

Associação do Índice Tornozelo-Braço com Inflamação e Alterações Minerais Ósseas em Pacientes em Hemodiálise

Association of Ankle-Arm Index with Inflammation and Mineral Bone Disorder in Hemodialysis Patients

Jair B. Miguel^{1,2}, Jorge P. Strogoff de Matos¹, Frederico Ruzany³, Claudia S. Miguel², Sebastião J. S. Miguel², Luiz T. Naveiro¹, Jocemir R. Lugon¹

Divisão de Nefrologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal Fluminense¹, Niterói, RJ - Brasil, Clinefron, Clínica de Doenças Renais², Santo Antônio de Pádua, RJ - Brasil; CDR, Clínica de Doenças Renais³, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Fundamento: O índice tornozelo-braço (ITB) reduzido, inflamação e distúrbio mineral ósseo (DMO) estão associados com aumento no risco de morte e complicações cardiovasculares em pacientes em hemodiálise (HD), mas a relação entre esses fatores necessita ser elucidada.

Objetivo: Avaliar a associação entre ITB anormal e DMO com inflamação em pacientes em HD.

Métodos: Esta análise transversal avaliou 478 pacientes em HD por pelo menos 1 ano. O ITB foi avaliado através de um Doppler portátil e manômetro de coluna de mercúrio. Os pacientes foram divididos em três grupos, de acordo com o ITB (baixo: < 0,9, normal: 0,9 a 1,3 e alto: > 1,3). As medidas de proteína C-reativa foram utilizadas como marcador inflamatório, enquanto a DMO foi avaliada através dos níveis de cálcio, fósforo e hormônio paratireoideano intacto (iPTH).

Resultados: Os participantes tinham 54 (18 a 75) anos, 56% eram do sexo masculino, 17% eram diabéticos e estavam em HD por 5 (1 a 35) anos. A prevalência de ITB baixo, normal e alto ITB foi 26,8%, 64,6% e 8,6%, respectivamente. Usando um modelo de regressão logística condicional com procedimento *backward*, idade ($p < 0,001$), diabetes ($p = 0,001$), e níveis de proteína C-reativa ≥ 6 mg/l ($p = 0,006$) estavam associados com a presença de ITB baixo, enquanto o sexo masculino ($p < 0,001$), diabetes ($p = 0,001$) e produto cálcio x fósforo elevado ($p = 0,026$) estavam associados com ITB alto.

Conclusão: Em pacientes em HD, a presença de diabetes estava associada com ITB alto e baixo. O risco de ter ITB baixo parece aumentar com a idade e inflamação, enquanto a DMO estava associada com ITB alto. (Arq Bras Cardiol 2011;96(5):405-410)

Palavras-chave: Índice tornozelo-braço, inflamação, calcinose, diálise renal.

Abstract

Background: Reduced ankle-arm index (AAI), inflammation and mineral bone disorder (MBD) are all associated with increased risk of death and cardiovascular complications in patients on hemodialysis (HD), but the association between them deserves clarification.

Objective: To evaluate the association between abnormal AAI with MBD and inflammation in patients on HD.

Methods: This was a cross-sectional analysis of 478 patients on hemodialysis for at least one year. The AAI was evaluated using a portable Doppler and mercury column manometer. Patients were divided into 3 groups, according to AAI (low: < 0.9, normal: 0.9 to 1.3, and high: > 1.3). C-reactive protein measurement was used as an inflammatory marker, whereas MBD was evaluated by calcium, phosphorus and intact parathyroid hormone levels.

Results: Participants were 54 (18 to 75) years old, 56% males, 17% diabetics, and had been on hemodialysis for 5 (1 to 35) years. The prevalence of low, normal and high AAI was 26.8%, 64.6% and 8.6%, respectively. Using a backward conditional logistic regression model, age ($p < 0.001$), diabetes ($p = 0.001$), and C-reactive protein levels ≥ 6 mg/l ($p = 0.006$) were associated with the presence of low AAI, whereas male gender ($p < 0.001$), diabetes ($p = 0.001$) and elevated calcium x phosphorus product ($p = 0.026$) were associated with high AAI.

Conclusion: In patients on hemodialysis, the presence of diabetes was associated with both low and high AAI. The risk of having low AAI seems to be increased by aging and inflammation, whereas BMD was associated with high AAI. (Arq Bras Cardiol 2011;96(5):405-410)

Keywords: Ankle brachial index; inflammation; calcinosis; renal dialysis

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Jocemir Ronaldo Lugon •

Rua Haddock Lobo 369/309 – Tijuca - 20260-131 - Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: jocerl@huap.uff.br

Artigo recebido em 16/08/10; revisado recebido em 20/10/10; aceito em 27/10/10.

Introdução

A taxa de mortalidade em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) terminal é muito alta e a maior causa de morte é doença cardiovascular (DCV)¹. Esse impacto da DCV tem sido atribuído à fatores de risco tradicionais e não-tradicionais, que estão relacionados à doença renal crônica e/ou procedimento de diálise. Idade, diabetes melito e tabagismo são fatores tradicionais também aplicáveis à pacientes em diálise². Entre os fatores de risco não-tradicionais, distúrbio mineral ósseo (DMO), incluindo altos níveis de fósforo, produto cálcio x fósforo alto e níveis séricos extremos de hormônio paratireoideiano intacto (iPTH) tem sido associados com aumento do risco de mortalidade cardiovascular³⁻⁵. Outro fator de risco não-tradicional para morte cardiovascular é a microinflamação, geralmente avaliada através dos níveis séricos de proteína C-reativa (PCR)⁶.

Além de doença arterial coronariana e doença vascular cerebral, doença arterial periférica (DAP) também é altamente prevalente em pacientes em diálise e sua presença tem sido associada com alta mortalidade⁷⁻¹⁰. O índice tornozelo-braço (ITB) tem sido utilizado como uma ferramenta diagnóstica para DAP¹¹. O índice é baseado no fato de que a pressão arterial sistólica nas pernas é geralmente igual ou levemente mais alta do que nos membros superiores de indivíduos saudáveis. Na presença de uma estenose arterial, uma redução na pressão ocorre em posição distal à lesão¹². Quando a angiografia era utilizada como o padrão-ouro, uma razão ITB < 0,9 era considerada de alta sensibilidade e especificidade no diagnóstico de DAP¹¹. Além disso, um ITB baixo apresenta uma forte correlação com doença arterial em outros sítios e tem se mostrado um bom preditor de mortalidade na população em geral^{7-10,13,14}.

Tanto o ITB baixo quanto o alto tem se mostrado fortes preditores de morte em pacientes em hemodiálise (HD)^{7-10,13,14}. É presumível considerar que um ITB alto em pacientes com DRC terminal pode ser devido à calcificação vascular e rigidez da parede arterial associada com DMO.

O objetivo desse estudo foi avaliar a associação entre valores de ITB altos e baixos em pacientes em HD, com vários fatores de risco cardiovasculares não-tradicionais, a saber, inflamação e DMO.

Materiais e métodos

Esse é um estudo transversal e multicêntrico, realizado em seis clínicas de diálise no estado do Rio de Janeiro, Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado. Os estudos de imagens e medidas do ITB foram realizados entre março de 2006 e setembro de 2007. Todos os pacientes com idade de 18 a 75 anos, que estavam em HD por pelo menos 12 meses foram convidados a participar do estudo. Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de neoplasia, presença de teste anti-HIV positivo, fibrilação atrial, amputação bilateral de membros inferiores e demência.

O índice tornozelo-braço

Os pacientes foram avaliados uma vez para obtenção do índice tornozelo-braço (ITB). As medidas foram realizadas

antes da sessão de HD, após 5 minutos na posição supina. O ITB, definido como a razão entre a pressão arterial sistólica do tornozelo e a do braço, foi medido por três observadores treinados (um médico e dois estudantes de Medicina), com base na informação de que a variabilidade inter-observador e intra-observador para medida de pressão arterial por Doppler é insignificante^{7,15}. Nos membros inferiores, as artérias tibiais posteriores foram utilizadas, considerando que a artéria *dorsalis pedis* está congenitamente ausente em 4 a 12% da população¹¹. A pressão arterial sistólica (PAS) foi medida duas vezes em cada sítio, em uma sucessão alternada e rápida, a fim de obter-se um valor médio. Manguitos padrão para medir a PA foram aplicados ao braço e à cada tornozelo (com a extremidade inferior da pêra posicionada exatamente acima dos maléolos). Após a palpação das artérias, gel para ultrassom foi aplicado e um estetoscópio Doppler (10 MHz, *Super Dupplex, Huntleigh Technology Inc., Manalapan NJ, EUA*) foi utilizado para avaliar a PAS. A PAS no membro superior foi medida na arterial braquial do braço contralateral ao acesso vascular. Para calcular o ITB, a menor média dos tornozelos foi dividida pela média do braço¹⁶.

Para avaliar a relação entre o ITB e os dados demográficos, clínicos e laboratoriais, a população foi dividida em três grupos, de acordo com os valores do ITB: grupo com ITB baixo (< 0,9), grupo com ITB normal (0,9 a 1,3) e grupo com ITB alto (> 1,3).

Dados demográficos, clínicos e laboratoriais

Dados clínicos e demográficos foram obtidos através de uma entrevista clínica estruturada e o banco de dados utilizado em todas as seis clínicas de diálise. Esses dados incluem sexo, idade, etnia, tempo de diálise, doença renal primária, acesso vascular, tabagismo atual (sim/não) e uso de medicamentos (acetato de cálcio, carbonato de cálcio, calcitriol, sevelamer e eritropoetina). Comorbidades foram definidas como: hipertensão (PAS pré-diálise \geq 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) \geq 90 mmHg e/ou uso de medicações anti-hipertensivas); doença arterial coronariana (angina de esforço, uso atual de vasodilatador coronariano, infarto do miocárdio prévio e cirurgia de revascularização ou angioplastia prévias); sequelas de derrame; DAP (uso atual de vasodilatador periférico, cirurgia de revascularização de membro inferior ou angioplastia ou amputação não-traumática de membro inferior); diabetes melito (nefropatia diabética como doença renal primária ou diagnóstico clínico após início da terapia de substituição renal) paratireoidectomia; e soropositividade para hepatite C.

Valores de hemoglobina, creatinina e Kt/V equilibrado (eKt/V) foram definidos através da média das três últimas medidas mais próximas à medida do ITB. A fim de melhor analisar o impacto da DMO nos achados, exposição cumulativa foi avaliada através do cálculo da média de todas as medidas dos valores séricos para cálcio, fósforo e hormônio paratireoideiano intacto (iPTH) durante um período de 36 meses exatamente anterior à avaliação do ITB ou desde o início da HD em pacientes submetidos a terapia de substituição renal por menos de 3 anos. Os níveis séricos de cálcio e fósforo foram medidos mensalmente, os níveis de iPTH, a cada seis meses. As análises de sangue de

rotina foram realizadas no mesmo laboratório. Um ensaio imunoturbidimétrico de alta sensibilidade para proteína C-reativa (PCR) foi especificamente utilizado para o estudo e os valores mostrados foram determinados na mesma época que o ITB foi medido.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram apresentadas como média \pm DP, se os dados seguissem uma distribuição normal e como mediana e variação se a distribuição dos dados fosse não-Gaussiana. As variáveis categóricas foram mostradas como freqüências. As diferenças entre os grupos ITB foram avaliadas através do teste ANOVA one-way, complementado pelo teste de Bonferroni ou Kruskal-Wallis ANOVA complementado pelo teste de Dunn, quando apropriado. A análise das freqüências foi realizada através do teste exato de Fisher. A associação entre as variáveis e o risco de apresentar ITB baixo foi estudada através de regressão logística condicional com técnica *backward*. Idade, sexo, diabetes, tabagismo, tempo de diálise, albumina sérica, PCR, cálcio, fósforo, produto cálcio x fósforo e iPTH foram incluídos na fase inicial. A mesma análise foi realizada para avaliar as variáveis associadas com o risco de apresentar ITB alto. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. O software SPSS, versão 17.0 foi utilizada na análise estatística.

Resultados

De um total de 1.170 pacientes com DRC terminal em HD de manutenção nas seis clínicas, 478 pacientes foram incluídos no estudo. As características gerais dos pacientes são mostradas na Tabela 1. A mediana da idade era 53,6 (18 a 75) anos; 56% dos pacientes eram do sexo masculino, 16,9% eram diabéticos e 50,6% tinham hipertensão como doença renal primária. A mediana do tempo de diálise era de 59 (12 a 427) meses, com 27% dos pacientes em diálise por menos de 3 anos. Os valores dos parâmetros laboratoriais selecionados foram: eKt/V $1,51 \pm 0,40$; hemoglobina $11,4 \pm 1,6$ g/dl; albumina sérica $3,8 \pm 0,3$ g/dl; PCR $4,7$ (0,1 - 150) mg/l; íon cálcio $4,6 \pm 0,3$ mg/dl; fósforo $5,4 \pm 1,2$ mg/dl; e i-PTH 370 (10 a 2.500) pg/ml.

As prevalências de ITB baixo, normal e alto foram 26,8%, 64,6% e 8,6%, respectivamente. A Tabela 2 mostra as características de cada grupo ITB.

Pacientes no grupo ITB baixo eram significativamente mais velhos do que aqueles nos grupos ITB normal e ITB alto. O sexo masculino prevaleceu no grupo com ITB alto, quando comparado aos grupos ITB normal e baixo. As prevalências de diabetes, DAP e amputação não-traumática foram significativamente mais baixas no grupo ITB normal do que no grupo ITB baixo e ITB alto. Doença arterial coronariana (DAC) e seqüela de derrame foram mais frequentes no grupo com ITB baixo do que no grupo com ITB normal. Nenhuma diferença foi observada em relação às medidas de pressão arterial ou pressão de pulso entre os grupos de ITB (dados não mostrados).

Os achados laboratoriais por grupo de ITB são mostrados na Tabela 3. O grupo com ITB baixo mostrava níveis mais altos de PCR e mais baixos de albumina sérica do que o grupo com

Tabela 1 - Características da população (n = 478)

Sexo masculino, f (%)	268 (56%)
Idade (anos)	53,6 (18,3 a 75)
Doença renal primária, f (%)	
Nefrosclerose hipertensiva	242 (50,6%)
Nefropatia diabética	71 (14,9%)
Glomerulonefrite crônica	41 (8,6%)
Doença renal policística	21 (4,4%)
Nefropatia lúpica	8 (1,7%)
Outros	33 (6,9%)
Desconhecido	62 (13%)
Comorbidades, f (%)	
Diabete melito	81 (16,9%)
Hipertensão arterial	291 (60,9%)
Tabagismo	73 (15,3%)
Doença arterial coronariana	114 (23,9%)
Seqüelas de derrame	16 (3,3%)
DAP	86 (18%)
Tempo de diálise (meses)	59 (12 a 427)
Pacientes com < 3 anos de hemodiálise, f (%)	129 (27%)
Teste anti-HCV positivo, f (%)	101 (21,1%)
eKt/V	$1,51 \pm 0,40$
Hemoglobina	$11,4 \pm 1,6$ g/dl
Albumina	$3,8 \pm 0,3$ g/dl
Cálcio	$4,6 \pm 0,3$ mg/dl
Fósforo	$5,4 \pm 1,2$ mg/dl
i-PTH	370 (10 a 2.500) pg/ml

DAP - doença arterial periférica; eKt/V - Kt/V equilibrado; i-PTH - Hormônio Paratireoídiano intacto.

ITB normal. Os níveis de creatinina sérica eram mais baixos no grupo com ITB baixo, quando comparado aos grupos com ITB normal e alto. O grupo com ITB alto apresentava aumento nos níveis de fósforo sérico e produto cálcio x fósforo, quando comparado aos grupos com ITB normal e baixo. O grupo com ITB alto apresentava aumento dos níveis de iPTH, quando comparado ao grupo com baixo ITB.

Na análise de regressão, apenas idade, diabetes e níveis elevados de PCR estavam significativamente associados com o risco de apresentar ITB baixo (Tabela 4), enquanto as variáveis associadas com o risco de apresentar ITB baixo eram sexo masculino, diabetes e produto cálcio x fósforo elevado (Tabela 5).

Discussão

No presente estudo, a alta prevalência de ITB anormal, na maioria ITB baixo, foi observada em pacientes em HD de manutenção.

Tabela 2. Dados demográficos de acordo com a classificação do ITB

n	Índice tornozelo-braço		
	Baixo	Normal	Alto
	128	309	41
Sexo masculino (%)	53,1	53,7	80,5*
Idade (anos)	62 (20 a 77)	49 (18 a 75)**	54 (27 a 71)**
Doença renal primária (%)			
Nefropatia diabética	25,0	8,4**	31,7 [†]
Nefrosclerose hipertensiva	51,6	52,1	36,6
Glomerulonefrite crônica	3,9	11,0**	4,9
Doença renal policística	3,9	4,9	2,4
Nefropatia lúpica	0	2,3	2,4
Outros	8,6	6,5	4,9
Desconhecido	7,0	14,9	17,1
Comorbidades (%)			
Diabete	30,5	9,4**	31,7 [†]
Hipertensão	65,6	60,5	48,8
Tabagismo	17,2	15,2	9,8
Doença arterial coronariana	25,0	15,2 [#]	12,2
Sequela de derrame	8,6	1,6**	0
Doença arterial periférica	27,3	7,4**	24,4 [†]
Amputação Não-traumática	7,8	1,3**	9,8 [†]
Cirurgia de glândula paratireoidiana	4,7	6,5	7,3
Tempo de diálise (meses)	57 (13 a 321)	59 (12 a 292)	65 (13 a 427)
Teste anti-HCV positivo (%)	20,3	19,4	36,6 ^{††}

Valores expressos em frequência e mediana (variação); *p < 0,01 vs ITB baixo e normal; **p < 0,01 vs ITB baixo; # p < 0,05 vs ITB baixo; †p < 0,01 vs ITB normal; ††p < 0,05 vs ITB normal.

A mensuração do ITB é um teste fácil, confiável e não-invasivo, o qual é um marcador de doença vascular aterosclerótica, bem como um preditor de mortalidade na população em geral e em pacientes em HD^{9,10,13,14}.

As doenças cardiovasculares tem sido apontadas como a principal causa de morte em pacientes em diálise¹. Ambos os fatores de risco tradicionais e não-tradicionais relacionados à doença renal crônica e/ou procedimento de diálise estão envolvidos nesse processo. Entre os fatores de risco de DCV não-tradicionais, a DMO, inflamação e tempo de diálise tem sido amplamente explorados³⁻⁶. Entretanto, uma ligação entre ITB anormal e tais fatores de risco não-tradicionais está faltando.

Enfatizando o papel do ITB como marcador substituto de aterosclerose generalizada, observamos que o grupo com ITB baixo apresentava uma prevalência mais alta de DCV.

Como esperado, observou-se que diabete estava associada com aumento no risco de baixo ITB. No presente estudo,

Tabela 3 - Achados Laboratoriais

Parâmetros	Índice tornozelo-braço (ITB)		
	Baixo	Normal	Alto
PCR (mg/l)	6,4 (0,2-150)	3,9 (0,1-150)*	4,3 (0,2-41)
Albumina (g/dl)	3,74 ± 0,31	3,84 ± 0,30*	3,72 ± 0,36
BUN (mg/dl)	69 ± 22	68 ± 22	76 ± 22
Creatinina (mg/dl)	10,6 ± 2,8	11,9 ± 3,0*	12,2 ± 2,8*
eKt/V	1,51 ± 0,41	1,53 ± 0,42	1,36 ± 0,23 [†]
Hemoglobina (g/dl)	11,6 ± 1,6	11,2 ± 1,7	12,2 ± 2,8
Ferritina (ng/ml)	584 (12 a 3.791)	491 (10 a 3.000)	581 (49 a 1.741)
Fosfatase alcalina (U/ml)	127 (21 a 2.147)	121 (13 a 2.290)	119 (25 a 1.252)
i-PTH (pg/ml)	297 (28 a 2.202)	386 (4 a 2.500)	489 (10 a 2.160)**
Íon cálcio (mg/dl)	4,6 ± 0,3	4,6 ± 0,3	4,6 ± 0,4
Fósforo (mg/dl)	5,3 ± 1,2	5,4 ± 1,1	5,8 ± 1,4 ^{††}
Produto Ca × P (mg ² /dl ²)	24,1 ± 5,7	24,7 ± 5,5	27,1 ± 6,3 ^{††}

PCR - proteína-C reativa; BUN - nitrogênio uréico sanguíneo; eKt/V - Kt/V equilibrado; i-PTH - Hormônio Paratireoidiano intacto; Valores expressos por medianas (limites) ou pela média ± DP; *p < 0,01 vs ITB baixo; **p < 0,05 vs ITB baixo; †p < 0,05 vs ITB normal; ††p < 0,05 vs ITB baixo e normal.

Tabela 4 - Análise de regressão condicional com procedimento backward para a associação de parâmetros clínicos e laboratoriais com ITB baixo

	Odds ratio	Intervalo de confiança de 95%	Valor de p
Idade (décadas)	1,95	1,58 a 2,41	< 0,001
Diabete (s/n)	2,87	1,56 a 5,28	0,001
PCR (≥ 6 mg/l)	1,98	1,21 a 3,22	0,006

Variáveis incluídas na fase 1: idade, sexo, diabete, tabagismo, tempo de diálise, albumina sérica, proteína C-reativa, cálcio, fósforo, produto cálcio x fósforo e i-PTH.

Tabela 5 - Análise de regressão condicional com procedimento backward para a associação de parâmetros clínicos e laboratoriais com ITB alto

	Odds ratio	Intervalo de confiança de 95%	Valor de p
Sexo (masculino)	4,40	1,85 a 10,46	0,001
Hipertensão (s/n)	0,49	0,24 a 1,00	0,051
Diabete (s/n)	6,51	2,78 a 15,25	< 0,001
Produto Ca × P (cada mg ² /dl ²)	1,08	1,01 a 1,15	0,026
iPTH (cada 100 pg/ml)	1,06	0,99 a 1,13	0,078

Variáveis incluídas na fase 1: idade, sexo, diabete, tabagismo, tempo de diálise, albumina sérica, proteína C-reativa, cálcio, fósforo, produto cálcio x fósforo e i-PTH.

a diabete também estava associada com aumento no risco de ITB alto. Isso pode ser atribuído à maior prevalência

de calcificação vascular em tais pacientes, o que promove rigidez arterial e pressão arterial mais elevada nos membros inferiores¹⁰. A predominância de pacientes mais velhos no grupo com ITB baixo em nosso estudo está de acordo com estudos anteriores que avaliaram populações em geral e aquelas em HD^{9,10,13,14}. Observamos que o risco de apresentar ITB baixo quase dobra para cada década adicional. Esse achado reforça idade como um fator de risco tradicional para DAP em pacientes em HD.

Os pacientes com ITB baixo apresentaram níveis de PCR mais altos e níveis séricos mais baixos de albumina e creatinina. Esses achados não são inesperados, considerando que a associação de desnutrição e inflamação com doença aterosclerótica e DAP, em populações em geral e em HD, é bem conhecida¹⁷⁻¹⁹. Na análise de regressão, o nível da PCR ≥ 6 mg/l foi a única variável laboratorial associada com o risco de apresentar ITB baixo. Pacientes em HD geralmente apresentam níveis de PCR muito mais altos do que aqueles vistos na população em geral. Assim, níveis de PCR ≥ 6 mg/dl foi uma definição pré-especificada de anormalidade adotada pelas clínicas de diálise participantes do estudo.

O nível de fosfato sérico foi mais alto em pacientes com ITB alto, provavelmente refletindo seu papel na calcificação vascular, já que artérias calcificadas são mais rígidas e apresentam pressão arterial mais elevada¹⁰. Nenhuma diferença foi observada nos níveis séricos de cálcio de acordo com a classificação do ITB. Na análise de regressão, a única variável laboratorial associada com o risco de apresentar ITB alto foi o produto cálcio x fósforo. Nenhum marcador de DMO foi associado com o risco de ter ITB baixo. Deve ser enfatizado que, no presente estudo, utilizamos as médias das medidas de cálcio, fosfato e iPTH realizadas ao longo de um período de 36 meses anterior à avaliação do ITB ou desde o início da terapia de substituição renal para aqueles indivíduos em HD há menos de 3 anos. Deficiência de vitamina D tem sido reconhecida como um fator de risco não-tradicional para aterosclerose e desfechos cardiovasculares adversos²⁰. A deficiência de 25-hidroxivitamina D e sua forma ativa 1,25-dihidroxivitamina D é altamente prevalente em pacientes em HD^{21,22}. Acreditamos que algumas anormalidades vasculares observadas em nosso estudo poderiam ser pelo menos parcialmente atribuídas à deficiência de vitamina D. Como não foi possível medir os níveis séricos de vitamina D, essa questão não foi analisada em nosso estudo.

Nenhuma associação foi detectada entre o tempo de diálise e o risco de apresentar ITB alto ou baixo. Por conseguinte, a DAP não parece ser uma complicação da insuficiência renal e/ou terapia de apoio, mas uma consequência de outras condições, principalmente envelhecimento e diabetes. Achado similar foi demonstrado por Cheung e cols.¹⁰, mas não por Rajagopalan e cols.⁸, que observaram uma correlação positiva entre tempo de diálise e DAP.

Em nossa análise, a hipertensão não estava associada com ITB alto ou baixo, uma observação também relatada por Cheung e cols.² e Jaar e cols.²³. A hipertensão está amplamente presente em pacientes em HD, com uma prevalência que pode chegar a 80% em algumas populações, tornando a identificação de seu efeito sobre um subgrupo específico difícil de demonstrar²⁴.

Deve ser enfatizado que Rajagopalan e cols.⁸ observaram uma associação positiva entre hipertensão e DAP, demonstrando que os dados, em relação a essa questão, não são consensuais.

Surpreendentemente, não observamos uma associação entre tabagismo e risco de ITB anormal. Talvez a baixa prevalência de tabagismo em nossa população possa ter abrandado esse efeito. A relação entre tabagismo e DAP em pacientes em HD foi demonstrada por Cheung e cols.² e Rajagopalan e cols.⁸, mas não por Ono e cols.¹⁰.

Observamos uma predominância de indivíduos do sexo masculino entre os pacientes com ITB alto. Achados similares foram também descritos por Ono e cols.¹⁰ e O'Hare e cols.¹⁷. Em nosso estudo, o risco ajustado de apresentar ITB alto $> 1,3$ foi 4,4 vezes mais alto no sexo masculino, quando comparado ao feminino. As razões para tal diferença não são claras e merecem investigação futura.

Nosso estudo apresenta limitações. Como é um estudo observacional, uma relação causal entre inflamação e ITB reduzido não pode ser estabelecida. Outra limitação foi o fato de termos realizado apenas uma única medida da PCR, apesar de informações anteriores de que esse parâmetro pode apresentar instabilidade ao longo do tempo, refletindo mudanças transitórias no estado inflamatório²⁵.

Em conclusão, o presente estudo avaliou um grande número de pacientes em HD de manutenção a fim de analisar a associação entre os fatores de risco tradicionais e não-tradicionais para doença cardiovascular e índice tornozelo-braço. Diabetes estava associada com índice tornozelo-braço alto e baixo. Idade mais avançada e inflamação estavam associadas com o risco de apresentar índice tornozelo-braço baixo, enquanto o distúrbio mineral ósseo estava associado com índice tornozelo-braço alto.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Jair Baptista Miguel pela Universidade Federal Fluminense.

Referências

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(5 Suppl. 3):S112-9.
2. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Dwyer JT, Heyka RJ, Rocco MV, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000;58(1):353-62.
3. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(4):601-17.
4. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(8):2208-18.
5. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(10):2131-8.
6. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-reactive protein predicts all cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(3):469-76.
7. Fishbane S, Youn S, Kowalski EJ, Frei GL. Ankle-arm blood pressure index as a marker for atherosclerotic vascular diseases in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(1):34-9.
8. Rajagopalan S, DelleGrottaglie S, Furnis AL, Gillespie BW, Satayathum S, Lameire N, et al. Peripheral arterial disease in patients with end-stage renal disease: observations from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Circulation.* 2006;114(18):1914-22.
9. Fishbane S, Youn S, Flaster E, Adam G, Maesaka JK. Ankle-arm blood pressure index as a predictor of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(5):668-72.
10. Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Matsuo H, Wakamatsu R, Maezawa A, et al. Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(6):1591-8.
11. Fowkes FG. The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol.* 1988;17(2):248-54.
12. Donnelly R, Hinwood D, London NJ, ABC of arterial and venous disease: noninvasive methods of arterial and venous assessment. *BMJ.* 2000;320(7236):698-701.
13. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Pollak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(3):538-45.
14. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA.* 1993;270(4):465-9.
15. Newman AB, Sutton-Tyrel K, Vogt MT, Kuller LH. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA.* 1993;270(4):487-9.
16. Orchard TJ, Strandness DE Jr. Assessment of peripheral vascular disease in diabetes: report and recommendations of an international workshop sponsored by the American Diabetes and the American Heart Association September 18-20, 1992 New Orleans, Louisiana. *Circulation.* 1993;88(2):819-28.
17. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, Newman AB. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation.* 2006;113(3):388-93.
18. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336(14):973-9.
19. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999;55(2):648-58.
20. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis.* 2009;205(1):255-60.
21. Del Valle E, Negri AL, Aguirre C, Fradinger E, Zanchetta JR. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. *Hemodial Int.* 2007;11(3):315-21.
22. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, Borges M, Aires J, Amaral T, et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(5):905-1.
23. Jaar BG, Plantinga LC, Astor BC, Fink NE, Longenecker C, Tracy RP, et al. Novel and traditional cardiovascular risk factors for peripheral arterial disease in incident-dialysis patients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14(3):304-13.
24. Agarwal R, Nissenson AR, Battle D, Coyne DW, Trout JR, Warnock DG. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med.* 2003;115(4):291-7.
25. Dummer CD, Thomé FS, Veronese FV. Doença renal crônica, inflamação e aterosclerose: novos conceitos de um velho problema. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(5):446-50.