. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(4 Suppl):S298–307.
62. Durham JR, Yao JS, Pearce WH, Nuber GM, McCarthy WJ 3rd. Arterial injuries in the thoracic outlet syndrome. *J Vasc Surg*. 1995;21(1):57–69; discussion 70.
63. Rubin DI, Schomberg PJ, Shepherd RF, Panneton JM. Arteritis and brachial plexus neuropathy as delayed complications of radiation therapy. *Mayo Clin Proc*. 2001;76(8):849–52.
64. Ackermann H, Diener HC, Dichgans J. Stenosis and occlusion of the subclavian artery: ultrasonographic and clinical findings. *J Neurol*. 1987;234(6):396–400.
65. Clark CE, Thomas D, Llewellyn DJ, Ferrucci L, Bandinelli S, Campbell JL. Systolic inter-arm blood pressure difference and risk of cognitive decline in older people: a cohort study. *Br J Gen Pract*. 2020;70(696):e472–80.
66. Weinberg I, Gona P, O'Donnell CJ, Jaff MR, Murabito JM. The systolic blood pressure difference between arms and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study. *Am J Med*. 2014;127(3):209–15.
67. Chang Y, Kim J, Kim YJ, Song TJ. Inter-arm blood pressure difference is associated with recurrent stroke in non-cardioembolic stroke patients. *Sci Rep*. 2019;9(1):12758.
68. Verberk WJ, Kessels AG, Thien T. Blood pressure measurement method and inter-arm differences: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2011;24(11):1201–8.
69. Omboni S, Verberk WJ. Simultaneous double arm automated blood pressure measurement for the screening of subjects with potential vascular disease: a community study. *Blood Press*. 2019;28(1):15–22.

70. English JA, Carell ES, Guidera SA, Tripp HF. Angiographic prevalence and clinical predictors of left subclavian stenosis in patients undergoing diagnostic cardiac catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;54(1):8–11.
71. Calligaro KD, Ascer E, Veith FJ, Gupta SK, Wengerter KR, Franco CD, et al. Unsuspected inflow disease in candidates for axillofemoral bypass operations: a prospective study. *J Vasc Surg.* 1990;11(6):832–7.
72. Shadman R, Criqui MH, Bundens WP, Fronek A, Denenberg JO, Gamst AC, et al. Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(3):618–23.
73. Clark CE, Taylor RS, Butcher I, Stewart MC, Price J, Fowkes FG, et al. Inter-arm blood pressure difference and mortality: a cohort study in an asymptomatic primary care population at elevated cardiovascular risk. *Br J Gen Pract.* 2016;66(646):e297–308.
74. Clark CE, Warren FC, Boddy K, McDonagh ST, Moore SF, Goddard J, et al. Associations between systolic interarm differences in blood pressure and cardiovascular disease outcomes and mortality: individual participant data meta-analysis, development and validation of a prognostic algorithm: The INTERPRESS-IPD Collaboration. *Hypertension.* 2021;77(2):650–61.
75. National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension: the clinical management of primary hypertension in adults: update of clinical guidelines 18 and 34 [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2011 [cited 2021 Mar 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83274/>
76. Sato K, Sugiura T, Ohte N, Dohi Y. Association of physical activity with a systolic blood pressure difference between arms in older people. *Geriatr Gerontol Int.* 2018;18(1):95–100.
77. Kimura A, Hashimoto J, Watabe D, Takahashi H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Patient characteristics and factors associated with inter-arm difference of blood pressure measurements in a general population in Ohasama, Japan. *J Hypertens.* 2004;22(12):2277–83.
78. Frank SM, Norris EJ, Christopherson R, Beattie C. Right- and left-arm blood pressure discrepancies in vascular surgery patients. *Anesthesiology.* 1991;75(3):457–63.
79. Ena J, Perez-Martin S, Argente CR, Lozano T. Association between an elevated inter-arm systolic blood pressure difference, the ankle-brachial index, and mortality in patients with diabetes mellitus. *Clin Investig Arterioscler.* 2020;32(3):94–100.
80. Tanaka Y, Fukui M, Tanaka M, Fukuda Y, Mitsuhashi K, Okada H, et al. The inter-arm difference in systolic blood pressure is a novel risk marker for subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res.* 2014;37(6):548–52.
81. Ritti-Dias RM, Gobbo LA, Cucato GG, Wolosker N, Jacob Filho W, Santarem JM, et al. Translation and validation of the walking impairment questionnaire in Brazilian subjects with intermittent claudication. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(2):136–49.
82. Cucato GG, Correia MA, Farah BQ, Saes GF, Lima AH, Ritti-Dias RM, et al. Validation of a Brazilian Portuguese version of the Walking Estimated-Limitation Calculated by History (WELCH). *Arq Bras Cardiol.* 2016;106(1):49–55.
83. Coleman A, Freeman P, Steel S, Shennan A. Validation of the Omron MX3 Plus oscillometric blood pressure monitoring device according to the European Society of Hypertension international protocol. *Blood Press Monit.* 2005;10(3):165–8.

84. Christofaro DG, Fernandes RA, Gerage AM, Alves MJ, Polito MD, Oliveira AR. Validation of the Omron HEM 742 blood pressure monitoring device in adolescents. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(1):10–5.
85. Inder JD, Carlson DJ, Dieberg G, McFarlane JR, Hess NC, Smart NA. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis to optimize benefit. *Hypertens Res.* 2016;39(2):88–94.
86. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens.* 2002;15(5):445–52.
87. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB, et al. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(25):2432–9.
88. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, et al.; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J.* 1996;17(3):354–81.
89. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300(1):H2–12.
90. Montgomery PS, Gardner AW. The clinical utility of a six-minute walk test in peripheral arterial occlusive disease patients. *J Am Geriatr Soc.* 1998;46(6):706–11.
91. Clark CE. Difference in blood pressure measurements between arms: methodological and clinical implications. *Curr Pharm Des.* 2015;21(6):737–43.
92. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Campbell JL. Prevalence of systolic inter-arm differences in blood pressure for different primary care populations: systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract.* 2016;66(652):e838–47.
93. Giles TD. Inter-arm difference in systolic blood pressure-“the plot stiffens”-. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(12):878–9.
94. Correia MA, Silva GO, Longano P, Trombetta IC, Consolim-Colombo F, Puech-Leao P, et al. In peripheral artery disease, diabetes is associated with reduced physical activity level and physical function and impaired cardiac autonomic control: a cross-sectional study. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020;101365.
95. A Correia M, Oliveira PL, Farah BQ, Vianna LC, Wolosker N, Puech-Leao P, et al. Effects of isometric handgrip training in patients with peripheral artery disease: a randomized controlled trial. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(4):e013596.
96. Welsch MA, Dobrosielski DA, Arce-Esquivel AA, Wood RH, Ravussin E, Rowley C, et al. The association between flow-mediated dilation and physical function in older men. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40(7):1237–43.
97. Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, Singh-Manoux A, Britton AR, Tabak AG, et al. Arterial stiffness, physical function, and functional limitation: the Whitehall II Study. *Hypertension.* 2011;57(5):1003–9.

98. Germano-Soares AH, Andrade-Lima A, Meneses AL, Correia MA, Parmenter BJ, Tassitano RM, et al. Association of time spent in physical activities and sedentary behaviors with carotid-femoral pulse wave velocity: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2018;269:211–8.
99. Farah BQ, Souza Barbosa JP, Cucato GG, Chehuen MR, Gobbo LA, Wolosker N, et al. Predictors of walking capacity in peripheral arterial disease patients. *Clinics (São Paulo)*. 2013;68(4):537–41.
100. McDermott MM, Liu K, Guralnik JM, Martin GJ, Criqui MH, Greenland P. Measurement of walking endurance and walking velocity with questionnaire: validation of the walking impairment questionnaire in men and women with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 1998;28(6):1072–81.
101. Chehuen M, Cucato GG, Carvalho CR, Ritti-Dias RM, Wolosker N, Leicht AS, et al. Walking training at the heart rate of pain threshold improves cardiovascular function and autonomic regulation in intermittent claudication: a randomized controlled trial. *J Sci Med Sport*. 2017;20(10):886–92.
102. Cucato GG, Chehuen MR, Ritti-Dias RM, Carvalho CR, Wolosker N, Saxton JM, et al. Post-walking exercise hypotension in patients with intermittent claudication. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(3):460–7.
103. Olin JW, Allie DE, Belkin M, Bonow RO, Casey DE Jr, Creager MA, et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Performance Measures; American College of Radiology; Society for Cardiac Angiography and Interventions; Society for Interventional Radiology; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Nursing; Society for Vascular Surgery; Endorsed by the American Academy of Podiatric Practice Management. ACCF/AHA/ACR/SCAI/SIR/SVM/SVN/SVS 2010 performance measures for adults with peripheral artery disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Performance Measures, the American College of Radiology, the Society for Cardiac Angiography and Interventions, the Society for Interventional Radiology, the Society for Vascular Medicine, the Society for Vascular Nursing, and the Society for Vascular Surgery (Writing Committee to Develop Clinical Performance Measures for Peripheral Artery Disease). Developed in collaboration with the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; the American Diabetes Association; the Society for Atherosclerosis Imaging and Prevention; the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; the Society of Cardiovascular Computed Tomography; and the PAD Coalition. *J Vasc Surg*. 2010;52(6):1616–52.

Abstract

Introduction: The inter-arm blood pressure difference has been considered a predictive factor for cardiovascular risk and mortality. Because of the pathophysiology of this disease, patients with peripheral artery disease are more likely to present inter-arm blood pressure difference. However, whether the inter-arm blood pressure difference is related to impairment on cardiovascular and physical functional among patients with peripheral artery disease is unclear. **Purpose:** To compare cardiovascular parameters and physical functional of patients with peripheral artery disease with and without inter-arm blood pressure difference. **Methods:** This was a secondary database analysis of a previous study conducted at the Hospital Israelita Albert Einstein. We analysed data from 99 patients with peripheral artery disease who were evaluated between 2015 and 2017. Patients with differences between the right and left arms of systolic and/or diastolic blood pressure ≥ 10 mmHg were classified as inter-arm blood pressure difference, while the remaining patients were classified as controls. Cardiovascular parameters included were brachial blood pressure, arterial stiffness, flow-mediated dilation and heart rate variability. Functional parameters included were the six-minute walk test, Walking Impairment Questionnaire, and the Walking Estimated-Limitation Calculated by History. We compared the groups (with and without inter-arm blood pressure difference) in terms of clinical, functional, and cardiovascular parameters using the *t* test for continuous variables and the Chi-squared test for categorical variables. A $p < 0.05$ was considered statistically significant. **Results:** Patients with inter-arm blood pressure difference presented higher systolic blood pressure and pulse pressure compared with control patients ($p < 0.01$). These patients also presented lower scores in Walking Impairment Questionnaire distance ($p = 0.003$), speed ($p = 0.008$), stair climbing ($p = 0.034$), and Walking Estimated-Limitation Calculated by History ($p = 0.026$) than control patients. **Conclusion:** Peripheral artery disease patients with inter-arm blood pressure difference showed impairments in the self-reported functional capacity and parameters of arterial stiffness.

Keywords: Peripheral arterial disease; Vascular stiffness; Physical functional performance