

## Índice Tornozelo-Braquial Como Preditor de Mortalidade em Hemodiálise: Um Estudo de Coorte de 5 Anos

*Ankle-Brachial Index as a Predictor of Mortality in Hemodialysis: A 5-Year Cohort Study*

Jair Baptista Miguel, Jorge Paulo Strogoff de Matos, Jocemir Ronaldo Lugon

Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro, RJ - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** O índice tornozelo-braquial (ITB) foi apontado como um forte preditor de mortalidade em algumas populações de pacientes em hemodiálise em estudos com períodos relativamente curtos de acompanhamento (inferior a 2 anos).

**Objetivo:** Avaliar o valor preditivo do ITB anormal como um fator de risco de morte em pacientes em hemodiálise após 5 anos de acompanhamento.

**Métodos:** Um total de 478 pacientes em hemodiálise por pelo menos 12 meses foram incluídos no estudo. A medida de ITB foi realizada usando-se esfigmomanômetro com coluna de mercúrio e Doppler portátil. Os pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com o ITB (baixo: < 0,9; normal: 0,9 – 1,3; e alto: > 1,3), e acompanhados por um período de 60 meses.

**Resultados:** As prevalências de ITB baixo, normal e alto foram 26,8%, 64,6% e 8,6%, respectivamente. A taxa de sobrevivência de 5 anos foi menor nos grupos com ITB baixo (44,1%,  $p < 0,0001$ ) e ITB alto (60,8%,  $p = 0,025$ ) que no grupo com ITB normal (71,7%). A regressão de Cox foi usada para avaliar a associação entre ITB e mortalidade, ajustando para potenciais fatores de confusão. Usando o ITB normal como referência, um baixo ITB, mas não um alto ITB foi identificado como um fator de risco independente para mortalidade por todas as causas (HR2,57; IC95%, 1,84-3,57 e HR 1,62; 95% CI, 0,93-2,83, respectivamente).

**Conclusões:** as taxas de sobrevivência em longo prazo de pacientes com um ITB baixo ou alto foram menores que de pacientes com um ITB normal. No entanto, após ajuste por fatores de confusão, somente o ITB baixo manteve-se como um fator de risco independente para mortalidade por todas as causas entre pacientes em hemodiálise. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):204-211)

**Palavras-chave:** Índice Tornozelo-Braço / mortalidade; Medidas; Diálise Renal; Insuficiência Renal Crônica; Pressão Arterial; Estudo de Coortes.

### Abstract

**Background:** Abnormal ankle-brachial index (ABI) has been found to be a strong predictor of mortality in some hemodialysis populations in studies with relatively short periods of follow-up, lower than 2 years.

**Objective:** This study aimed to assess the predictive value of abnormal ABI as a risk factor for death among patients on maintenance hemodialysis after a 5-year follow-up.

**Methods:** A total of 478 patients on hemodialysis for at least 12 months were included in the study. ABI measurement was performed using a mercury column sphygmomanometer and portable Doppler. Patients were divided into 3 groups according to ABI (low: <0.9; normal: 0.9 to 1.3; and high: >1.3) and followed for a 60-month period.

**Results:** The prevalence rates of low, normal and high ABI were 26.8%, 64.6% and 8.6%, respectively. The 5-year survival rate was lower in the groups with low ABI (44.1%,  $P < 0.0001$ ) and high ABI (60.8%,  $P = 0.025$ ) than in the group with normal ABI (71.7%). Cox regression was used to evaluate the association between ABI and mortality, adjusting for potential confounders. Using normal ABI as reference, a low, but not a high ABI was found to be an independent risk factor for all-cause mortality (HR2.57; 95% CI, 1.84-3.57 and HR 1.62; 95% CI, 0.93-2.83, respectively).

**Conclusions:** long-term survival rates of patients with either low or high ABI were lower than the one from those with normal ABI. However, after adjustment for potential confounders, only low ABI persisted as an independent risk factor for all-cause mortality among hemodialysis patients. (Arq Bras Cardiol. 2017; 108(3):204-211)

**Keywords:** Ankle Brachial Index / mortality; Measures; Renal Dialysis; Renal Insufficiency, Chronic; Arterial Pressure; Cohort Studies.

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

Correspondência: Jair Miguel •

Rua Bromélias, 100. CEP 28470-000, Monte Líbano, Santo Antônio de Pádua, RJ - Brasil

E-mail: jairbaptista.miguel@hotmail.com; jair.miguel@cdrclinefron.com.br

Artigo recebido em 18/01/16; revisado em 26/02/16; aceito em 02/06/16.

DOI: 10.5935/abc.20170026

## Introdução

A taxa de mortalidade de pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) ainda é elevada, e as doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por aproximadamente 50% das mortes.<sup>1-4</sup> Além da cardiopatia isquêmica e doença cerebrovascular, a doença arterial periférica (DAP) é altamente prevalente em pacientes em tratamento dialítico, e sua presença está associada com alta morbimortalidade.<sup>5-8</sup> O índice tornozelo-braquial (ITB) é um teste simples, barato e não invasivo,<sup>7-9</sup> com alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DAP quando comparado à angiografia, o método considerado padrão-ouro para o diagnóstico.<sup>10</sup> Esse índice baseia-se no fato de que a pressão sanguínea sistólica nas pernas é geralmente igual ou ligeiramente maior que a nos membros superiores em indivíduos saudáveis. Na presença de estenose arterial, ocorre uma redução na pressão em local distante à lesão.<sup>11</sup> Além disso, um valor baixo de ITB está fortemente correlacionado com doença arterial em outros sítios e demonstrou-se um bom preditor de mortalidade na população geral.<sup>12,13</sup> Ainda, tanto um baixo ITB como um alto ITB são fortes preditores de morte em pacientes em hemodiálise.<sup>6-9</sup>

Considerando que a utilidade do ITB já foi demonstrada em populações de pacientes em hemodiálise com uma média de acompanhamento inferior a 2 anos,<sup>7,8</sup> o presente estudo teve como objetivo avaliar o valor preditivo do ITB como um fator de risco independente para morte em pacientes em hemodiálise após um período de 5 anos de acompanhamento.

## Métodos

Este é um estudo observacional prospectivo, com um período de acompanhamento de 5 anos, conduzido em seis centros de diálise no estado do Rio de Janeiro, Brasil. Todos os pacientes com idade entre 18 e 75 anos, submetidos à hemodiálise por no mínimo 12 meses foram considerados elegíveis. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética (CEP 23/06), e o consentimento livre e esclarecido foi aprovado pelo comitê de ética e obtido dos participantes. Pacientes com câncer, HIV positivos, pacientes com fibrilação atrial, com amputação bilateral de membros inferiores ou demência, e aqueles que se recusaram a participar do estudo foram excluídos. As medidas de ITB foram obtidas entre março de 2006 e setembro de 2007.

### Índice tornozelo-braquial

O ITB, definido como a razão entre a pressão sanguínea sistólica do tornozelo e a do braço, foi medido uma vez, na entrada do paciente ao estudo, antes da sessão de hemodiálise e após cinco minutos, na posição supino. Nos membros inferiores, foi usada a artéria posterior tibial, uma vez que a artéria dorsal do pé está congenitamente ausente em 4 a 12% da população.<sup>14</sup> A pressão arterial sistólica foi medida duas vezes em cada local, de maneira rápida e alternada, para se obter um valor médio. Manguitos padrões, conectados a uma coluna de mercúrio, foram usados no braço e em cada tornozelo (com a extremidade inferior do manguito posicionada logo acima dos maléolos). Um gel de ultrassom foi aplicado, e um estetoscópio Doppler (10 MHz, Super Duplex, Huntleigh

Technology Inc., Manalapan NJ, EUA) foi utilizado para avaliar a pressão sanguínea sistólica. A pressão sanguínea sistólica 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 braço. Todas as medidas foram realizadas por três observadores treinados (um médico e dois estudantes de Medicina), considerando que a variabilidade interobservador e intraobservador para a medida de pressão arterial por Doppler é mínima.<sup>5,15</sup>

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

### Dados demográficos, clínicos e laboratoriais

Os dados clínicos e demográficos foram obtidos a partir de uma entrevista estruturada e um banco de dados disponíveis nos seis centros de hemodiálise. Esses dados incluíam sexo, idade, raça, tempo de diálise, doença renal primária, acesso vascular e tabagismo. As comorbidades foram definidas como: diabetes, hipertensão (pressão sanguínea pré-diálise  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão diastólica  $\geq 90$  mmHg e/ou uso de drogas anti-hipertensivas); doença arterial coronariana (angina estável, uso de drogas anti-hipertensivas, infarto do miocárdio prévio, e cirurgia de revascularização do miocárdio ou intervenção coronária percutânea); sequela de acidente vascular cerebral (AVC); DAP (uso atual de vasodilatador periférico, história de cirurgia de revascularização do membro inferior, angioplastia ou amputação não traumática de membro inferior); e sorologia positiva para hepatite C. Níveis de proteína C reativa foram medidos por imunoturbidimetria ultrasensível, especificamente para o estudo, e os valores foram determinados na ocasião da medida do ITB. Os demais dados laboratoriais – valores basais de hemoglobina, creatinina sérica, nitrogênio ureico sanguíneo (BUN), Kt/V de ureia equilibrado (eKt/V), e albumina – foram obtidos dos prontuários médicos dos pacientes. Para melhor estimar o impacto dos distúrbios minerais ósseos sobre nossos achados, foi avaliada a exposição acumulada, calculando-se os valores séricos médios de cálcio, fósforo e paratormônio intacto (PTHi) medidos ao longo de 36 meses anteriores à avaliação do ITB, conforme descrito previamente.<sup>16</sup> Os níveis séricos de cálcio e fósforo foram medidos mensalmente, e o PTHi a cada seis meses. Todas as análises sanguíneas de rotina foram realizadas no laboratório central.

### Análise estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas em média  $\pm$  DP, e aquelas sem distribuição normal foram expressas em mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequência. Comparação das médias entre os grupos foi realizada pela análise de variância (ANOVA), seguida do teste de Bonferroni, ou pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do teste de Dunn, conforme apropriado. As frequências foram comparadas pelo teste exato de Fisher. O teste de Kaplan-Meier foi usado para análise de sobrevida, e as curvas foram comparadas pelo teste log-rank.

Com base em um estudo piloto prévio, nós estimamos que a prevalência de um ITB baixo, normal e alto seria de aproximadamente 30%, 60% e 10%, respectivamente. O estudo foi delineado para se obter um poder estatístico de 0,8 para detectar uma diferença na taxa de sobrevivência entre ITB baixo e normal de 30%, com nível de alfa bicaudal de 5%. Portanto, após considerar uma taxa de 20% de abandono por razões diferentes de morte, o número mínimo de participantes foi estimado em 450.

Associações dos grupos ITB (baixo, normal e alto) com o risco de morte foram analisadas pelos modelos de regressão de Cox: um modelo não ajustado, que incluiu a variável de interesse principal (ITB); um modelo ajustado para dados demográficos e clínicos (sexo, idade, raça, diabetes, tempo de diálise, tabagismo, doença coronariana, sequelas de AVC) – “Modelo 1”; e, finalmente, um modelo em que as variáveis laboratoriais (albumina sérica, hemoglobina, PTHi, cálcio ionizado, fósforo, eKt/V, e PCR) foram incluídos como fatores potenciais de confusão – “Modelo 2”.

A hipótese nula foi rejeitada quando  $P < 0,05$ . Para a análise estatística, foi usado o programa SPSS versão 18.0 (Chicago, Illinois, USA).

## Resultados

Do total de 1170 pacientes em hemodiálise em seis centros de hemodiálise, 478 foram incluídos no estudo. Características demográficas e laboratoriais dos pacientes estão listadas na Tabela 1. A idade mediana era de 54 anos (18-75 anos), 56% dos pacientes eram homens, 14,9% e 50,6% tinham diabetes e hipertensão como doença renal primária, respectivamente. A mediana do tempo de hemodiálise foi de 59 meses (12-427 meses), e superior a 3 anos para 73% dos pacientes.

A prevalência de ITB baixo, normal e alto foi de 26,8%, 64,6% e 8,6%, respectivamente. A Tabela 2 apresenta as características de cada grupo. O sexo masculino prevaleceu no grupo ITB alto, quando comparado aos grupos com ITB baixo e normal. Os pacientes com ITB baixo eram significativamente mais velhos que aqueles no grupo normal e grupo com alto ITB. As prevalências de diabetes, de DAP e de amputação não traumática foram significativamente mais baixas no grupo ITB normal em comparação aos demais grupos. Doença arterial coronariana e sequela de AVC foram mais frequentes no grupo com ITB baixo que no grupo com ITB normal. Não foi observada diferença na pressão arterial entre os grupos.

Os achados laboratoriais de cada grupo estão apresentados na Tabela 3. O grupo com baixo ITB apresentou maiores concentrações de PCR e menores de albumina sérica. Creatinina sérica foi mais baixa no grupo ITB baixo que nos grupos ITB normal e ITB alto. O grupo com ITB alto apresentou níveis séricos elevados de fósforo e produto cálcio x fósforo, quando comparado aos grupos com ITB normal e baixo. O grupo com ITB alto apresentou níveis maiores de PTHi que o grupo com ITB baixo.

Após 5 anos de acompanhamento, 158 dos 478 pacientes morreram, 69 perderam o seguimento por mudança de centro de hemodiálise, e 28 foram submetidos a transplante renal. As curvas de sobrevivência por grupo estão apresentadas na Figura 1. Quando as taxas de sobrevivência de 5 anos foram comparadas,

valores mais baixos foram detectados nos grupos com ITB alterado (44,1% para ITB baixo e 60,8% para ITB alto) em comparação ao grupo com ITB normal (78%),  $P < 0,0001$  e  $P = 0,025$ , respectivamente.

A associação do ITB com o risco de mortalidade nos modelos Cox de risco proporcional está apresentada na Tabela 4. No modelo não ajustado, um baixo ITB foi associado a risco de mortalidade aumentado (HR 2,57, IC95% 1,84-3,57), porém a associação entre ITB elevado e morte (HR 1,62, IC95%

**Tabela 1 – Características demográficas e laboratoriais da população (n = 478)**

Sexo masculino (%)	268 (56%)
Idade (anos)	54 (18-75)
<b>Raça</b>	
Branca	221 (46,2%)
Não branca	257 (53,8%)
Tempo em diálise (meses)	59 (12-427)
Doença renal primária, (%)	
Nefropatia diabética	71 (14,9%)
Nefrosclerose hipertensiva	242 (50,6%)
Glomerulonefrite crônica	41 (8,6%)
Desconhecida	62 (13,0%)
Doença renal policística	21 (4,4%)
Nefropatia lúpica	8 (1,7%)
Outras	33 (6,9%)
<b>Comorbidades, f (%)</b>	
Diabetes	81 (16,9%)
Hipertensão	291 (60,9%)
Tabagismo	73 (15,3%)
Doença arterial coronariana	114 (23,9%)
Sequelas de acidente vascular cerebral	16 (3,3%)
Doença arterial periférica	86 (18%)
Pacientes < 3 anos em hemodiálise (%)	129 (27%)
Paratireoidectomia	29 (6,1%)
Teste anti-HCV positivo, (%)	101 (21,1%)
HB Teste HBsAg positivo	13 (2,7%)
eKt/V	1,51 ± 0,40
Hemoglobina (g/dL)	11,4 ± 1,6
Albumin (g/dL)	3,8 ± 0,3
Cálcio (mg/dL)	4,6 ± 0,3
Fósforo (mg/dL)	5,4 ± 1,2
PTHi (pg/mL)	370 (10-2,500)
PCR (mg/L)	4,7 (0,1 - 150)

eKt/V - Kt/V equilibrado; HCV: vírus da hepatite C; PTHi: paratormônio íntegro; HBsAg: Antígenos de Superfície da Hepatite B; PCR: proteína C reativa; Valores em mediana (intervalo interquartil), média ± DP ou por frequência

Tabela 2 – Dados demográficos segundo classificação do Índice Tornozelo-Braquial (ITB)

Variáveis	ITB		
	Baixo (n=128)	Normal (n=309)	Alto (n=41)
Homens (%)	53,1	53,7	80,5*
Idade (anos)	62 (20 - 77)	49 (18 - 75)**	54 (27 - 71)**
Raça (Branca), %	45	44	61†
Tempo em diálise (meses)	57 (13 - 321)	59 (12 - 292)	65 (13 - 427)
<b>Doença renal primária (%)</b>			
Diabetes	25,0	8,4**	31,7†
Hipertensão	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	-	2,3	2,4
Outros	8,6	6,5	4,9
Desconhecida	7,0	14,9	17,1
<b>Comorbidades (%)</b>			
Diabetes	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
Sequelas de acidente vascular cerebral	8,6	1,6**	-
Doença arterial periférica	27,3	7,4**	24,4†
Amputação não traumática	7,8	1,3**	9,8†
Paratiroidectomia	4,7	6,5	7,3
Teste HBsAg positivo	4,7	2,3	-
HB Teste anti-HCV positivo, (%)	20,3	19,4	36,6††

HCV: vírus da hepatite C; HBsAg: antígenos de superfície da hepatite B. Valores expressos em frequência e mediana (intervalo interquartil); \*p < 0,01 vs. ITB baixo e ITB normal; †p < 0,01 vs. ITB normal; # p < 0,05 vs. ITB baixo; \*\*p < 0,01 vs. ITB baixo; ††p < 0,05 vs. ITB normal.

Tabela 3 – Dados laboratoriais segundo classificação do Índice Tornozelo-Braquial (ITB )

Parâmetros	ITB		
	Baixo (n=128)	Normal (n=309)	Alto (n=41)
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
PTHi (pg/mL)	297 (28 – 2,202)	386 (4 – 2,500)	489 (10 – 2,160)**
Cálcio iônico (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 x P (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	24,1 ± 5,7	24,7 ± 5,5	27,1 ± 6,3†

PCR: proteína C reativa; BUN: nitrogênio ureico sanguíneo; eKt/V –Kt/V equilibrado; PTHi: paratormônio intacto; Valores expressos em mediana (limites) ou por média ± DP; \*p < 0,01 vs. ITB baixo; †p < 0,05 vs. ITB normal; \*\*p < 0,05 vs. ITB baixo; ††p < 0,05 vs. ITB baixo e ITB normal.

**Tabela 4 – Preditores da mortalidade global utilizando os modelos Cox de risco proporcional**

Variáveis	Não ajustado	Modelo 1*	Modelo 2**
	HR (IC95%)	HR (IC95%)	HR (IC95%)
<b>ITB</b>			
Normal (ref.)	1,00	1,00	1,00
Alto	1,62 (0,93-2,83)	1,47 (0,83-2,60)	1,16 (0,60-2,26)
Baixo	2,57 (1,84-3,57)	1,83 (1,28-2,63)	1,69 (1,14-2,51)
Sexo (masculino)	-	1,23 (0,89-1,71)	1,25(0,86-1,81)
Idade (anos)	-	1,02 (1,01-1,04)	1,02 (1,01-1,04)
Raça (Branca)	-	0,98 (0,71-1,36)	0,95 (0,66-1,37)
Diabetes (sim/não)	-	1,37 (0,93-2,03)	1,37 (0,88-2,13)
Tempo em diálise (meses)	-	1,00 (0,98-1,00)	1,00 (0,99-1,00)
Tabagismo (sim/não)	-	1,23 (0,83-1,82)	1,27 (0,84-1,92)
Doença coronariana (sim/não)	-	1,13 (0,77-1,67)	1,06 (0,69-1,63)
Sequelas de AVC (sim/não)	-	1,73 (0,89-3,39)	2,25 (1,09-4,67)
<b>Parâmetros laboratoriais</b>			
Albumina (g/dL)	-	-	0,82 (0,44-1,52)
Hemoglobina (g/dL)	-	-	0,97 (0,87-1,09)
PTHi (pg/mL)	-	-	1,00 (0,99-1,00)
Cálcio (mg/dL)	-	-	1,06 (0,60-1,89)
Fósforo (mg/dL)	-	-	0,93 (0,78-1,10)
eKt/V	-	-	0,85 (0,53-1,36)
PCR (mg/L)	-	-	1,02 (1,01-1,03)

Valores expressos em taxa de risco (hazard ratios, HR) e intervalo de confiança de 95% (CI); \*Ajustado por dados demográficos e comorbidades; \*\*Ajustado por dados demográficos e parâmetros laboratoriais; PTHi: paratormônio intacto; eKt/V - Kt/V equilibrado; PCR: proteína C reativa.

0,93-2,83) não foi significativa. Na análise multivariada, após ajuste para dados demográficos e comorbidades (Modelo 1), baixo ITB continuou significativamente associado com mortalidade por todas as causas (HR 1,83, IC95% 1,28-2,63), acompanhado por idade (HR 1,02, IC95% 1,01-1,04). Após ajuste para variáveis laboratoriais (Modelo 2), baixo ITB (HR 1,69, IC95% 1,14-2,51) e idade (HR 1,02 [por ano], IC95% 1,01-1,04) continuaram significativamente associados com mortalidade por todas as causas. Nesse modelo, as variáveis sequelas de AVC (HR 2,25, IC95% 1,09-4,67) e PCR [HR 1,02 (por mg/L), IC95% 1,01-1,03] também estavam significativamente associadas com risco de mortalidade aumentado.

## Discussão

O ITB é um método confiável, não invasivo, que tem sido utilizado no diagnóstico de DAP, uma condição altamente prevalente em paciente em hemodiálise.<sup>5,8</sup> Também tem sido apontado como um marcador de doença aterosclerótica difusa e como preditor de mortalidade em pacientes em hemodiálise e também na população geral.<sup>5,7,8,12,13</sup> A relação entre ITB e DCV também foi demonstrada por uma correlação negativa entre ITB e espessura da íntima média,<sup>17</sup> e uma correlação

inversa entre ITB e massa ventricular esquerda observada em pacientes hipertensos sem manifestações clínicas da DAP.<sup>18</sup>

No presente estudo, as curvas de sobrevida foram significativamente diferentes entre os grupos. Sobrevida foi mais baixa nos grupos com ITB baixo e ITB elevado em comparação àquele com ITB normal. Esses achados apontam para a importância do ITB como um útil preditor de mortalidade em pacientes em hemodiálise. Estudos prévios mostraram que um baixo ITB está associado com taxa de mortalidade mais elevada na população geral,<sup>12-15</sup> bem como em pacientes com doença renal crônica estágios 3-5<sup>19</sup> e pacientes em hemodiálise.<sup>7,8,20</sup> Um ITB elevado também foi associado com mortalidade aumentada em estudos envolvendo pacientes em hemodiálise.<sup>8,20</sup>

Valores anormais de ITB como preditores de morte foram avaliados por modelos de riscos proporcionais de Cox. No modelo não ajustado, no qual foram considerados apenas três intervalos de ITB, sendo que o ITB normal foi utilizado como referência, somente um ITB baixo foi associado com um risco de morte significativo. A análise multivariada foi realizada em duas etapas. Primeiro, nós desenvolvemos o Modelo 1, no qual a associação dos intervalos de ITB com mortalidade foi ajustada por sexo, idade, raça, presença de diabetes, tempo de diálise,

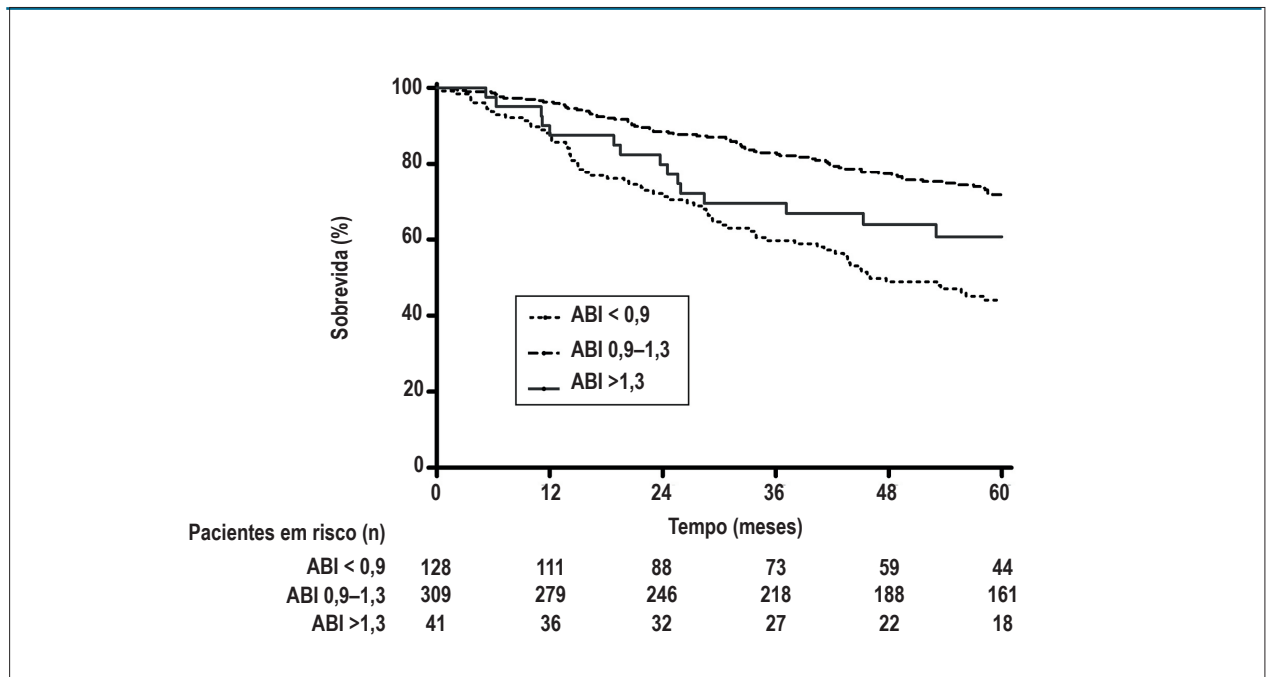


Figura 1 – Curvas de sobrevida para os primeiros cinco anos de acompanhamento segundo o Índice Tornozelo-Braquial (ITB) basal

tabagismo, doença coronariana e sequela de AVC. Em uma segunda etapa, no Modelo 2, parâmetros laboratoriais foram adicionados como potenciais fatores de confusão. Nossos resultados mostraram que o ITB continuou como um fator de risco independente para mortalidade por todas as causas mesmo após ajuste para dados demográficos, comorbidades e variáveis laboratoriais. Por outro lado, verificamos que um alto ITB não representou um fator de risco independente para mortalidade por todas as causas. Esse resultado diverge de outros encontrados em estudos prévios,<sup>8,20</sup> mas é possível que o pequeno tamanho da amostra em nosso estudo possa haver reduzido a chance de se detectar o real efeito do ITB elevado devido a um baixo poder estatístico.

Outro resultado bastante interessante foi o fato de que o diabetes, em si, não representou um fator determinante independente para mortalidade. Esse achado está de acordo com estudos prévios,<sup>21,22</sup> que sugerem que somente pacientes diabéticos em hemodiálise, com doença arterial, apresentam um risco maior de morte. Além disso, diabetes não foi um fator de risco para morte em hemodiálise quando os pacientes com DAP foram excluídos da amostra.<sup>23</sup>

Idade, níveis basais de PCR e sequela de AVC foram confirmados como fatores de risco independentes para morte durante o período de seguimento de 5 anos. As duas primeiras variáveis são fatores de risco bem conhecidos para morte em hemodiálise,<sup>24,25</sup> confirmando a associação entre uma única medida basal de PCR e risco de mortalidade em longo prazo. Sequelas de AVC podem representar a associação entre um baixo ITB e doença aterosclerótica difusa, e podem ser vistas como uma ligação entre um baixo ITB e alta taxa de mortalidade em pacientes em hemodiálise.

Entre os 478 pacientes incluídos, as frequências de ITB normal, baixo e alto foram 64,6%, 26,8% e 8,6%, respectivamente. Houve uma predominância de homens entre os pacientes com ITB elevado. Os pacientes com ITB baixo eram mais velhos que os pacientes dos demais grupos. Houve uma prevalência maior de diabetes nos grupos ITB baixo e alto, em comparação ao grupo ITB normal. A alta prevalência de diabetes entre os pacientes com baixo ITB poderia ser atribuída à presença de doença macrovascular, enquanto que a predominância de diabetes no grupo ITB alto poderia ser explicada pela maior prevalência de calcificação vascular em pacientes diabéticos.<sup>8</sup> A calcificação vascular pode causar rigidez arterial, e conseqüentemente a um ITB elevado.

Em relação à hipertensão, nós não detectamos diferenças significativas entre os grupos, e tampouco encontramos associação entre tabagismo e risco de ITB anormal. Talvez a baixa prevalência de tabagismo em nossa população possa ter reduzido esse efeito. Ainda, a ausência de tal correlação possa ser atribuída à estratégia de coleta de dados, já que consideramos somente fumantes atuais em nosso estudo. A associação entre tabagismo e DAP em pacientes em hemodíalises é controversa em estudos prévios.<sup>6,8,20,26</sup>

O grupo com ITB baixo apresentou maior prevalência de doença arterial coronariana, sequelas de AVC, DAP e amputação não-traumática quando comparado ao grupo com ITB normal. Também foi encontrada associação entre um baixo ITB e doença aterosclerótica generalizada em estudos prévios.<sup>5,6,8,27</sup> Deve-se ressaltar que a prevalência de DAP e de amputação não-traumática também foi maior no grupo ITB elevado que no grupo com ITB normal.

A correlação positiva entre aterosclerose e inflamação, demonstrada em estudos prévios tanto na população geral como

em pacientes em hemodiálise,<sup>28,29</sup> também foi observada em nosso estudo, considerando as variáveis PCR e albumina sérica. O grupo com ITB baixo apresentou maiores níveis de PCR e menores de albumina sérica em comparação ao grupo normal. Esse resultado também é consistente com estudos que avaliaram especificamente DAP tanto na população geral como em pacientes em hemodiálise.<sup>30-32</sup> Os níveis mais baixos de creatinina no grupo ITB baixo sugerem algum grau de desnutrição nesses pacientes, a qual é uma comorbidade correlacionada com inflamação.

Os níveis de cálcio ionizado, fósforo e PTHi foram usados para avaliar distúrbios ósseos e minerais. Os níveis de cálcio ionizado foram similares entre os três grupos, ao passo que os níveis de fósforo e do produto cálcio x fósforo foram mais altos no grupo com ITB elevado que nos outros dois grupos, refletindo um provável papel do fósforo na calcificação vascular. Esses resultados estão de acordo com um estudo anterior, no qual a associação entre fósforo sérico e os níveis de Ca x P foi observada somente nos paciente com ITB > 1,4 ou artérias do tornozelo não compressíveis.<sup>33</sup>

Deve-se ressaltar que, diferentemente de outros estudos, nós não realizamos uma mera análise transversal da associação dos níveis atuais de cálcio ionizado e de fósforo com a presença de DAP. Na realidade, em nosso estudo, dados de cálcio e de fósforo representam os valores médios de medidas mensais dessas variáveis durante um período longo de até 36 meses precedentes à avaliação do ITB. Assim, nossos dados apontam para a ausência de uma associação direta entre hipercalcemia ou hiperfosfatemia e um baixo ITB.

Os valores de PTHi foram mais altos no grupo com ITB > 1,3 que no grupo com ITB < 0,9. Uma associação negativa dos níveis de PTHi com DAP, e com calcificação cardíaca ou da válvula aórtica foi encontrada em estudos prévios.<sup>27,34</sup> As razões dessa associação ainda não são claras, mas podem estar relacionadas a uma tendência de calcificação de tecidos moles em doença óssea de baixo *turnover* ou à associação entre baixos níveis de PTHi e desnutrição.<sup>35</sup> Vale ressaltar, contudo, que a associação inversa entre os níveis de PTHi e a presença de DAP não é um resultado consensual.

Considerando a alta prevalência de DAP, suas consequências e a atual ausência de terapias efetivas para pacientes em hemodiálise, em nossa opinião, a medida rotineira do ITB poderia identificar pacientes com maior risco de morte em longo prazo, os quais poderiam beneficiar-se de uma detecção precoce de DAP e intervenções sobre os fatores de risco associados com um baixo ITB, tal como inflamação, na tentativa de mudar o progresso aparentemente inevitável dessa doença.

O estudo tem algumas limitações que merecem ser consideradas. Vários fatores de risco para DAP na população geral, como o tabagismo, não pôde ser avaliado adequadamente, uma vez que a coleta de dados considerou

apenas tabagismo atual, e não a carga total gerada pela exposição ao tabagismo. Também não conseguimos distinguir mortalidade global de mortalidade por causa cardiovascular devido à ausência de informações precisas. Outra limitação é que a população estudada não foi representativa da população nacional, uma vez que todos os pacientes eram originários do estado do Rio de Janeiro. Por outro lado, os pontos fortes deste estudo incluem a avaliação do ITB pelo Doppler, método considerado padrão-ouro, seu delineamento prospectivo e o longo período de acompanhamento. A maioria dos estudos similares acompanharam os pacientes por um período inferior a 2 anos. Não existe uma definição de "longo-prazo" em relação ao tempo de acompanhamento na pesquisa clínica, mas seu significado pode ser considerado como dependente da doença, do tratamento, e das populações estudadas.<sup>36</sup> Considerando uma taxa de mortalidade anual média de 15% a 20% na população em hemodiálise, parece-nos razoável considerar 5 anos como um período longo de acompanhamento em nossa população.

## Conclusões

Nossos achados mostraram uma elevada frequência de ITB anormal em pacientes em hemodiálise. As taxas de sobrevida em longo prazo dos pacientes com ITB anormal foram mais baixas que naqueles com ITB normal. No entanto, após ajuste por potenciais fatores de confusão, somente o ITB baixo permaneceu como um fator de risco independente para mortalidade por todas as causas em pacientes em hemodiálise. Além disso, o risco de morte relativamente maior nos pacientes diabéticos foi revertido após o ajuste para ITB.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Miguel JB, Matos JPS, Lugon JR; Obtenção de dados: Miguel JB; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Matos JPS, Lugon JR.

### Potencial conflito de interesse

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 tese de Doutorado 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. Tonelli M, Wiebe N, Cullerton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(7):2034-47.
3. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic uremia. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(7):1606-15.
4. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116(1):85-97.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Jimenez ZN, Pereira BJ, Romão JE Jr, Makida SC, Abensur H, Moyses RM, et al. Ankle-brachial index: a simple way to predict mortality among patients on hemodialysis—a prospective study. *PLoS One.* 2012;7(7):e42290.
10. Fowkes FG. The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol.* 1988;17(2):248-54.
11. Donnelly R, Hinwood D, London NJ. Noninvasive methods of arterial and venous assessment. *BMJ.* 2000;320(7236):698-701.
12. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the cardiovascular health study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(3):538-45.
13. 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.
14. Barnhorst DA, Barner HB. Prevalence of congenitally absent pedal pulses. *N Engl J Med.* 1968;278(5):264-5.
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. Miguel JB, Strogoff de Matos JP, Ruzany F, Miguel CS, Miguel SJ, Naveiro LT, et al. Association of ankle-arm index with inflammation and mineral bone disorder in hemodialysis patients. *Arq Bras Cardiol* 2011;96(5):405-9.
17. Brasileiro AC, Oliveira DC, Victor EG, Oliveira DA, Batista LL. Association between ankle-brachial index and carotid atherosclerotic disease. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(5):422-8.
18. Albuquerque PF, Albuquerque PH, Albuquerque GO, Servantes DM, Carvalho SM, Filho JA. Ankle-brachial index and ventricular hypertrophy in arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1):84-6.
19. Chen SC, Chang JM, Hwang SJ, Tsai JC, Liu WC, Wang CS, et al. Ankle brachial index as a predictor for mortality in patients with chronic kidney disease and undergoing hemodialysis. *Nephrology (Carlton).* 2010;15(3):294-9.
20. Adrago T, Pires A, Branco P, Castro R, Oliveira A, Nogueira C, et al. Ankle-brachial index, vascular calcifications and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(1):318-25.
21. Kitahara T, Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Shinohara M, Ishii Y, et al. Impact of brachial-ankle pulse wave velocity and ankle-brachial blood pressure index on mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(4):688-96.
22. Otsubo S, Kitamura M, Wakaume T, Yajima A, Ishihara M, Takasaki M, et al. Association of peripheral artery disease and long-term mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(2):569-73.
23. Koch M, Hollenbeck M, Trapp R, Kulas W, Grabensee B. Value of diabetes as an independent predictor of death in subjects with end-stage renal disease. *Med Klin (Munich).* 2006;101(12):933-7.
24. Ajiro J, Alchi B, Narita I, Omori K, Kondo D, Sakatsume M, et al. Mortality predictors after 10 years of dialysis: a prospective study of Japanese hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(4):653-60.
25. Kawaguchi T, Tong L, Robinson BM, Sen A, Fukuhara S, Kurokawa K, et al. C-reactive protein and mortality in hemodialysis patients: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephron Clin Pract.* 2011;117(2):c167-78.
26. 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.
27. O'Hare A, Hsu CY, Bacchetti P, Johansen K. Peripheral vascular disease risk factors among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(2):497-503.
28. 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. Erratum in: *N Engl J Med* 1997;337(5):356.
29. 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.
30. Abdellouai A, Al-Khaffaf H. C-reactive protein (CRP) as a marker in peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34(1):18-22.
31. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation.* 2004;110(6):738-43.
32. Vega A, Perez-García R, Abad S, Verde E, López-Gómez JM, Jofré R, et al. [Peripheral vascular disease: prevalence, mortality and association with inflammation in haemodialysis]. *Nefrologia.* 2008;28(3):311-6.
33. van Jaarsveld BC, van der Graaf Y, Vos PF, Soedamah-Muthu SS; Smart Study Group. Quantifying exposure to calcium and phosphate in ESRD; predictive of atherosclerosis on top of arteriosclerosis? *Neth J Med.* 2010;68(12):431-8.
34. Tsuchihashi K, Takizawa H, Torii T, Ikeda R, Nakahara N, Yuda S, et al. Hypoparathyroidism potentiates cardiovascular complications through disturbed calcium metabolism: possible risk of vitamin D(3) analog administration in dialysis patients with end-stage renal disease. *Nephron.* 2000;84(1):13-20.
35. Lorenzo V, Martin M, Rufino M, Jiménez A, Malo AM, Sanchez E, et al. Protein intake, control of serum phosphorus, and relatively low levels of parathyroid hormone in elderly hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(6):1260-6.
36. Gupta R. "Mid-term," "long-term," and other terms: making sense of clinical follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(1):6.