

DANIEL BATISTA CONCEIÇÃO DOS SANTOS

**Relevância do diagnóstico de doença arterial periférica pela
palpação de pulsos e pela ultrassonografia com Doppler como
preditor de doença coronária em pacientes com doença renal
crônica estágio 5 em tratamento por hemodiálise**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para do
título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto

São Paulo

2023

DANIEL BATISTA CONCEIÇÃO DOS SANTOS

**Relevância do diagnóstico de doença arterial periférica pela
palpação de pulsos e pela ultrassonografia com Doppler como
preditor de doença coronária em pacientes com doença renal
crônica estágio 5 em tratamento por hemodiálise**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências.

Programa de Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto

São Paulo

2023

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

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Daniel Batista Conceição dos
Relevância do diagnóstico de doença arterial
periférica pela palpação de pulsos e pela
ultrassonografia com Doppler como preditor de doença
coronária em pacientes com doença renal crônica
estágio 5 em tratamento por hemodiálise / Daniel
Batista Conceição dos Santos. -- São Paulo, 2023.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Luiz Aparecido Bortolotto.

Descritores: 1.Insuficiência renal crônica
2.Doença da artéria coronariana 3.Doença arterial
periférica 4.Aterosclerose 5.Diálise renal

USP/FM/DBD-025/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais Edileuza e Jaime, por terem me oferecido a base dos meus valores e da minha formação, amparando com amor incondicional e presença constante a busca de todos os meus sonhos.

A minha irmã Leticia por seu amor, amizade e apoio.

Aos meus avôs Minerva, Ezequias e Bernadete, por sempre acreditarem em mim e me ajudarem em oração a vencer cada obstáculo.

AGRADECIMENTOS

A Deus em primeiro lugar, que sempre me conduziu com as devidas lições de amor, persistência, fraternidade e compaixão hoje e sempre.

Aos meus pais, Jaime Farias e Edileuza Batista que mesmo distantes fisicamente, se fizeram presentes em cada momento dessa minha nova jornada em São Paulo. A vocês todo o meu amor e gratidão.

A minha irmã Leticia Batista, por todo carinho, cumplicidade e por vibrar com minhas vitórias.

À minha família, com carinho especial aos meus avós, Ezequias Góes, Minerva Batista e Bernadete Santos e minha tia Mary Jane por sempre acreditaram em mim. Aos meus queridos, Valdirene Torres, Amanda Wictória e Anselmo Torres muito obrigado pelo acolhimento e cuidado para comigo em São Paulo.

Aos meus orientadores Dr. José Jayme Galvão de Lima e Dr. Luiz Aparecido Bortolotto, pelas oportunidades de aprendizado, confiança, paciência e ensinamentos nesses anos de estudo.

À equipe da Unidade de Hipertensão do Incor: Prof. Dra. Fernanda M. C. Colombo, Prof Dra. Grazia Guerra; Prof. Dr. Heno Ferreira Lopes, exemplos de seres humanos, pesquisadores e pelos ensinamentos que levarei sempre comigo.

À Marcia e a Janisse, secretárias da Unidade de Hipertensão por sempre me ajudarem e me ouvirem nos momentos difíceis.

Aos amigos do Incor, especialmente Ivair Ferreira, Sabrina Carneiro e

Giselle Jandoza por todos os momentos de felicidades e companheirismo deste que cheguei em São Paulo.

A Prof Dra. Cristiane Costa, seus ensinamentos e exemplos continuam vivos em mim.

Ao Prof Dr. Eduesley Santana, pelo incentivo, suporte e direcionamento durante todo o curso de doutorado, especialmente na banca de qualificação e defesa. Você é inspiração.

Ao meu grande amigo, Dr. Alan Santos por toda cumplicidade, parceria e especialmente pelo exemplo de determinação, postura e caractere na carreira científica.

Ao amigo Thalisson Dheison por todas as parcerias de sucesso e por sempre acreditar no meu potencial. À Thamires Pereira pelo seu apoio incondicional. Priscila Bastos, amiga de infância, obrigado pela torcida até aqui, À Denis Góis pelo companheirismo e linda amizade

A Matheus Lima pela paciência, amor e selo com minha jornada.

Ao Programa de Pós-graduação da Cardiologia do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo e a toda a sua equipe, obrigado por buscarem sempre o melhor para todos os alunos. Em especial ao Sidney Silva, Luana Guedes por sua dedicação em cuidar de todos nós.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pela concessão da bolsa de estudos.

A todos os pacientes que participaram deste projeto, pela ajuda e confiança, sem os quais isto não seria possível.

*“Os sonhos são como uma bússola,
indicando os caminhos que seguiremos e
as metas que queremos alcançar. São
eles que nos impulsionam, nos fortalecem
e nos permitem crescer”.*

Augusto Cury

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *Lista of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE SIMBOLOS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO.....	28
2. HIPOTHESES	33
3. OBJETIVO	35
3.1 Objetivos gerais	35
3.2. Objetivos específicos	35
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	37
4.1 Doença renal crônica.....	37
4.1.1 Definição, classificação e fatores de risco.....	37
4.1.2 Manejo do risco cardiovascular em portadores de DRC	41
4.1.3 Modalidades de terapia renal substitutivas	42
4.2 Doença arterial periférica em pacientes com DRC	44
4.2.1 Definição e fatores de risco.....	44
4.2.2 A influência da aterosclerose na doença arterial periférica	45
4.2.3 Sintomatologia, classificação e métodos diagnósticos.....	47
4.2.4 Tratamento e custos em saúde	49
4.3 Doença arterial coronária em pacientes com DRC.....	50
4.3.1 Avaliação cardiovascular em pacientes com DRC e possível doença arterial coronariana	52
5. MÉTODOS.....	56

5.1 Delineamento de estudo	56
5.3 Aspectos éticos.....	56
5.4 Critérios de inclusão no estudo:.....	56
5.4 Critérios de exclusão no estudo:.....	57
5.5 População do estudo	57
5.6 Seguimento.....	57
5.6.1 Recrutamento e início do estudo.....	58
5.6.2 Visita 1	58
5.6.2 Visita 2 e seguimento	59
5.7 Desfechos clínicos.....	59
5.7 Definição das variáveis.....	60
5.7.1 Dados demográficos	60
5.7.2 Dados antropométricos	60
5.7.3 Dados Clínicos	61
5.7.4 Dados laboratoriais	63
5.8 Análise Estatística	63
6. RESULTADOS	66
7.DISSCUSSÃO.....	82
7.1 Prevalência de fatores de risco cardiovasculares em pacientes portadores de DRC.....	83
7.2 Diagnóstico da DAP em pacientes com DRC.....	84
7.3 Associações da DAP com DAC em pacientes com DRC.....	85
7.4 Utilidade do diagnóstico de DAP para prever a presença de DAC	88
7.5 Impacto da DAP e DAC no prognóstico.....	91
7.6 Limitações.....	92
8. CONCLUSÕES	95
8.1 Perspectivas	96

8. ANEXOS.....	98
9. REFERÊNCIAS	102
APÊNDICE	121

LISTA DE SIGLAS

AVC	Acidente vascular cerebral
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise de Pesquisa
DAC	Doença arterial coronária
DCV	Doença cardiovascular
DAP	Doença arterial periférica
DM	Diabetes Mellitus
EUA	Estados Unidos da América
DRC	Doença renal crônica
FAV	Fístula arteriovenosa
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IAB	Índice artelho-braquial
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
IMVE	Índice de massa ventricular esquerda
InCor	Instituto do coração
IRC	Insuficiência renal crônica
IR	Insuficiência renal
ITB	Índice tornozelo-braquial
K/DOQI	Kidney Disease Outcome Quality Acerta Initiative
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MVE	Valor da massa do ventrículo esquerdo
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBH	Sociedade Brasileira de Hipertensão
SC	Superfície corporal (SC).

SI3	Sistema Integrado de Informações Institucionais.
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRS	Terapia renal substitutiva
USD	Ultrassonografia com Doppler
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
⁹⁹ Tc-MIBI	2- metoxi-isobutil-isonitrila
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

LISTA DE SÍMBOLOS

LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
Kg	Kilograma
Kg/m ²	Kilograma por metros quadrados
l/min/m ²	Litros por minuto por metros quadrados
m ²	Metros quadrados
mg/dL	Miligrama por decilitro
mmHg ²	milímetros de mercúrio ao quadrado
ml/min	Mililitros por minuto
Min	Minutos
>	Maior
<	Menor
≥	Maior ou igual
≤	Menor ou igual
%	Porcentagem
±	Mais ou menos
Pmp	Pacientes por milhão de pessoas
mL/min/1,73 m ²	Mililitros por minuto por 1,73 metros quadrados
mg/d	Miligrama por gramas
g/dl	Gramas por decilitro
p	Probabilidade de significância
IC	Intervalo de confiança de 95%

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios para Doença Renal Crônica.....	37
Quadro 2 - Equações para estimativa da TFG	38
Quadro 3 - Estadiamento da DRC de acordo com a classificação da KDIGO. 40	
Quadro 4 - Classificação da DAP	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Patogênese da aterosclerose.....	46
Figura 2 - Síntese do processo de inclusão e seguimento do estudo.	60
Figura 3 - Risco de eventos cardiovasculares combinados de acordo com a presença de arteriopatia diagnosticada pela ausência de pulsos periféricos à palpação.	73
Figura 4 - Risco de eventos cardiovasculares combinados de acordo com o diagnóstico de arteriopatia pela ultrassonografia com Doppler.	74
Figura 5 - Risco de eventos coronários de acordo com o diagnóstico de arteriopatia pela ausência de pulsos periféricos pela palpação.	75
Figura 6 - Risco de eventos coronários de acordo com o diagnóstico de arteriopatia pela ultrassonografia com Doppler.	76
Figura 7 - Risco de morte por qualquer causa de acordo com o diagnóstico da arteriopatia pela palpação de pulsos periféricos.	77
Figura 8 - Risco de morte por qualquer causa de acordo com o diagnóstico de arteriopatia pela ultrassonografia com Doppler.	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas dos 201 pacientes com DRC estágio 5 de acordo com o diagnóstico de DAP, diagnosticada pela palpação e pela ultrassonografia com Doppler	67
Tabela 2 - Características clínicas dos 167 pacientes com DRC estágio 5 de acordo com diagnóstico de DAC pela angiografia coronária	68
Tabela 3 - Relação entre a ausência de pulso periférico à palpação com os achados da ultrassonografia com Doppler em 201 pacientes com DRC estágio 5	69
Tabela 4 - Desempenho da ausência de pulso periférico à palpação na detecção da doença arterial periférica utilizando como referência os resultados da ultrassonografia com Doppler em 201 pacientes com DRC estágio 5	69
Tabela 5 - Relações entre a presença de DAP diagnosticada pela ausência de pulso periférico à palpação e pela ultrassonografia com Doppler com a presença de DAC em 167 pacientes com DRC estágio 5	70
Tabela 6 - Acurácia, sensibilidade, especificidade e valores preditivos do diagnóstico de DAP pela ausência de pulso periférico à palpação na detecção de DAC em 167 pacientes com DRC estágio 5	71
Tabela 7 - Acurácia, sensibilidade, especificidade e valores preditivos do diagnóstico de DAP pela ultrassonografia com Doppler na detecção de DAC em 167 pacientes com DRC estágio 5.....	71
Tabela 8 - Acurácia, sensibilidade, especificidade e valores preditivos da cintilografia miocárdica na detecção de DAC em pacientes com DRC estágio 5.	72
Tabela 9 - Fatores influenciando a probabilidade de eventos cardiovasculares combinados	79
Tabela 10 - Fatores influenciando a probabilidade de morte por qualquer causa	79

RESUMO

Santos DBC. *Relevância do diagnóstico de doença arterial periférica pela palpação de pulsos e pela ultrassonografia com Doppler como preditor de doença coronária em pacientes com doença renal crônica estágio 5 em tratamento por hemodiálise* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

INTRODUÇÃO: A doença arterial periférica (DAP) é um marcador de risco de doença arterial coronária (DAC) na população geral. A ausência de pulsos em membros inferiores pela palpação pode indicar a presença de DAP, que pode ser confirmada pela ultrassonografia com Doppler (USD) das artérias dos membros inferiores. A doença renal crônica (DRC) é uma condição clínica associada a aterosclerose, e, portanto, fator de risco para DAP e DAC. Existem poucos dados comparando a utilidade da palpação de pulsos periféricos com a USD no diagnóstico da DAP em pacientes com DRC, e se a presença da DAP é preditora de DAC nestes pacientes. **OBJETIVOS:** Em pacientes com DRC estágio 5 em tratamento dialítico: 1) Avaliar a associação entre a ausência de pulsos dos membros inferiores e o diagnóstico de DAP por USD e se o diagnóstico de DAP, por qualquer dos métodos, se relaciona com o diagnóstico de DAC pela angiografia coronária; 2) Comparar a precisão da palpação de pulsos para o diagnóstico de DAP pela USD. 3) Avaliar a associação da presença de DAP com desfechos cardiovasculares. **MÉTODOS:** Estudo de coorte prospectivo e observacional. Foram incluídos pacientes portadores de DRC estágio 5, em tratamento por hemodiálise, candidatos a transplante renal, com registro de prontuário eletrônico janeiro de 2015 e março de 2021. A palpação dos pulsos e a USD dos membros inferiores foram realizadas em todos os pacientes por ocasião da inclusão no estudo, cintilografia miocárdica em 186 e, a cinecoronariografia, em 157 pacientes, obedecendo aos critérios das diretrizes atuais. DAP foi considerada quando ausência de pulsos em pelo menos um dos membros inferiores pela palpação, e sinais de estenose > 60%(?) pela USD. Os pacientes foram acompanhados por pelo menos 1 ano para avaliação dos seguintes desfechos: morte por todas as causas, eventos cardiovasculares combinados, eventos coronários, doença coronária multiarterial e indicação de revascularização miocárdica. **RESULTADOS:** Foram incluídos 201 pacientes com idade média de 55,2±11,8 anos, sendo a maioria do sexo masculino (58,7%), brancos (74,4%), tabagistas (52,2%), diabéticos (56,7%), hipertensos (57,7%), e com índice de massa corpórea médio de 27,1 ± 5,3 kg/m². O diagnóstico de DAP pela palpação foi de 31 % e pela USD de 43 %, enquanto a prevalência de DAC foi 53 %. A palpação teve correlação significativa (p=0.001) com o USD, sendo a razão de probabilidade (odds ratio) = 27,37. Foi observada uma prevalência de DAC em 44,9 % dos pacientes com DAP pela ausência de pulsos e 59,9 % pela USD. Para a predição de DAC, a presença de DAP pela palpação e pela USD apresentaram sensibilidade de 55% e 62%, respectivamente enquanto que a presença de DAP pela palpação apresentou melhor especificidade que o USD (76% vs 60%). Os dois testes tiveram desempenho não inferior que a cintilografia miocárdica na predição de DAC (sensibilidade 53%, especificidade 60%). O risco de morte por qualquer causa foi significativamente maior nos indivíduos com DAP diagnosticada pela ausência de pulsos à palpação. Considerando-se diagnóstico de DAP pela USD, não houve diferença estatística de mortalidade

entre aqueles com e sem DAP. Diagnóstico de DAP pela ausência de pulsos também se correlacionou com a ocorrência de DAC multiarterial e com a probabilidade de indicação de intervenção coronária. **CONCLUSÕES:** Em pacientes com DRC estágio 5 em hemodiálise: 1) A ausência de pulsos nos membros inferiores à palpação tem boa concordância com o diagnóstico de DAP pela USD; 2) O diagnóstico da DAP pelos 2 métodos se correlacionou com presença de DAC pela angiografia porém com baixa acurácia; 3) O diagnóstico de DAP pela ausência de pulsos à palpação é preditor de eventos cardiovasculares combinados e risco de mortalidade por todas as causas e, está associado à gravidade da DAC e à probabilidade de indicação de revascularização do miocárdio.

Descritores: Insuficiência renal crônica; Doença da artéria coronariana; Doença arterial periférica; Aterosclerose; Diálise renal.

ABSTRACT

Santos DBC. *Relevance of diagnosing peripheral arterial disease by pulse palpation and Doppler ultrasonography as a predictor of coronary disease in patients with stage 5 chronic kidney disease undergoing hemodialysis treatment* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

INTRODUCTION: Peripheral arterial disease (PAD) is a risk marker for coronary artery disease (CAD) in the general population. The absence of pulses in the lower limbs on palpation may indicate the presence of PAD, which can be confirmed by ultrasound Doppler (USD) of the arteries of the lower limbs. Chronic kidney disease (CKD) is a clinical condition associated with atherosclerosis and, therefore, a risk factor for PAD and CAD. There are few data comparing the usefulness of peripheral pulse palpation with USD in diagnosing PAD in patients with CKD, and whether the presence of PAD is a predictor of CAD in these patients. **OBJECTIVES:** In patients with stage 5 CKD on dialysis: 1) To assess the association between the absence of pulses in the lower limbs and the diagnosis of PAD by DUS and whether the diagnosis of PAD, by any of the methods, is related to the diagnosis of CAD by the coronary angiography 2) Compare the accuracy of pulse palpation for the diagnosis of PAD by DUS. 3) To assess the association of the presence of PAD with cardiovascular outcomes. **METHODS:** Prospective and observational cohort study. Patients with stage 5 CKD, undergoing hemodialysis, candidates for kidney transplantation, with electronic medical between January 2015 and March 2021 were included. DUS of the lower limbs were performed in all patients at the time of inclusion in the study, myocardial scintigraphy in 186 and coronary angiography in 157 patients, following the criteria of the current guidelines. Patients were followed for at least 1 year to assess the following outcomes: death from all causes, combined cardiovascular events, coronary events, multivessel coronary disease, and indication for myocardial revascularization. **RESULTS:** A total of 201 patients with a mean age of 55.2 (\pm 11.8) were included, most of them male (58.7%), white (74.4%), smokers (52.2%), diabetics (56.7%), hypertensive patients (57.7%), and with a mean body mass index of 27.1 \pm 5.3 kg/m²). The diagnosis of PAD by palpation was 31% and by DUS it was 43%, while the prevalence of CAD was 53%. Palpation had a significant correlation ($p=0.001$) with USD, with the odds ratio = 27.37. A prevalence of CAD was observed in 44.9% of patients with PAD due to the absence of pulses and 59.9% by DUS. For the prediction of CAD, the presence of PAD by palpation and by DUS presented sensitivity of 55% and 62%, respectively, while the presence of DAP by palpation showed better specificity than DUS (76% vs 60%). Both tests performed no less well than myocardial cinctography in predicting CAD (sensitivity 53%, specificity 60%). The risk of death from any cause was significantly higher in individuals with PAD diagnosed by palpation. Considering the diagnosis of PAD defined by the USD, there was no statistical difference in mortality between those with and without PAD. The palpatory method was also correlated with the occurrence of multivessel CAD and with the probability of indication for coronary intervention. **CONCLUSIONS:** In patients with stage 5 CKD on hemodialysis: 1) There is a high prevalence of CAD in patients with PAD due to the absence of pulse

palpation and USD, but the presence of PAD by both methods had low sensitivity for the presence of CAD although the palpation had a greater specificity; 2) The diagnosis of PAD by both methods correlated with the presence of CAD by angiography, but with low accuracy; 3) The diagnosis of PAD by palpation is a predictor of combined cardiovascular events, risk of all-cause mortality and was associated with CAD severity and the likelihood of myocardial revascularization indication.

Keywords: Renal insufficiency chronic; Coronary artery disease; Peripheral arterial disease; Atherosclerosis; Renal dialysis.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é definida pela presença de anormalidades da estrutura ou função dos rins presentes por mais de 3 meses¹. Por apresentar taxas elevadas de morbidade e mortalidade, a DRC se constitui em um importante problema para a saúde pública. Apesar de esta condição ser frequente, sua prevalência não é bem conhecida em muitos países². Nos Estados Unidos da América (EUA) a prevalência da DRC é 14,8% na população adulta, com taxa de incidência de 378 pacientes por 1.000.000 pessoas (pmp)³. Dados da América Latina indicam uma incidência de 167,8 pmp em 2005. De acordo com o Inquérito Brasileiro de Diálise existem, no país, 139.691 pacientes tratados por diálise com uma prevalência de 665 indivíduos por pmp⁴⁻⁶.

A National Kidney Foundation dos EUA, em seu documento *Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI)*, referendado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, estratificou a DRC em 5 estágios (1, 2, 3A/3B, 4 e 5). Este critério leva em consideração a taxa estimada de filtração glomerular (TFG) e a presença de marcadores de dano renal parenquimatoso. Os indivíduos classificados como estágio 5 apresentam TFG < 15mL/ min/1,73m², acompanhada frequentemente por sinais e sintomas de uremia ou a necessidade de início de terapia de substituição renal (hemodiálise ou transplante)⁷.

Os grupos classificados como de maior risco para DRC incluem: pacientes portadores de diabetes, tabagismo, dislipidemia e/ou hipertensão arterial; pacientes com doenças cardiovasculares e com história de DRC na família⁸. A relação entre a DRC e as doenças cardiovasculares parece ser bidirecional, isto é, ambas facilitam a instalação e a progressão da outra. Existe uma relação direta e progressiva entre a redução da função renal e as taxas de mortalidade cardiovascular². A doença cardiovascular (DCV) é uma causa frequente de óbito em pacientes em tratamento dialítico, com proporção de 10 a 20 vezes maior do que o observado em populações com função renal normal de mesmo sexo, idade e raça⁹. Em pacientes que iniciam hemodiálise, 30 a 44% são acometidos por DCV^{10,11}. Esta estreita relação entre a DRC e a DCV

é principalmente devida ao desenvolvimento de aterosclerose, visto que as duas condições têm em comum importantes fatores de risco para aterosclerose, como diabetes, hipertensão e dislipidemia, além do fato de que a gravidade da DRC pode acelerar o processo devido a fatores inflamatórios, aumento de calcificação arterial e outros associados à uremia. A presença de aterosclerose nos pacientes com DRC em hemodiálise contribui para a elevada incidência de eventos adversos como acidente vascular cerebral (AVC) e infarto agudo do miocárdio (IAM) nesta população^{12, 13}.

Outra manifestação comum da aterosclerose em pacientes com DRC é a doença arterial periférica (DAP). Sua prevalência está relacionada ao envelhecimento da população e ao crescente número de pacientes com diabetes mellitus (DM)¹⁴. Em pacientes com mais de 70 anos de idade e que realizam hemodiálise, a prevalência de DAP varia entre 28% e 46 %¹⁵.

A DAP é caracterizada pela ocorrência de estenose das artérias distais levando ao comprometimento da circulação para os membros inferiores. Suas manifestações clínicas mais importantes são a claudicação intermitente, lesões tróficas na pele e músculos, podendo levar a gangrena¹⁵. A maior parte dos indivíduos com DRC avançada e DAP não apresenta claudicação, em parte porque são fisicamente limitados, e a primeira manifestação da doença costuma ser uma síndrome vascular aguda^{14,16}. Pacientes com DAP têm três a cinco vezes mais riscos de eventos cardiovasculares¹⁷ e em pacientes com DRC em tratamento dialítico, a DAP se associa com pior prognóstico^{13,15}.

Frente à alta prevalência e importância da DAP nesta população, a pesquisa desta condição clínica deve ser feita rotineiramente em pacientes com DRC em hemodiálise. O rastreamento de DAP pode ser iniciado no exame físico mais cuidadoso, com a palpação dos pulsos periféricos ou por índices obtidos por aferições não invasivas de pressão arterial, e o diagnóstico confirmado por exames de imagem. O “padrão ouro” para o diagnóstico de DAP é a angiografia, indicada naqueles pacientes nos quais um teste não invasivo sugere uma obstrução arterial significativa ou quando existem claras evidências clínicas de doença grave¹⁸⁻¹⁹. Dentre os vários métodos não invasivos para o rastreamento da DAP destacam-se a determinação dos índices tornozelo-braquial (ITB) e artelho-braquial (IAB), a ultrassonografia

arterial com Doppler (USD), e os testes de esforço físico que apresentam boa acurácia. Destes, a USD é o mais utilizado devido ao custo relativamente baixo e à sua disponibilidade na maior parte dos serviços²⁰.

A palpação dos pulsos periféricos no exame físico é o método inicial para identificar a presença de DAP, orientando na solicitando de exames de imagem confirmatórios com baixo custo, e reduzindo o tempo para se chegar a um diagnóstico. Embora recomendada para todos os pacientes, principalmente naqueles com maior risco de apresentar a doença, infelizmente não é executada como rotina na prática clínica devido principalmente à falta de treinamento adequado. Em pacientes com DRC, a palpação de pulsos periféricos de rotina, sobretudo naqueles em tratamento por hemodiálise, poderia ser muito útil para o rastreamento inicial dos pacientes portadores de DAP, porém ainda a sua sensibilidade e especificidade, em relação a outros testes não invasivos, ainda não foi determinada neste grupo de pacientes¹⁴.

Pacientes com DRC em tratamento dialítico, que estão em fila de espera para transplante renal, apresentam elevado risco cardiovascular que permanece mesmo após um transplante renal bem sucedido^{21,22}. A redução da mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC em tratamento por hemodiálise requer esforços contínuos para controlar os fatores de risco com a terapêutica mais adequada e o reconhecimento precoce das condições clínicas que podem levar aos desfechos fatais. Por este motivo, muitos serviços realizam o rastreamento rotineiro da DCV em pacientes com DRC, especialmente nos candidatos a transplante, incluindo a avaliação para a presença da doença arterial coronária (DAC)²¹.

Na Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) foi instituída, a partir de 1997, uma avaliação cardiovascular sistemática e prospectiva, obedecendo a um protocolo pré-especificado, de pacientes candidatos a transplante renal pertencentes à lista de espera da Unidade de Transplante Renal do Hospital das Clínicas (coorte KiHeart). O objetivo foi definir a melhor abordagem para diagnosticar e tratar a DCV, em especial a doença aterosclerótica das coronárias, e assim reduzir a morbimortalidade associadas tanto a hemodiálise quanto ao transplante renal. O uso desta abordagem

resultou na queda expressiva da incidência de complicações cardiovasculares ao longo dos anos, tanto em pacientes em hemodiálise como naqueles submetidos ao transplante renal. No entanto, o custo e o tempo consumido para completar a avaliação dos pacientes de maior risco, que constitui cerca de 70% dos indivíduos que estão aguardando o transplante, são elevados, pois requer o uso de testes não invasivos para isquemia miocárdica em todos os pacientes e a realização de angiografia coronária em casos selecionados. Além disto, observamos que em cerca de 50% dos casos, a angiografia coronária não revelou lesões significativas.

A partir destas constatações, temos buscado encontrar meios de reduzir o número de exames desnecessários, indicando um exame invasivo como a angiografia apenas para os pacientes que potencialmente apresentem DAC mais grave. A ideia foi buscar uma metodologia baseada em história e exame físico suficientemente precisa para permitir a indicação da angiografia coronária sem a necessidade de outros testes não invasivos prévios. Neste sentido, a detecção de DAP, que é altamente prevalente em pacientes com DRC avançada, pode ser feita facilmente por meios puramente clínicos ou mesmo métodos de imagem não invasivos e amplamente disponíveis na prática clínica. Além disso, por apresentar uma forte associação com a ocorrência de DAC, tanto na população geral como em pacientes com DRC²³⁻²⁵, a detecção da DAP pode auxiliar na seleção mais criteriosa e menos onerosa de qual paciente com DRC em hemodiálise necessitaria de uma investigação mais invasiva para diagnóstico de DAC. Assim, correlacionar a ausência de pulsos à palpação de membros inferiores com a presença de DAC e risco cardiovascular em pacientes com DRC em tratamento dialítico poderia trazer informações relevantes para o melhor rastreamento de DAC nestes pacientes. No entanto, antes de se optar pela detecção da DAP pela palpação de pulsos no exame físico, é necessário verificar se este método apresenta boa precisão para o diagnóstico da DAP usando como referência método de imagem não invasivo e de acurácia já comprovada.

2. HIPOTEESES

Em pacientes com DRC estágio 5 em tratamento por hemodiálise:

- A palpação de pulsos periféricos ao exame físico tem boa precisão para detecção de DAP diagnosticada pela ultrassonografia com Doppler de membros inferiores.
- A detecção de DAP pela ausência de palpação de pulsos periféricos ou pelos achados da ultrassonografia com Doppler de membros inferiores pode ser preditora da presença de DAC diagnosticada pela angiografia coronária, com níveis de sensibilidade e especificidade clinicamente relevantes.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVO

3.1. Objetivos gerais

Em pacientes com DRC estágio 5 em tratamento por hemodiálise candidatos a transplante renal:

- Avaliar a associação entre a presença de DAP, detectada pela ausência de pulsos dos membros inferiores ao exame físico ou por achados da ultrassonografia com Doppler de membros inferiores, com a presença de DAC diagnosticada por angiografia coronária.

3.2. Objetivos específicos

Em pacientes com DRC crônica estágio 5 em hemodiálise candidatos a transplante renal:

- Avaliar a prevalência de DAC e DAP.
- Comparar a precisão da ausência de palpação de pulsos periféricos com a ultrassonografia pelo Doppler dos membros inferiores no diagnóstico da DAP.
- Verificar se o diagnóstico da DAP, por qualquer um dos métodos se correlaciona com prognóstico cardiovascular ou mortalidade.
- Verificar a utilidade do diagnóstico da DAP na identificação dos pacientes com doença coronária obstrutiva.
- Avaliar os eventos cardiovasculares associados a presença de DAP.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Doença renal crônica

4.1.1 Definição, classificação e fatores de risco

A DRC é considerada um importante problema de saúde pública global e é a décima quarta causa de mortalidade no mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a estimativa global de mortes por DRC foi de 864,226 correspondendo a 1,5% das mortes em todo o mundo (WHO, 2018). Em pacientes com DRC estágio 5 em tratamento por hemodiálise, o estudo *Brazilian Dialysis Survey* que reuniu dados de 139.691 pacientes pertencentes a 319 centros, documentou uma taxa anual de mortalidade de 18,5%⁶.

A DRC é caracterizada por anormalidade na estrutura e função dos rins (glomerular, tubular e endócrina), com múltiplas causas e fatores de risco. Sua definição leva em consideração os seguintes critérios: TFG <60 mL/min/1,73 m² e/ou presença de marcadores de dano renal, incluindo albuminúria por período igual ou superior a três meses (Quadro 1)^{1,8}.

Quadro 1- Critérios para Doença Renal Crônica.

Critérios para DRC

Qualquer um, ou ambos, dos dois critérios a seguir por pelo menos 3 meses:

1. TFG <60 mL/min por 1,73m²
2. Presença de marcadores de dano renal (1 ou mais)
 - Albuminúria (relação albumina/creatinina: ≥30mg/g)
 - Anormalidade do sedimento urinário
 - Anormalidades eletrolíticas ou outras devido a doenças tubulares
 - Anormalidades histológicas
 - Anormalidades estruturais detectadas por imagem
 - História de transplante renal

FONTE: Adaptado de Webster AV et al., 2016

A TFG é o melhor indicador para avaliação da função renal total, sendo definida pela quantidade total de fluido filtrado pelos néfrons por unidade de tempo. A depuração de insulina é um marcador ideal para mensuração da TFG sendo considerado padrão ouro²⁶. Entretanto, devido ao custo elevado e baixa aplicabilidade clínica tem cada vez mais seu uso limitado na nefrologia. Outro método bastante utilizado para determinar a TFG é a depuração de creatinina pelos rins. Este método leva em consideração as seguintes variáveis: idade, sexo, raça e tamanho corporal e, requer a dosagem da creatinina na urina e no sangue²⁶.

Duas equações são frequentemente utilizadas para estimar a TFG baseadas na creatinina plasmática: a equação de Cockcroft-Gault e a proposta pelo estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)^{27,28} (Quadro 2). Estes métodos têm a vantagem de dispensar a coleta e dosagem da creatinina na urina.

Quadro 2 - Equações para estimativa da TFG

Função renal – Equações para estimativa da TFG	
Equação de Cockcroft-Gault	$[140 - \text{idade (anos)} \times \text{peso (kg)}] / 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)} \times [0,85 \text{ se a paciente for do sexo feminino}]$
Equação MDRD ¹ completa	$170 \times [\text{creatinina sérica (mg/dL)}]^{-0,999} \times [\text{idade}]^{-0,176} \times [0,762 \text{ se a paciente for do sexo feminino}] \times [1,18 \text{ se o paciente for negro}] \times [\text{uréia sérica (mg/dl)}]^{-0,17} \times [\text{albumina sérica (g/dl)}]^{-0,318}$
Equação MDRD ¹ abreviada	$186 \times [\text{creatinina sérica (mg/dl)}]^{-1,154} \times [\text{idade}]^{-0,203} \times [0,742 \text{ se a paciente for do sexo feminino}] \times [1,21 \text{ se o paciente for negro}]$

NOTA: ¹MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

FONTE: Elaborado pelo autor

A equação de Cockcroft-Gault, publicada originalmente em 1973 é amplamente utilizada para estimar a depuração da creatinina sérica. Como não foi padronizada para uma área de superfície corporal de $1,73 \text{ m}^2$, foi adicionado à fórmula o fator de correção 0,85 para mulheres e o seu resultado é expresso em mL/min. Esta equação superestima a TFG já que é derivada da depuração da creatinina. Além do mais, requer o peso do paciente para seu cálculo^{27,28}.

A equação MDRD foi desenvolvida baseada na depuração do iotalamato-125, considerado padrão ouro, e estima a TFG (em mL/min/ $1,73\text{m}^2$) e não a depuração de creatinina. Para calcular a TFG esta equação inclui diversas variáveis, entre elas, creatinina sérica, ureia sérica, albumina, idade, gênero e raça. Uma forma abreviada da equação com “quatro variáveis” também está disponível, sendo bastante recomendada, devido ao seu desempenho ser tão bom quanto a equação original^{27,28}.

A definição e classificação de DRC evoluíram ao longo do tempo. Para efeito clínico, epidemiológico, didático e conceitual, o estadiamento da DRC foi dividido em cinco estágios funcionais, independente do diagnóstico. Tanto no estágio 1 quanto no estágio 2, a TFG está acima de $60 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$, mas há presença de marcadores de danos renais (p.ex. albuminúria), sendo que o estágio 1 corresponde às fases iniciais de lesão renal com filtração glomerular preservada, enquanto que no estágio 2, ocorre o início da perda funcional dos rins (TFG entre 60 e $90 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$), mas sem sinais ou sintomas relevantes. O estágio 3 se subdivide em 3A e 3B, correspondendo a uma faixa de ritmo de filtração glomerular entre 30 e $59 \text{ mL/min}/1,73\text{m}^2$. A avaliação laboratorial já pode mostrar aumento dos níveis de ureia e creatinina, com discreta manifestação de sinais e sintomas de uremia. No estágio 4, o paciente já possui disfunção renal importante e manifesta sinais e sintomas típicos de uremia como anemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), edema, fraqueza, mal-estar e sintomas digestivos, entre os mais comuns. Quando a filtração glomerular é inferior a 15 mL/min por $1,73\text{m}^2$, isto é caracterizado como DRC estágio 5, onde o paciente encontra-se bastante sintomático, com indicação de tratamento por modalidade de depuração artificial do sangue (diálise peritoneal ou hemodiálise) ou até transplante renal²⁹. (QUADRO 3).

Quadro 3 - Estadiamento da DRC de acordo com a classificação da KDIGO

Estadiamento da DRC de acordo com KIDIGO		
Estágio	TFG ¹	Descrição
1	≥90	Lesão renal com TFG normal ou aumentada
2	60-89	Lesão renal com TFG levemente diminuída
3A	45-59	Lesão renal com TFG moderadamente diminuída
3B	30-44	
4	15-29	Lesão renal com TFG severamente diminuída
5	<15	IRC ² estando ou não em TRS ³

FONTE: KIDIGO, 2013.

¹TFG= Filtração glomerular em mL/min/1,73 m²

²IRC= Insuficiência renal crônica (insuficiência ou falência funcional renal)

³TRS= Terapia renal substitutiva (diálise ou transplante renal)

A DRC tem múltiplas causas, entre as quais a diabetes mellitus (DM) e HAS se destacam como as principais doenças mais comumente associadas à DRC. A DM é observada em 30 a 50% de todos os casos de DRC, afetando cerca de 285 milhões de pessoas no mundo^{29,30}. Em relação à HAS, estudo observacional multicêntrico relacionou o aumento do risco de desenvolver DRC com o controle ineficaz da pressão arterial³¹. A Organização Mundial de Saúde, em sua estimativa de prevalência global de diversas enfermidades até 2060, demonstrou que cerca de 1,56 bilhões de pessoas adultas podem adquirir hipertensão, um aumento de 60% se comparado a dados dos anos 2000^{30,31}. Esta estimativa de prevalência da HAS pode ter um impacto ainda maior na ocorrência de DRC. Além de ser uma importante causa de DRC, a HAS aumenta a chance levar de eventos cardiovasculares em pacientes com DRC.

Outros fatores de risco clínicos para DRC também devem ser considerados como, doença autoimune, obesidade, tabagismo, cálculos renais, infecções recorrentes do trato urinário (HIV, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C), massa renal reduzida, exposição a certos medicamentos (anti-

inflamatórios não esteroides, fitoterápicos, lítio) e história familiar de DRC. Fatores sociodemográficos também contribuem para aumento do risco de DRC como, idade, raça não branca, baixa escolaridade, insegurança alimentar e baixo estrato social³². Algumas doenças genéticas também podem estar associadas ao desenvolvimento de DRC, entre as quais, anemia falciforme, síndrome de Alport, anomalias congênitas do rim e do trato urinário e doença renal policística³²⁻³⁴.

4.1.2 Manejo do risco cardiovascular em portadores de DRC

A prevalência de DCV em pessoas com DRC é elevada, e indivíduos afetados pela DRC tem maior risco de sofrer eventos cardiovasculares³⁵. Estima-se que a mortalidade cardiovascular seja 57 % maior em pessoas com TFG < 60 mL/min por 1,73 m² e 63% maior em pessoas com microalbuminúria em comparação com pessoas sem estas anormalidades^{35,36}.

Informações do sistema de dados sobre doenças renais dos EUA, demonstraram que a DRC foi associada com menor sobrevida em pessoas com DAC, IAM, ICC, fibrilação atrial e AVC³⁷. Desta forma, a redução do risco cardiovascular é um objetivo importante no manejo da DRC. Medidas gerais como redução do peso em obesos, cessação do tabagismo, adesão a uma dieta saudável e exercícios regulares são altamente recomendáveis.

O uso rotineiro e indiscriminado de estatinas e de agentes antiplaquetários em pacientes com DRC permanece incerto. Para pacientes com 50 anos ou mais que ainda não estão em hemodiálise recomenda-se, o tratamento com estatinas em dose baixa à moderada, independentemente do nível de colesterol²⁹. Em pacientes dialíticos, existem controvérsias sobre a eficácia destes agentes. Faltam evidências de que aspirina e outros agentes antiplaquetários possam ser benéficos na prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes com DRC. Uma revisão sistemática, que incluiu 50 estudos com 27,139 pacientes com DRC, evidenciou que apesar da eficácia dos antiplaquetários na redução do risco de IAM, em 13% dos participantes esta estratégia resultou em efeitos indesejáveis³⁸. Em outro estudo, o tratamento com antiplaquetários também foi associado ao aumento em 33% do

risco de sangramento e de 49% no risco de eventos hemorrágicos menores. Recomenda-se uma avaliação cuidadosa sobre os benefícios/danos dos antiplaquetários, principalmente em indivíduos com menor risco cardiovascular (DRC estágio 1 e 2)³⁸.

O controle da pressão arterial é uma estratégia preconizada por diversos estudos³⁰. De uma maneira geral, recomenda-se o controle da pressão arterial em < 140/90 mmHg em adultos com DRC³⁰. O estudo SPRINT demonstrou que para indivíduos com risco aumentado de DCV, mas sem DM, o controle mais intenso da pressão arterial sistólica (<120 mm Hg) foi associado com a redução de 25% de eventos cardiovasculares e menor mortalidade por todas as causas, quando comparado com o controle tradicional (<140 mm Hg)³⁹. Pacientes com proteinúria devem ser tratados, preferencialmente, com os inibidores da enzima de conversão de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor 1 da angiotensina (BRA 1)³⁹.

4.1.3 Modalidades de terapia renal substitutivas

As Diretrizes vigentes recomendam que pacientes com DRC com TFG < 30 mL/min/1,73 m² (estágio 4) e/ ou razão albumina/ creatinina na urina acima de 300 mg por 24 horas sejam encaminhados para acompanhamento com o nefrologista^{29,32}. O encaminhamento precoce para o nefrologista está associado a melhores desfechos como, menor tempo de internação, menor probabilidade de iniciar diálise de urgência, melhor controle da pressão arterial, menor chance de evoluírem para edema agudo de pulmão e menor mortalidade³³.

Um estudo que avaliou o custo financeiro do tratamento da DRC em pacientes que foram encaminhados para nefrologistas, demonstrou que os custos totais em cinco anos foram de US\$87.711,00 para o grupo precoce e de US\$110.056,00 para o tardio⁴⁰. Outro dado importante deste estudo foi a observação das médias dos anos de vida livre de terapia renal substitutiva (TRS), para ambos os grupos, sendo 2,18 (precoce) e 1,76 (tardio) respectivamente⁴⁰.

Os tratamentos disponíveis para DRC estágio 5 incluem algum tipo de

TRS, sendo as modalidades disponíveis: a hemodiálise, a diálise peritoneal e o transplante renal. A escolha do método de TRS deve levar em consideração a preferência do paciente, bem como a condição clínica de acordo com a avaliação da equipe multiprofissional. O aumento, nas últimas décadas, da prevalência de doentes em estágio 5, associado ao declínio de doação de órgãos levaram a uma escassez crítica de rins disponíveis para transplante e superlotação dos serviços de diálise⁴¹.

Quando se opta por hemodiálise deve-se levar em consideração a capacidade de deslocamento do paciente para o centro de diálise, em geral 3 vezes por semana em horários fixos e, a rede venosa para confecção e manutenção da fístula arteriovenosa (FAV). Após a confecção da FAV é necessário esperar entre 60 a 90 dias para sua maturação para posteriormente dar início à terapia por hemodiálise^{32,40}.

Outra TRS é a diálise peritoneal ambulatorial contínua. Está é realizada na residência do paciente e, por este motivo, exige condições adequadas de higiene e esclarecimento, além de treinamento do paciente e seus familiares para executar os procedimentos, diariamente, sem assistência direta dos profissionais de saúde²⁷.

O transplante renal representa um grande avanço da medicina moderna, por aumentar a sobrevida e a qualidade de vida do transplantado, e é considerado o tratamento ideal para DRC estágio 5. Duas modalidades de transplantes de rins podem ser consideradas, de acordo com o tipo de doador, transplante com doador vivo ou doador falecido. Os melhores resultados são obtidos com transplantes com doadores vivos realizados antes ou logo após o início da instituição da diálise⁴².

O transplante com doador vivo, de preferência consanguíneo, se associa com melhor prognóstico do paciente e do enxerto em comparação com os transplantes efetuados com doador falecido^{42,43}. Resultados também favoráveis são obtidos quando o transplante é realizado ainda antes do paciente iniciar o tratamento dialítico (transplante preemptivo)⁴³. Os receptores dos rins de doador vivo apresentam menor morbidade devido a menor número de episódios de rejeição aguda, com menor uso de imunossupressão e baixa incidência de retardo da função do enxerto. Outra vantagem é a otimização da

terapêutica, evitando que o paciente fique longos períodos na lista de espera⁴³.

O sucesso do transplante renal, tanto em termos de sobrevida quanto de qualidade de vida depende de alguns fatores, além da compatibilidade genética. Variáveis associadas a maior risco no transplante renal inclui DM, história de doença cardíaca, idade superior a 55 anos, história de hipertensão grave ou mal controlada, insuficiência renal secundária a doenças sistêmicas e malformações urológicas⁴². Essas características predizem aumento do risco de morbidade e mortalidade perioperatória com enxerto funcionante⁴².

Uma revisão sistemática que analisou 110 estudos com um total de 1,961,904 participantes e comparou os benefícios associados ao transplante renal e ao tratamento dialítico, demonstrou que a mortalidade foi significativamente menor em transplantados⁴³. Este mesmo estudo também evidenciou menor risco de eventos cardiovasculares e melhor qualidade de vida entre os receptores de órgãos transplantados⁴³.

4.2 Doença arterial periférica em pacientes com DRC

4.2.1 Definição e fatores de risco

A DAP é definida como processo patológico crônico em geral devido à aterosclerose, que envolve principalmente as artérias que fornecem fluxo sanguíneo para as extremidades inferiores, frequentemente observada em pacientes com doenças crônicas tais como DM e HAS, e também com DRC. O risco de DAP aumenta para pacientes com DRC independentemente do estágio da doença ou do tratamento por hemodiálise. Em uma coorte com 15,792 participantes que avaliou a função renal e o risco de desenvolver DAP em pacientes com DRC, a presença de DAP se correlacionou positivamente com redução da TFG e com albuminúria⁴⁴.

A DAP é preditora de eventos cardiovasculares, especialmente aqueles relacionados à DAC na população geral⁴⁵. A proporção de pacientes em hemodiálise que apresentam as duas condições também é elevada. A redução do fluxo sanguíneo para as extremidades causa claudicação intermitente, com dor, câibra e sensação de peso nas pernas. Quando não controlada, a doença

progride para isquemia crítica do membro e se associa a altas taxas de amputações e mortalidade⁴⁵.

Nos Estados Unidos, estima-se que a prevalência da DAP é de 12% em adultos^{45,46}. Homens são mais propensos a sofrer de DAP do que as mulheres, e sua prevalência também está associada à idade e etnia, sendo mais frequente na raça negra^{45,46}.

Associações entre tabagismo e DAP estão bem estabelecidas, sendo que os indivíduos fumantes têm 4 vezes maior risco de isquemia crítica dos membros inferiores^{45,46}. Outro importante fator é o diabetes, onde a prevalência de DAP pode chegar a 3 vezes maior nestes pacientes⁴⁸. O aumento da pressão arterial sistólica é um fator de risco independente para DAP, sendo que cada aumento de 10 mmHg está associado a um aumento de 25% no risco de desenvolver DAP^{46,49}.

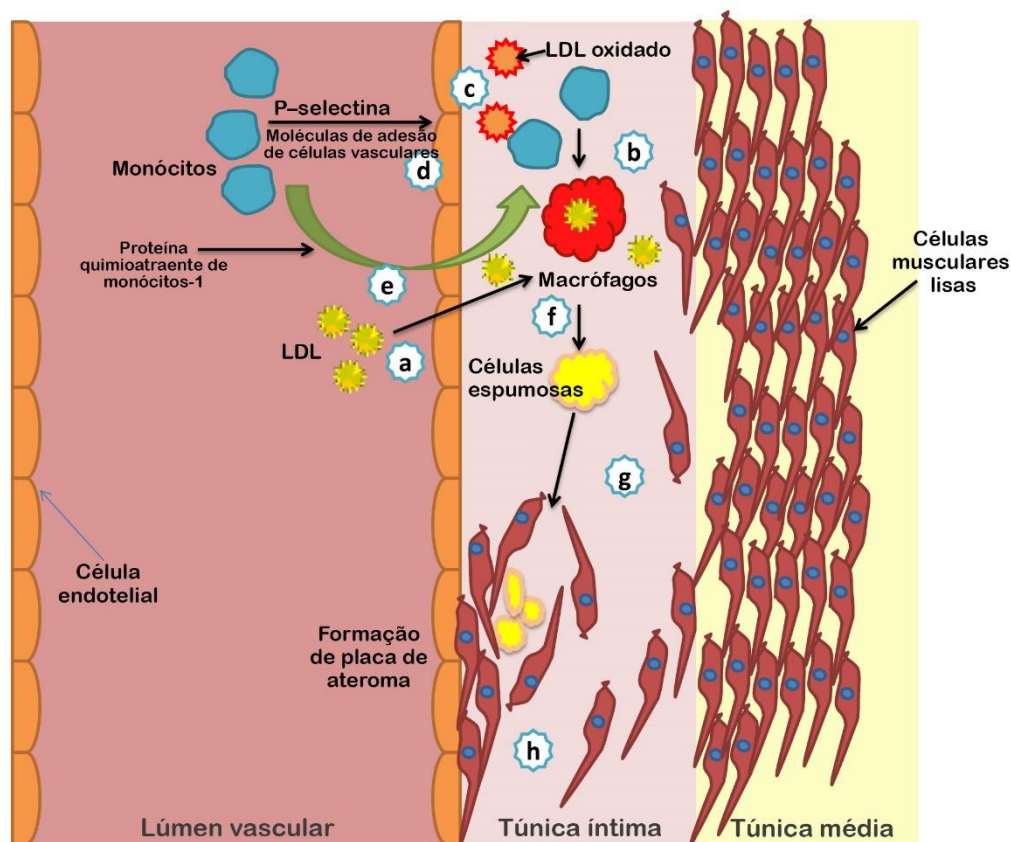
A dislipidemia se associa com a ocorrência da DAP, onde níveis elevados de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e de triglicerídeos são fatores de risco independentes para DAP^{49,50}. O estudo de Framingham evidenciou que níveis de colesterol em jejum acima de 225 mg/dl foram associados com maior incidência de DAP⁵⁰.

4.2.2 A influência da aterosclerose na doença arterial periférica

Sabe-se que a principal causa de DAP é a aterosclerose. A influência da aterosclerose no desenvolvimento da DAP estimulou esforços para estudar sua etiologia, resultando em várias hipóteses para a aterogênese nesta condição clínica. A fisiopatologia da aterogênese está relacionada a 3 componentes essenciais: ambiente biológico, fatores hemodinâmicos e fatores genéticos⁴⁵

A exposição aos fatores de risco facilita o acúmulo de lipídios em grandes e médias artérias iniciado por alterações no endotélio. A disfunção endotelial acelera o acúmulo de lipoproteínas plasmáticas, especialmente de LDL, na parede íntima dos vasos, onde sofre oxidação por radicais livres. O LDL oxidado aumenta a expressão de moléculas de adesão de células vasculares, na superfície das células endoteliais, especialmente as do tipo 1 e P – selectina. Estas moléculas ligam-se aos monócitos circulantes facilitando a

sua migração para o espaço subintimal e também estimulam a liberação de quimiocinas, como a proteína quimioatraente de monócitos-1, envolvida no recrutamento de monócitos para a camada íntima. Depois de penetrar na íntima, os monócitos se diferenciam em macrófagos, que internalizam o LDL oxidado e se transformam em células espumosas. Citocinas pró inflamatórias, como o fator de necrose tumoral – alfa e interleucina -1b, liberadas de macrófagos, aumentam a expressão de receptores de LDL na superfície endotelial facilitando o seu acúmulo na parede dos vasos⁵¹ (Figura 2).



FONTE: Mascarenhas et al., 2014.

Figura 1 - Patogênese da aterosclerose.

Esse processo torna-se contínuo com maior acúmulo das células espumosas na parede arterial, formando um “core” de lípidos, e gerando ainda mais inflamação. O LDL oxidado leva a liberação de fatores de crescimento, que promovem a migração de células musculares lisas da túnica média para íntima, onde proliferam, convertendo-se em estria gordurosa e posteriormente em ateroma, contribuindo para o crescimento progressivo das lesões

ateroscleróticas⁵². Esse crescimento leva a estenose e oclusão gradual das artérias, resultando em isquemia dos tecidos perfundidos por elas⁵².

A angiogênese, fenômeno comum nas artérias dos membros inferiores, ocorre como adaptação fisiológica à redução do fluxo sanguíneo e se expressa pelo aumento do diâmetro e número das artérias colaterais. Apesar dessa adaptação, o sistema colateral não consegue acomodar aumento de fluxo sanguíneo principalmente com a maior atividade muscular e assim, muitos pacientes passam a desenvolver sintomas relacionados sobretudo ao esforço físico⁵³.

4.2.3 Sintomatologia, classificação e métodos diagnósticos

A apresentação clínica da DAP pode variar desde nenhum sintoma à claudicação intermitente, dor atípica nas pernas, úlceras isquêmicas ou gangrena⁵⁴. De acordo com a sintomatologia, os pacientes podem ser classificados em diversos estágios ou categorias sendo os sistemas de classificação de Fontaine e Rutherford os mais conhecidos (Quadro 4)⁵⁴⁻⁵⁶.

Quadro 4 - Classificação da DAP

Classificação da Doença arterial periférica	
Classificação de Fontaine	Classificação de Rutherford
Estágio I Assintomático	Categoria 0 Assintomático
Estágio II a) Claudicação intermitente limitante	Categoria 1 Claudicação leve
Estágio II b) Claudicação intermitente incapacitante	Categoria 2 Claudicação moderada
Estágio III Dor isquêmica em repouso	Categoria 3 Claudicação severa
Estágio IV Lesões tróficas	Categoria 4 Dor em repouso
	Categoria 5 Lesão trófica pequena
	Categoria 6 Necrose extensa

FONTE: SBAVC, 2016

A literatura evidencia que o exame físico direcionado possui boa precisão na identificação de pacientes com DAP⁵⁸. A palpação dos pulsos periféricos deve ser feita nas artérias femorais, tibial anterior e posterior e, pediosa⁵⁷ em todos os pacientes, sintomáticos ou não. A avaliação da integridade da pele, coloração, temperatura, presença de ulcerações, ausculta das arteriais femorais, e a presença de sopros ou qualquer anormalidade palpável no pulso são achados importantes no exame físico. Em pacientes sintomáticos a presença de pele fria ou de pelo menos um sopro e qualquer anormalidade palpável no pulso pode ser indicativo de DAP⁵⁸.

A DAP assintomática pode ser diagnosticada por meio da palpação dos pulsos ou recorrendo-se a exames simples, como o índice tornozelo-braquial. Este é um método não invasivo utilizado para triagem primária descrito por Winsor em 1950⁵⁹. O ITB é mensurado pela divisão da maior pressão sistólica do tornozelo pela pressão sistólica da arterial braquial direita ou esquerda. A aferição ocorre com o indivíduo em decúbito dorsal, com uso de esfigmomanômetro e um *Doppler* portátil⁵⁹. Segundo a Diretriz Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (2016), valores de 1,0 a 1,4 são considerados normais, entre 0,9-0,99 limítrofes e menores que 0,9, doença arterial obstrutiva. Valores de ITB acima de 1,4 são indicativos de incompressibilidade arterial devido à calcificação. Devido à alta prevalência da DAP assintomática em pacientes com alto risco de DAC, sugere-se que o ITB seja realizado rotineiramente em pacientes hospitalizados classificados como de alto risco⁵⁶.

A ultrassonografia por Doppler das artérias das extremidades é um método não invasivo de rastreamento e acompanhamento, bem como diagnóstico da DAP, que utiliza um transdutor portátil para direcionar uma onda sonora audível com frequência de 1 a 30 MHz para o vaso de interesse. Este método é eficaz em discriminar com precisão vasos obstruídos, estenóticos e normais. A USD de onda pulsada pode mostrar a velocidade exata do fluxo de cada segmento arterial e determina o grau de gravidade da estenose com base na análise da forma de onda espectral, mas sua acurácia depende da experiência do examinador⁶⁰.

A angioressonância e a angiotomografia possuem boa precisão no diagnóstico da DAP, sendo sua sensibilidade e especificidade superiores a 90%

quando comparado à angiografia, método considerado padrão ouro. Devido a este método ser mais invasivo que os demais, a angiografia não pode ser comumente aplicada como rotina, particularmente em pacientes sem indicação de intervenção cirúrgica ou endovascular⁶¹.

4.2.4 Tratamento e custos em saúde

Os objetivos primários do tratamento dos portadores de isquemia crítica dos membros inferiores são: melhora da dor, cicatrização de úlceras, prevenção da perda do membro, aumento da sobrevida e melhora da qualidade de vida. Um dos desfechos da isquemia crítica do membro é a alta taxa de amputação da perna e mortalidade do paciente, esta última podendo chegar a aproximadamente 30 %, com uma taxa de sobrevida de 5 anos inferior a 30%⁶².

Estudo de revisão sistemática com 12.779 pacientes com isquemia crítica de membros inferiores, seguidos por um período de seis meses a um ano, evidenciou redução nas taxas de mortalidade e amputação e aumento da sobrevida livre de amputação nos pacientes que realizaram angioplastia⁶³. A cirurgia de revascularização é também um método de tratamento efetivo e com redução de mortalidade a longo prazo. O estudo BASIL publicado em 2005, que comparou a revascularização arterial periférica convencional versus revascularização endovascular, confirmou que a angioplastia apresentou menores custos em até 12 meses de seguimento⁶⁴. Já a cirurgia convencional apresentou menor necessidade de reintervenções e menor risco de amputação ou morte em longo prazo⁶⁴.

Nos Estados Unidos a DAP custa ao sistema de saúde cerca de U\$ 10 a 20 bilhões anualmente⁴⁹. Isto pode estar relacionado ao aumento do número de pacientes diabéticos que tende a aumentar com o envelhecimento da população⁴⁹. Em pacientes com isquemia crítica do membro houve aumento do custo de tratamento de 63% entre os anos 2001- 2011⁴³.

Com o aumento do número de pacientes recebendo terapias dialíticas, estes indivíduos apresentam maior risco de mortalidade por todas as causas, principalmente cardiovascular^{65,66}. Pacientes com DRC em tratamento por

hemodiálise são particularmente expostos a eventos cardiovasculares devido ao acúmulo de fatores de risco⁶⁷. Estudos relatam que estes pacientes podem ter desfechos importantes como, AVC e IAM^{14,65}. A DAP tem alta prevalência em pacientes com DRC dialíticos diabéticos¹⁵. Na DRC estágio 5 estas lesões são mais frequentes e estão associadas a úlceras cutâneas isquêmicas ou gangrena¹⁵. Os pacientes que realizam tratamento dialítico e apresentam DAP tem pior prognóstico quando comparados com aqueles sem DAP¹⁵. Outro estudo relatou maior deterioração da função renal em pacientes com DRC diagnosticados com DAP durante a triagem de elegibilidade para transplante renal⁶⁸.

4.3 Doença arterial coronária em pacientes com DRC

Sabe-se que a DCV é a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com DRC. O risco de mortalidade aumenta progressivamente com o agravamento da DRC independente do controle dos fatores de risco como DM e HAS⁶⁹. Pacientes que apresentam taxa de filtração glomerular reduzida (30-60ml/min) têm risco aumentado para DAC⁷⁰.

A DAC contribui com 40% a 50% das mortes entre pacientes que recebem hemodiálise⁷⁰. Em uma coorte de pacientes em tratamento dialítico com ou sem angina, submetidos à angiografia coronária observou-se que 63% dos pacientes tinham DAC significativa (definida como estenose $\geq 75\%$ em umas das artérias coronárias principais¹⁰. Em pacientes que iriam iniciar o tratamento dialítico, foi encontrado na maioria dos casos DAC com estenose $\geq 50\%$ ¹⁰.

A prevalência da DAC em pacientes com DRC é muito superior à observada na população geral, variando entre 30% e 90% na dependência do estágio da doença renal, da idade, HAS, DM e do grau de estenose utilizado para definir a doença, 50% ou 70%, para citar as variáveis mais importantes⁶⁹. Fatores não tradicionais tais como, anormalidade do metabolismo mineral, anemia, inflamação e estresse oxidativo, bem como fatores relacionados à terapia por hemodiálise (tipo, frequência da hemodiálise e composição do dialisante) estão associadas à progressão da DAC⁷¹.

Na coorte KiHeart a prevalência da DAC (estenose $\geq 70\%$) nos 1439 pacientes selecionados para angiografia de acordo com critérios clínicos e de estudos não invasivos, foi 56%. Cerca de 30% de todas as mortes de pacientes em hemodiálise são atribuídas à DAC. Idade, sexo masculino, raça branca, tabagismo, dislipidemia, diabetes e aterosclerose extra-cardíaca foram associados com DAC na coorte KiHeart.

O aumento da calcificação vascular está relacionado à diminuição da taxa de filtração glomerular e à mortalidade em DRC estágio 5⁷¹. Pacientes com DRC são propensos a ter IAM e exibem maior taxa de mortalidade pós IAM⁷¹. Um estudo identificou que a taxa de sobrevivência de pacientes com DRC em hemodiálise após IAM foi de um ano em 40% dos pacientes e 2 anos para 72%. O risco de morte súbita e insuficiência cardíaca (IC) aumentam à medida que a doença renal progride⁷². Outra pesquisa demonstrou que pacientes com DRC podem desenvolver placas de ateroma mais acentuadas e com maior grau de calcificação quando comparados com indivíduos normais⁷³.

Por se tratar de uma inflamação crônica com produção aumentada de radicais livres, as placas ateroscleróticas em pacientes na DRC são caracterizadas pelo acúmulo e ativação de macrófagos. À medida que a função renal se deteriora os níveis plasmáticos de citocinas pro-inflamatórias e marcadores inflamatórios aumentam⁷⁴. Estas alterações provavelmente aumentam a vulnerabilidade das placas favorecendo a ocorrência de eventos.

Vários estudos evidenciaram produtos metabólicos específicos da uremia que influenciam a progressão acelerada da aterosclerose na DRC como o cianato, a dimetilarginina assimétrica e o P-cresilfato^{75,76}. Estes fatores estão associados à disfunção endotelial, geração de oxidantes e consequentemente maior chance de eventos cardiovasculares^{75,76}.

O escore de cálcio da artéria coronária é um preditor independente de eventos cardiovasculares para DRC e sua elevação está associada à alta mortalidade⁷⁷. Existem evidências que sugerem que o aumento da concentração de cálcio nos tecidos acelera a resposta inflamatória nas placas ateroscleróticas^{78,79}. O processo de calcificação coronária pode ser, no entanto, revertido por um transplante renal bem sucedido⁷⁹.

Outro aspecto importante da DAC na DRC é a baixa correlação entre

sintomas e a doença. Um estudo retrospectivo com candidatos a transplante renal sem sintomas sugestivos de DAC mostrou que cerca de 30% deles apresentavam alteração isquêmica em testes provocativos, enquanto a coronariografia encontrou DAC obstrutiva em 54% dos pacientes⁸⁰.

4.3.1 Avaliação cardiovascular em pacientes com DRC e possível doença arterial coronariana

A angiografia coronária é o exame padrão ouro para o diagnóstico da DAC. Entretanto, por ser um teste invasivo, dispendioso e não livre de complicações, deve ser reservado para aqueles pacientes com alto risco de DAC, ou aqueles que se beneficiariam da revascularização miocárdica⁸¹.

A DAC é prevalente em pacientes com DRC, mas o seu significado prognóstico é controverso. Apesar disto, existe uma tendência geral de realizar o rastreamento rotineiro da DAC em pacientes assintomáticos usando testes não invasivos e/ou cinecoronariografia e indicando intervenção nos casos com lesões coronárias importantes. Esta é, de fato, a rotina estabelecida em muitos serviços, inclusive no nosso, sobretudo em pacientes candidatos a transplante. Esta conduta é, no entanto, baseada em consenso, uma vez que não existem dados prospectivos que a justifique na população de indivíduos com DRC. Em contrapartida, na população geral, as diretrizes de uso corrente não recomendam avaliação de doença coronária aprofundada em indivíduos assintomáticos com boa capacidade funcional candidatos a cirurgias não cardíacas de médio ou grande porte, como é o caso do transplante renal¹⁰. Por outro lado, a diretriz da NKF/KDOQI⁸², concebida para indivíduos com DRC, avalia que pacientes diabéticos e/ou com DAC, mesmo assintomáticos, devem ser submetidos rotineiramente a testes não invasivos para isquemia, sobretudo se são candidatos a transplante.

A DAC em pacientes com DRC, além de ser oligossintomática, apresenta outras características próprias. Assim, os testes não invasivos de uso corrente utilizados para detectar isquemia (cintilografia, ecocardiograma de estresse, teste ergométrico) apresentam precisão reduzida na DRC em comparação com a população geral, com uma sensibilidade de 34% a 58% e

especificidade 67% a 80%⁸². O desempenho dos testes não invasivos parece ser particularmente inadequado em pacientes diabéticos. Em 110 pacientes da coorte KiHeart selecionados para teste invasivo por serem de alto risco clínico, observamos que a angiografia coronária foi o melhor preditor de eventos em comparação com a cintilografia miocárdica e com o ecocardiograma com estresse farmacológico.

Dados do estudo *Ischemia-CKD* sugerem que uma estratégia de definição de risco baseada no uso de testes não invasivos é ineficaz em pacientes com DRC⁸³. Este estudo incluiu 777 pacientes com isquemia miocárdica moderada ou grave aleatorizados para uma estratégia invasiva, que incluiu revascularização miocárdica, quando indicada, ou tratamento clínico. No final de 2,3 anos de seguimento nenhuma diferença foi observada no desfecho primário (morte e IAM). Este estudo, no entanto, incluiu, sobretudo, pacientes idosos nos quais tanto a investigação como a intervenção coronária têm pouco ou nenhum impacto no prognóstico⁸⁴.

O transplante renal é o tratamento de escolha para paciente com DRC em estágio 5 e se associa com menor mortalidade e melhora da qualidade de vida⁸⁵. Entretanto, estes resultados vêm sendo, em parte, frustrados diante da elevada incidência de eventos cardiovasculares em indivíduos submetidos a transplante renal. Dados demonstram que os eventos cardiovasculares correspondem a 30 a 50% dos óbitos após transplante renal, sendo uma das principais causas de morte pós-transplante^{85,86}. Dentre a mortalidade perioperatória 50 % dos casos estão correlacionados a DAC^{85,86}. A existência de DCV pré-transplante constitui um importante fator de risco para o aparecimento de DCV no pós-transplante. Por estas razões, torna-se importante a detecção precoce da DCV bem como de seus fatores de riscos nos portadores de DRC estágio 5, anteriormente à sua inclusão na lista de espera para o transplante renal⁸⁷.

Em termos de risco cardiovascular, é importante salientar que nos pacientes com DRC estágio 5, em especial aqueles que são candidatos a transplante, prevalece o direcionamento clínico para que sejam submetidos a testes não invasivos e, se necessário, a angiografia coronária desde que apresentem sintomas ou alta taxa de fatores de risco para DAC⁸⁵.

Pacientes candidatos ao transplante com anatomia coronária de alto risco devem ser considerados para revascularização do miocárdio. O tipo de revascularização a ser indicada deve levar em consideração a taxa de reestenose e trombose observadas com o tratamento percutâneo e a maior frequência de mortalidade associadas à cirurgia⁸⁸.

Portanto, em termos práticos, estes resultados sugerem que, mesmo em pacientes assintomáticos, temos que recorrer a estudos invasivos para diagnosticar e planejar o tratamento da DAC nos indivíduos com múltiplos fatores de risco clínico. Isto significa indicar um grande número de testes não invasivos e invasivos de alto custo e que consomem tempo em um número expressivo de pacientes que, dado a patologia de base, são mais vulneráveis a complicações. Por estes motivos, impõe-se a busca de alternativas que visem reduzir o custo, o tempo e os riscos associados ao rastreamento da DAC nesta população de alto risco cardiovascular. Neste sentido, a detecção de DAP , pelo exame físico direcionado , ou mesmo, por exame de USD, poderia ser uma importante ferramenta para auxiliar na melhor seleção dos pacientes na qual a investigação de DAC poderia ser mais aprofundada.

5. MÉTODOS

5.1 Delineamento de estudo

Estudo unicêntrico, prospectivo e observacional em pacientes portadores de DRC estágio 5 em tratamento por hemodiálise, candidatos a transplante renal.

5.2 Local do estudo

O Instituto do Coração é um hospital público universitário, e faz parte do complexo do Hospital das Clínicas da FMUSP. É especializado em cardiologia, pneumologia e cirurgias cardíaca e torácica, prestando assistência a casos de alta complexidade⁸⁹.

Os pacientes deste estudo foram avaliados no ambulatório da Unidade Clínica de Hipertensão. A realização da angiografia coronária foi realizada pelo serviço da Unidade de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. A USD arterial dos membros inferiores foi realizada pelo serviço de ultrassonografia da Unidade Transversal de Radiologia e a cintilografia de perfusão miocárdica pelo serviço de Medicina Nuclear. Todos os procedimentos foram realizados por meio de métodos de rotina certificados pelo hospital.

5.3 Aspectos éticos

Em respeito à resolução CNS 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde, este projeto foi submetido à análise do Comitê de Ética para Análise de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, sob o processo número CAAE: 222619147. 70000.0068 - Parecer: 3.496.403/2013.

5.4 Critérios de inclusão no estudo:

- Pacientes com DRC em hemodiálise com idade igual ou superior a 18

anos.

- Pacientes com registro de prontuário eletrônico (Si3 do Incor).

5.4 Critérios de exclusão no estudo:

- Indivíduos amputados ou com revascularização prévia dos membros inferiores
- Pacientes com dados incompletos.

5.5 População do estudo

Entre janeiro de 2015 a março de 2021, foram considerados para inclusão 250 pacientes que foram avaliados no ambulatório especializado em DRC. Destes, foram excluídos 49 devido a dados incompletos (ou outros motivos), deixando 201 indivíduos para serem finalmente incluídos. Todos realizaram avaliação dos pulsos periféricos pela palpação e pela USD, 186 foram investigados pela cintilografia miocárdica e 157 realizaram cinecoronariografia coronária de acordo com o protocolo em uso no nosso serviço.

5.6 Seguimento

Os pacientes foram acompanhados prospectivamente por um período de 6 anos e foram avaliados no início do estudo, na visita 1 (3 meses após a inclusão), visita 2 (após 12 meses da inclusão) e posteriormente, anualmente, até o fim do seguimento (72 meses). Todos os indivíduos estavam sendo tratados por hemodiálise, realizada 3 vezes por semana, durante 4 horas, utilizando solução de diálise com bicarbonato e foram acompanhados desde a inclusão até a morte, transplante renal ou data da conclusão do estudo. Todos foram submetidos a uma avaliação clínica e laboratorial abrangentes, com ênfase nos aspectos cardiovasculares.

5.6.1 Recrutamento e início do estudo.

No recrutamento, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram obtidos dados clínicos de todos os pacientes aceitos para o estudo, como idade, sexo e antecedentes pessoais. Foram feitas medidas de peso, altura, índice de massa corporal (IMC), frequência cardíaca, pressão arterial além da coleta de amostras de sangue em jejum de 12 horas para análise de bioquímica e hemograma.

Foi realizado exame físico completo, incluindo a palpação dos pulsos pediosos e tibiais posteriores em ambos os membros despidos, com o paciente em decúbito dorsal. O pulso tibial posterior foi palpado posteriormente ao maléolo medial, já o pulso pedioso foi palpado lateralmente ao tendão do extensor longo do hálux, no prolongamento do pulso tibial anterior. A avaliação foi realizada por dois pesquisadores e, considerou-se como ausente quando um dos dois pulsos em pelo menos um membro, não foi percebido à palpação.

Além disso, foi realizada uma avaliação cardiovascular abrangente, obedecendo a um protocolo pré-especificado, que incluiu eletrocardiograma em repouso de 12 derivações, ultrassonografia com Doppler arterial dos membros inferiores, ecocardiograma transtorácico e cintilografia de perfusão miocárdica sob estresse farmacológico (dipiridamol ou adenosina), independentemente dos sintomas.

Os pacientes foram tratados com estatina, ácido acetil-salicílico, e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), independentemente dos sintomas ou resultados da avaliação, de acordo com as orientações atuais para a prevenção secundária.

5.6.2 Visita 1

Na visita 1, após 3 meses de seguimento, foram feitas novamente medidas de peso, altura, índice de massa corporal, frequência cardíaca e pressão arterial. Foram analisados os resultados dos exames laboratoriais, da USD dos membros inferiores e de outros testes.

Pacientes com cintilografia miocárdica alterada, indivíduos com angina e

aqueles com alto risco clínico para DAC (diabéticos e com evidência de doença aterosclerótica cardíaca ou extra-cardíaca) foram considerados elegíveis para estudo invasivo, de acordo com o protocolo utilizado no nosso serviço.

5.6.2 Visita 2 e seguimento

A partir da visita 2, os pacientes foram avaliados anualmente até a data da conclusão do estudo. Durante as consultas de acompanhamento foram monitoradas peso, altura, índice de massa corporal, frequência cardíaca, pressão arterial além da coleta de amostras de sangue em jejum de 12 horas para análise de bioquímica e hemograma.

Todos os indivíduos foram vistos por dois pesquisadores no ambulatório da Unidade de Hipertensão do InCor e avaliados para DAC por um terceiro pesquisador da Unidade de Coronariopatia Crônica do InCor.

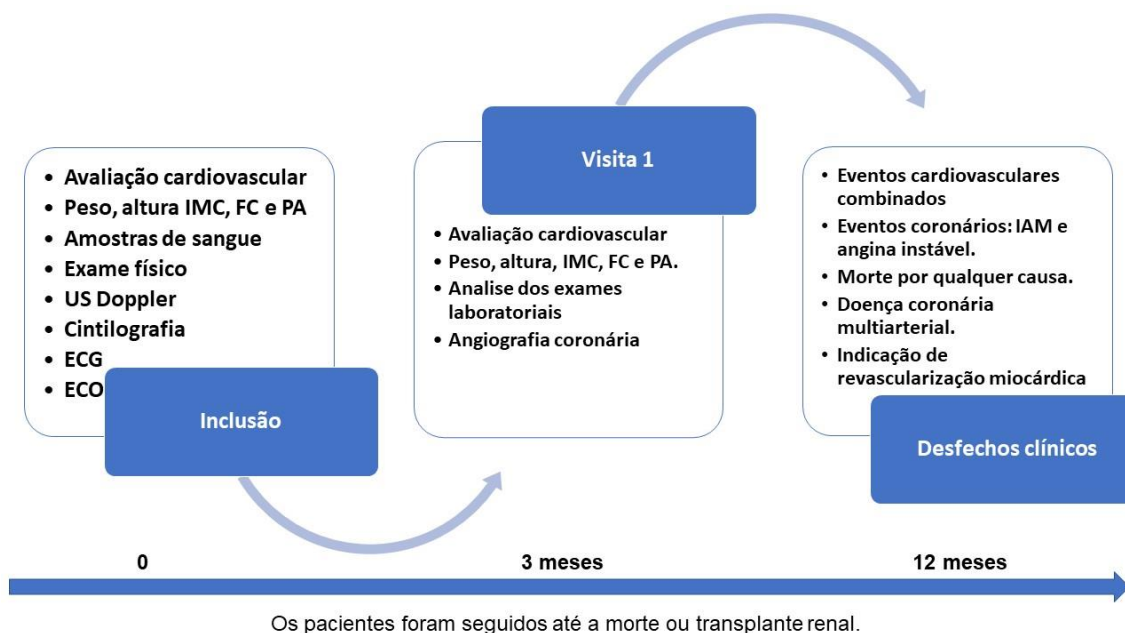
5.7 Desfechos clínicos

Para este estudo foram selecionados os seguintes desfechos:

- Eventos cardiovasculares combinados: infarto do miocárdio, angina instável, morte súbita, acidente vascular cerebral, síndromes vasculares periféricas agudas, insuficiência cardíaca.
- Eventos coronários: infarto do miocárdio e angina instável.
- Morte por qualquer causa.
- Doença coronária multiarterial

Os desfechos foram analisados durante as visitas clínicas, por telefone ou por correio eletrônico.

A figura 3 resume o processo de inclusão e seguimento dos pacientes no protocolo.



IMC: Índice de massa corporal; FC: Frequência cardíaca; PA: Pressão arterial; US: Ultrassonografia; ECG: Eletrocardiograma; ECO: Ecocardiograma; IAM: Infarto agudo do miocárdio.

Figura 2 - Síntese do processo de inclusão e seguimento do estudo.

5.7 Definição das variáveis

5.7.1 Dados demográficos

Dados demográficos foram coletados por meio de uma entrevista estruturada. O sexo foi analisado como variável dicotômica (homem e mulher). A idade foi medida em anos e calculada como a diferença entre a data da coleta e a data do nascimento do entrevistado. A raça autorreferida foi classificada em brancos, negros, pardos, amarelos e outras raças.

5.7.2 Dados antropométricos

Para aferição do peso, em quilogramas, utilizou-se balança digital calibrada, do tipo plataforma (Tanita®, modelo lisa e sem rodapé, capacidade máxima 150 quilogramas, precisão de 100 gramas). Foi considerada a estatura

referida pelo indivíduo durante a consulta. Quando necessário foi feita a aferição utilizando o estadiômetro da própria balança. O Cálculo do IMC foi realizado de acordo com a fórmula de Quetelet: $IMC = [Peso (Kg)] / [(Altura (m^2))]$.

5.7.3 Dados Clínicos

O exame de Angiografia foi realizado através do aparelho H5000 (Philips Medical Systems, Eindhoven, Holanda). Obtinha-se inicialmente acesso arterial, por punção femoral e introdutor seis French. Posteriormente realizava-se o cateterismo seletivo de cada uma das artérias coronárias conforme a Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia e da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista Sobre Intervenção Coronária Percutânea¹⁸. O procedimento foi executado em parceria com o Serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista do InCor. DAC foi definida arbitrariamente como estenose luminal $\geq 70\%$ em uma ou mais artérias epicárdicas ou estreitamento de pelo menos 50% da artéria coronária esquerda principal por estimativa visual de 2 especialistas independentes¹⁸. DAC foi definida arbitrariamente como estenose luminal $\geq 70\%$ em uma ou mais artérias epicárdicas ou estreitamento de pelo menos 50% da artéria coronária esquerda principal por estimativa visual de 2 especialistas independentes¹⁸.

A DAP foi definida como ausência de pulso em pelo menos uma das principais artérias distais dos membros inferiores (artérias tibiais anterior e posterior) ou por estenose $> 50\%$ pelo ultrassom Doppler²⁰.

A ultrassonografia com Doppler arterial dos membros inferiores foi escolhida por ser o método diagnóstico não invasivo de uso corrente no rastreamento da DAP isquêmica, sendo eficaz em discriminar com precisão vasos obstruídos, estenóticos e normais. Foi utilizado o aparelho GE Logic 9 (GE Medical Systems; Milwaukee, Wis) equipado com transdutor linear multifrequencial de 5 a 12 MHz. O procedimento foi executado em parceria com o serviço de ultrassonografia da Unidade Transversal de Radiologia do InCor.

HAS foi definida de acordo com a classificação da Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH) como elevação persistente da pressão arterial pressão

arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg (média de três medidas com intervalo de cinco minutos utilizando esfigmomanômetro padrão). Foi utilizado o método oscilométrico com aparelho automático. As medidas foram feitas em posição sentada, após repouso de 10 minutos. Todos os participantes foram orientados a realizar o esvaziamento da bexiga, não ter consumido nenhum alimento e não ter ingerido bebida alcoólica por pelo menos 30 minutos que antecederam as medidas⁹⁰.

Dislipidemia foi definida como alteração nos valores de: colesterol total > <190 mg/dL, LDL-colesterol > 100 mg/dL, HDL-colesterol < 40 mg/dL, triglicerídeos > 150 mg/dL¹².

Foram considerados indivíduos com DM aqueles que autorreferiram durante a consulta de triagem e/ ou possuíam valor de glicemia de jejum \geq 126 MG/dl e/ou uso de medicamentos (hipoglicemiante oral e/ou insulina), conforme critério estabelecido pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBC)¹².

Considerou-se tabagista todo indivíduo que se declarou fumante no passado e que é fumante no presente, independentemente da quantidade de cigarros.

A cintilografia tomográfica de perfusão do miocárdio com ^{99m} TC-MIBI, sincronizada com eletrocardiograma (Gated SPECT), associada à injeção de adenosina ou dipiridamol, foi realizada em duas etapas, utilizando protocolo de 1 dia que consiste na obtenção de imagens representativas das fases de estímulo farmacológico (primeira etapa) e em repouso (segunda etapa)⁹¹. O estresse foi induzido por dipiridamol (0,5 mg/kg IV). Defeitos de perfusão fixos foram interpretados como evidência de fibrose; hipoperfusão transitória foi interpretada como isquemia. Este procedimento foi realizado em parceria com o Núcleo de Medicina Nuclear do InCor utilizando uma câmara Millennium VG (GE Medical Systems, Milwaukee, EUA).

Ecocardiogramas foram realizados de acordo com diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Os dados obtidos foram utilizados para determinar o grau de hipertrofia cardíaca. O valor da massa do ventrículo esquerdo (MVE) foi utilizado para obtenção do índice de massa ventricular esquerda (IMVE) dividindo-se os valores da MVE pela superfície corporal (SC).

A hipertrofia ventricular esquerda (HVE) foi definida como IMVE > 115 g/m² (sexo masculino) e > 95 g/m² (sexo feminino)⁹².

5.7.4 Dados laboratoriais

Hemograma e dosagem sérica de colesterol total e frações, triglicérides, creatinina e glicemia foram obtidos após jejum de 12 horas. As dosagens de colesterol e frações e glicose foram feitas pelos métodos colorimétrico-enzimático e enzimático da glicose oxidase.

5.8 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com o software R 4.0.5 (R Core Team, 2021). Foi adotado um nível de significância de 5%.

As estatísticas descritivas para variáveis quantitativas são dadas por médias e desvios padrões (média ± desvio-padrão) para os dados com distribuição normal e mediana [intervalo interquartil] para os demais. Para as variáveis qualitativas foram consideradas as frequências absoluto-relativas e a razão de chances. As comparações dos dados quantitativos pelo teste do t (quando adequados) ou teste de Mann-Whitney. A distribuição normal dos valores foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para os dados qualitativos foi utilizado o teste qui-quadrado.

Para o método palpatório e USD dos membros inferiores, foram consideradas medidas de desempenho como acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo com os respectivos intervalos de confiança de 95%. Para avaliação do desempenho de ambos os métodos foi considerado valor acima de 70%.

A correlação das variáveis foi realizada com teste de correlação de Pearson. Análises de regressão multivariada foram usadas para estabelecer associações das variáveis.

Análise de sobrevida livre de eventos coronários e morte por qualquer causa foram realizadas pelo método de Kaplan-Meier sendo as curvas comparadas pelo Log-rank. O modelo de Cox foi utilizado para avaliar as

variáveis independentemente associadas com os desfechos. Foi considerado valor de $p < 0.05$ será considerado estatisticamente significativo.

6. RESULTADOS

Dentre os 201 pacientes com DRC avaliados para a presença de DAP, 31% apresentaram ausência de pulsos periféricos à palpação e 43 % estenose maior ou igual a 50% diagnosticada pela USD. Dentre os 187 pacientes submetidos à angiografia coronária, 53% apresentaram DAC significativa.

As características clínicas e laboratoriais dos 201 pacientes com DRC estágio 5, investigados para o diagnóstico de DAP, tanto pelo palpação dos pulsos quanto pela USD, são mostradas na Tabela 1. A idade média foi de $55,2 \pm 11$ anos, 58,7% eram homens, sendo a maioria da raça branca (74,6%). Os pacientes estavam em hemodiálise por $40,2 \pm 45$ meses. A maioria dos indivíduos tinha pelo menos um fator de risco cardiovascular clássico, incluindo, tabagismo (52,2%), DM (56,7%), HAS (57,7%), e média de IMC ($27,1 \pm 5$ kg/m²) compatível com sobrepeso. Outras DCV foram observadas nesta população: AVC (9,5%), IAM (14,4%), ICC (10,9%) (Tabela 1).

A DAP diagnosticada tanto pela ausência de pulsos periféricos à palpação quanto pela ultrassonografia com Doppler esteve associada ($p < 0.05$) a DM (USD 83,7% vs. 36,5% ; palpação: 83,9% vs. 44,6%) e tempo de hemodiálise (USD $28,6 \pm 26$ vs. 49 ± 54 meses; palpação: $28,6 \pm 26$ vs. $45,4 \pm 51$ meses). A idade ($58,9 \pm 10$ vs. $52,5 \pm 12$ anos), sexo masculino (67,4% vs. 52,2%) e valores de HDL ($44,8 \pm 17$ vs. $48,6 \pm 14$ mg/dl) apresentaram correlações significativas ($p < 0.05$) somente com DAP diagnosticada pela USD (Tabela 1).

As diferenças das características dos pacientes conforme a presença ou não de DAC significativa são apresentadas na Tabela 2. A DAC esteve relacionada ao sexo masculino (72,9% vs. 52,0%), DM (73,8% vs. 56,0%), IAM (24,3% vs. 4,0%), IMVE ($114,4 \pm 28,5$ vs. $135,3 \pm 49$ g/m²), PPVE ($10,5 \pm 1,4$ vs. $11,1 \pm 1,5$ mm), tempo de hemodiálise ($23,4 \pm 22$ vs. $39,1 \pm 36$ meses) e HDL ($45,2 \pm 17$ vs. $50,4 \pm 14$). Portanto, com exceção da idade avançada, IAM e IMVE, DAP e DAC compartilham todos os outros fatores de riscos (Tabela 2).

Tabela 1 - Características clínicas dos 201 pacientes com DRC estágio 5 de acordo com o diagnóstico de DAP, diagnosticada pela palpação e pela ultrassonografia com Doppler

Variável	Ultrassonografia com Doppler		p	Palpação do pulso periférico		p	Total N=201
	Artérias com obstrução ≥ 50% N=86	Artérias normais ou obstrução <50% N=115		Ausente N=62	Presente N=139		
Idade	58,9±10,2	52,5±12,1	< 0,001	57,1±10,9	54,4±12,1	0,148 ^a	55,2±11,8
Homens	58(67,4%)	60(52,2%)	0,031	40(64,5%)	78(56,1%)	0,282	118(58,7%)
Raça Branca	60(69,8%)	90(78,3%)	0,192	43(69,4%)	107(77,0%)	0,293	150(74,6%)
IMC Kg/m ^{2*}	27,1±4,7	27,2±5,7	0,809 ^a	27,7±4,8	26,9±5,5	0,310	27,1±5,3
Dislipidemia	31(36,9%)	34(29,6%)	0,288	22(35,4%)	43(31%)	0,515	65(32,3%)
Tabagismo	57(49,6%)	57(49,6%)	0,395	35(56,5%)	70(50,4%)	0,448	105(52,2%)
Diabetes	72(83,7%)	42(36,5%)	< 0,001	52(83,9%)	62(44,6%)	< 0,001	114(56,7%)
Hipertensão	47(54,7%)	69(60,0%)	0,473	34(54,8%)	82(59,0%)	0,644	116(57,7%)
AVC [§]	9(10,5%)	10(8,7%)	0,808	9(14,5%)	10(7,2%)	0,120	19(9,5%)
IAM [¶]	9(10,5%)	20(17,4%)	0,224	10(16,1%)	19(13,7%)	0,667	29(14,4%)
ICC [¶]	6(7%)	16(13,9%)	0,170	4(6,5%)	18(12,9%)	0,224	22(10,9%)
IMVE [¶]	113,4±28,5	126,7±45,1	0,079 ^a	114,8±27,3	123,9±43,6	0,094	121,0±39,4
PPVE [¶]	10,6±1,5	10,7±1,6	0,813 ^a	10,8±1,5	10,6±1,6	0,512 ^a	10,7±1,6
DDVE [¶]	49,4±6,5	49,6±6,2	0,697 ^a	49,3±6,5	49,5±6,3	0,840 ^a	49,5±6,3
FEVE [¶]	0,6±0,1	0,6±0,1	0,563 ^a	0,6±0,1	0,6±0,1	0,233 ^a	0,6±0,1
Hemodiálise [∞]	28,6±26,7	49±54,3	0,005^a	28,6±26,3	45,4±51,3	0,038^a	40,2±45,6
Hemodiálise [∞]	18[13; 31,8]	28[14; 60]	0,005^a	18[13; 30,8]	26[14; 57]	0,038^a	23[14; 52,5]
Creatina	8,1±3,3	8,6±2,7	0,265	8,1±3,3	8,4±2,8	0,524	8,4±3,0
Colesterol	165,5±47,6	161,3±47,7	0,561 ^a	158,1±49,4	165,3±46,8	0,200 ^a	163,1±47,6
LDL [¶]	85,7±38,2	85,5±38,9	0,992 ^a	82,6±39,9	86,9±37,9	0,320 ^a	85,6±38,5
HDL [¶]	44,8±17,7	48,6±14,4	0,017^a	45,8±18,5	47,6±14,8	0,148 ^a	47,0±16,0
Triglicerídeos	173,7±128,1	154,9±87,9	0,642 ^a	156±98,7	165,8±110,5	0,693 ^a	162,8±106,8

NOTA: ^a teste não paramétrico de Mann - Whitney - *Índice de massa corporal - [§] Acidente vascular cerebral - [¶] Insuficiência cardíaca Congestiva - [∞] Índice de massa do ventrículo esquerdo. ^ö Espessura da parede posterior - [∞] Meses - [¶] Low density lipoprotein - [¶] high density lipoprotein.

Tabela 2 - Características clínicas dos 167 pacientes com DRC estágio 5 de acordo com diagnóstico de DAC pela angiografia coronária

Variável	DAC		p
	Coronárias com estenose \geq 70% N=107	Coronárias normais ou estenose $<$ 70% N=50	
Idade	58,5 \pm 9,4	55,8 \pm 10,2	0,112
Homens	78(72,9%)	26(52,0%)	0,012
Raça Branca	84(78,5%)	33(66,0%)	0,116
IMC Kg/m ^{2*}	27,1 \pm 4,1	28,1 \pm 6,3	0,315
Dislipidemia	40(37,3%)	16(32,0%)	0,593
Tabagismo	65(60,7%)	25(50,0%)	0,228
Diabetes	79(73,8%)	28(56,0%)	0,029
Hipertensão	57(53,3%)	28(56,0%)	0,864
AVC [§]	13(12,1%)	5(10,0%)	0,793
IAM [¶]	26(24,3%)	2(4,0%)	<0,001
ICC [¶]	10(9,3%)	6(12,0%)	0,584
IMVE [¶]	114,4 \pm 28,5	135,3 \pm 49,7	0,002^a
PPVE [¶]	10,5 \pm 1,4	11,1 \pm 1,5	0,038
DDVE [¶]	49,5 \pm 6,1	50,6 \pm 6,2	0,243 ^a
FEVE [¶]	0,6 \pm 0,1	0,6 \pm 0,1	0,930 ^a
Hemodiálise [¶]	23,4 \pm 22,2	39,1 \pm 36,2	< 0,001^a
Hemodiálise [¶]	16[12; 27]	26[16; 52]	< 0,001^a
Creatina	8,2 \pm 3,1	8,5 \pm 2,9	0,474
Colesterol	163 \pm 45,8	168,5 \pm 51,0	0,521
LDL [¶]	84,0 \pm 36,9	91,0 \pm 37,9	0,291
HDL [¶]	45,2 \pm 17,3	50,4 \pm 14,7	0,017^a
Triglicerídeos	183,8 \pm 124,4	152,4 \pm 86,0	0,183 ^a

NOTA: ^a teste não paramétrico de Mann - Whitney - *Índice de massa corporal - § Acidente vascular cerebral - ¶Insuficiência cardíaca Congestiva - [¶] Índice de massa do ventrículo esquerdo. [¶] Espessura da parede posterior - [¶] Meses - [¶]Low density lipoprotein - [¶] high density lipoprotein.

Na tabela 3 são apresentadas associações entre a ausência de pulso periférico à palpação com os achados da ultrassonografia com Doppler. A proporção de indivíduos com pulso ausente à palpação entre aqueles que apresentaram artérias com obstrução \geq 50% na USD foi 64%. Houve associação significativa entre os achados da palpação e da USD, sendo que a chance de um indivíduo sem pulso periférico à palpação apresentar obstrução arterial pela USD foi igual a 27,37 (IC 95% 12,00 - 71,52).

Tabela 3 - Relação entre a ausência de pulso periférico à palpação com os achados da ultrassonografia com Doppler em 201 pacientes com DRC estágio 5

	Ultrassonografia com Doppler		odds ratio (95% IC)	p-valor
	Artérias normais ou obstrução <50%	Artérias com obstrução ≥ 50%		
	N=115 (100%)	N=86(100%)		
Palpação do pulso periférico				
Presente	108(93,9%)	31 (36,0%)	27,37	< 0,001
Ausente	7 (6,1%)	55 (64,0%)	(12,00; 71,52)	

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson

A Tabela 4 mostra a acurácia, sensibilidade, especificidade e valores preditivos da ausência de pulsos periféricos à palpação para detectar a presença de doença arterial periférica usando como referência a USD.

Tabela 4 - Desempenho da ausência de pulso periférico à palpação na detecção da doença arterial periférica utilizando como referência os resultados da ultrassonografia com Doppler em 201 pacientes com DRC estágio 5

Medida	Estimativa (95% IC)
Acurácia	0,81 (0,75, 0,86)
Sensibilidade	0,64 (0,53, 0,74)
Especificidade	0,94 (0,88, 0,98)
valor preditivo positivo	0,89 (0,78, 0,95)
valor preditivo negativo	0,78 (0,70, 0,84)

Os resultados indicam uma boa correlação entre os métodos sugerindo que palpação de pulsos pode ser usada com razoável grau de acurácia para detectar a DAP em pacientes com DRC avançada.

Na Tabela 5 são apresentadas as relações entre a DAP, diagnosticada quer pela ausência de pulso à palpação quanto pela USD, com a presença de

DAC. A proporção de indivíduos com pulso ausente que apresentaram DAC foi de 44,9%. A chance de um indivíduo sem pulso periférico à palpação de apresentar DAC foi 2,58 vezes a chance de um indivíduo com pulsos periféricos palpáveis (IC 95% 1,24 - 5,65, $p=0,014$). A DAC ocorreu em 59,9% dos pacientes com DAP diagnosticada pela ultrassonografia com Doppler ($p=0,003$). Verificou-se que indivíduos que apresentavam artérias com obstrução $\geq 50\%$ pelo Doppler tiveram chance de DAC igual a 2.89 vezes a chance de um indivíduo sem alteração na USD de apresentar a doença (IC 95% 1,45 - 5,93, $p=0,003$).

Tabela 5 - Relações entre a presença de DAP diagnosticada pela ausência de pulso periférico à palpação e pela ultrassonografia com Doppler com a presença de DAC em 167 pacientes com DRC estágio 5

	DAC		odds ratio (95% IC)	p- valor
	Coronárias normais ou estenose < 70%	Coronárias com estenose $\geq 70\%$		
	N=50 (100%) n (%)	N=107 (100%) n (%)		
Palpação do pulso periférico				
Presente	38 (76,0%)	59 (55,1%)	2,58 (1,24; 5,65)	0,014
Ausente	12 (34,0%)	48 (44,9%)		
Ultrassonografia com Doppler				
Artérias normais ou obstrução <50%	33 (66,0%)	43 (40,1%)	2.89 (1.45; 5,93)	0,003
Artérias com obstrução $\geq 50\%$	17 (34,4%)	64 (59,9 %)		

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson
DAC: doença arterial coronariana

Os dois métodos se correlacionaram positivamente com a ocorrência de DAC, sendo que a chance de indivíduos com DAP, por qualquer dos métodos, apresentar DAC foi entre duas e três vezes maior.

As Tabelas 6 e 7 mostram, respectivamente, a acurácia e outras medidas de desempenho dos métodos de diagnóstico da DAP com a

ocorrência da doença coronária.

Tabela 6 - Acurácia, sensibilidade, especificidade e valores preditivos do diagnóstico de DAP pela ausência de pulso periférico à palpação na detecção de DAC em 167 pacientes com DRC estágio 5

Medida	estimativa (95% IC)
Acurácia	0,55 (0,47, 0,63)
Sensibilidade	0,45 (0,35, 0,55)
Especificidade	0,76 (0,62, 0,87)
valor preditivo positivo	0,80 (0,68, 0,89)
valor preditivo negativo	0,30 (0,29, 0,50)

Tabela 7- Acurácia, sensibilidade, especificidade e valores preditivos do diagnóstico de DAP pela ultrassonografia com Doppler na detecção de DAC em 167 pacientes com DRC estágio 5.

Medida	estimativa (95% IC)
Acurácia	0,62 (0,54, 0,69)
Sensibilidade	0,60 (0,50, 0,69)
Especificidade	0,66 (0,51, 0,79)
valor preditivo positivo	0,79 (0,69, 0,87)
valor preditivo negativo	0,43 (0,32, 0,55)

Observa-se que os dois métodos apresentam baixa acurácia embora ambos tenham valores preditivos positivos superiores a 70%.

Por outro lado, os resultados da cintilografia de perfusão miocárdica, método de rastreamento de DAC utilizado no nosso serviço e em vários outros para indicar estudos invasivos da circulação coronária, não se correlacionaram com a presença da DAC avaliada pela cinecoronariografia: (odds-ratio= 1,71 - 95% IC= 0,87-3,45) (p= 0,212).

A Tabela 8 mostra a acurácia e outras medidas de desempenho da cintilografia miocárdica para a detecção de doença coronária nesta população.

Tabela 8 - Acurácia, sensibilidade, especificidade e valores preditivos da cintilografia miocárdica na detecção de DAC em pacientes com DRC estágio 5.

Medida	estimativa (95% IC)
Acurácia	0,55 (0,47, 0,64)
Sensibilidade	0,53 (0,43, 0,63)
Especificidade	0,60 (0,45, 0,74)
valor preditivo positivo	0,73 (0,62, 0,83)
valor preditivo negativo	0,38 (0,28, 0,50)

Em resumo, o método da palpação de pulsos periféricos é adequado para o diagnóstico da DAP nesta população quando comparado à ultrassonografia com Doppler. Os dois métodos permitiram identificar pacientes com maior probabilidade de apresentar DAC e, embora com uma acurácia relativamente baixa, revelaram-se mais úteis que a cintilografia no rastreamento da DAC. Quando presente, a DAP se associa com elevada prevalência de DAC, mas sua ausência não exclui a possibilidade da doença coronária.

As Figuras 4 e 5 mostram a associação entre o diagnóstico de DAP e a incidência de eventos cardiovasculares combinados em pacientes investigados, respectivamente, pela palpação de pulsos periféricos e pela ultrassonografia com Doppler.

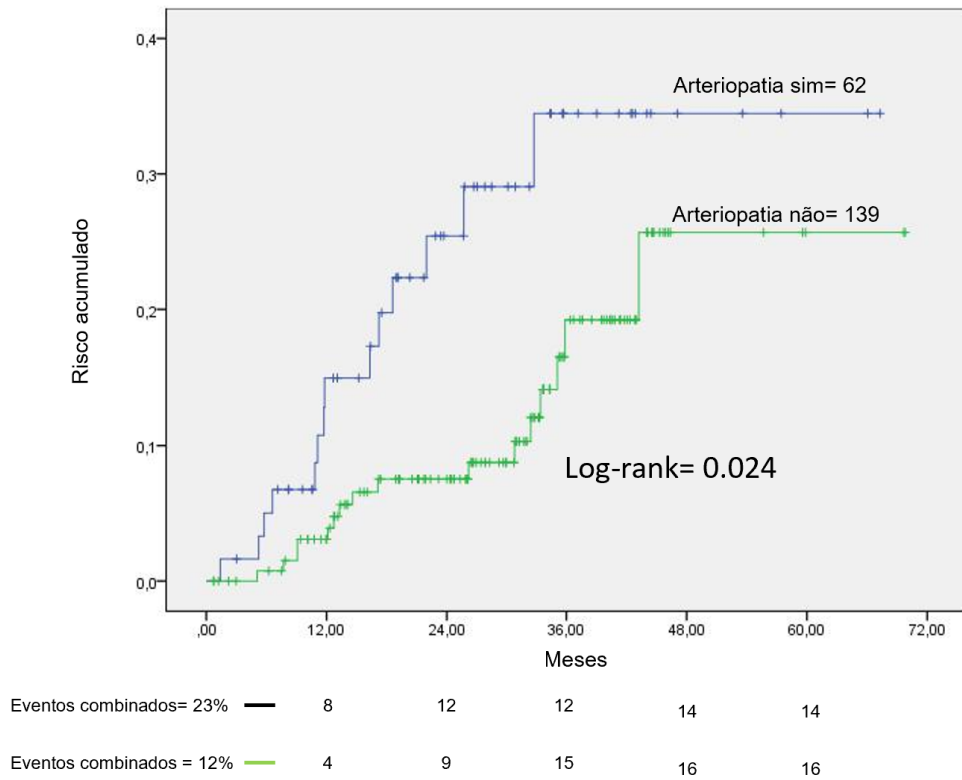
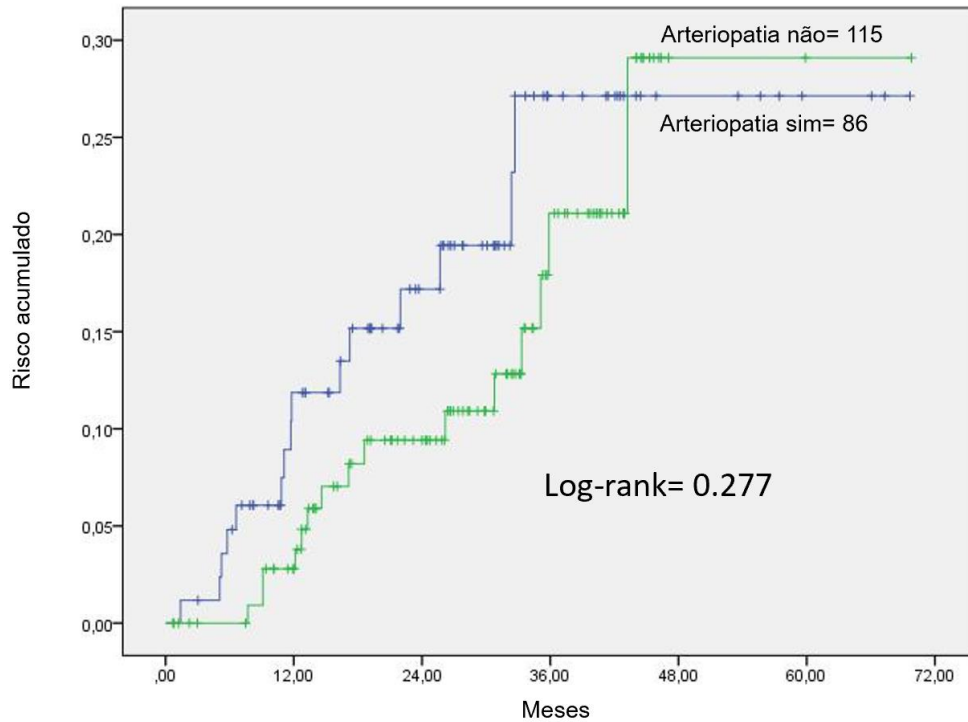


Figura 3 - Risco de eventos cardiovasculares combinados de acordo com a presença de arteriopatia diagnosticada pela ausência de pulsos periféricos à palpação.

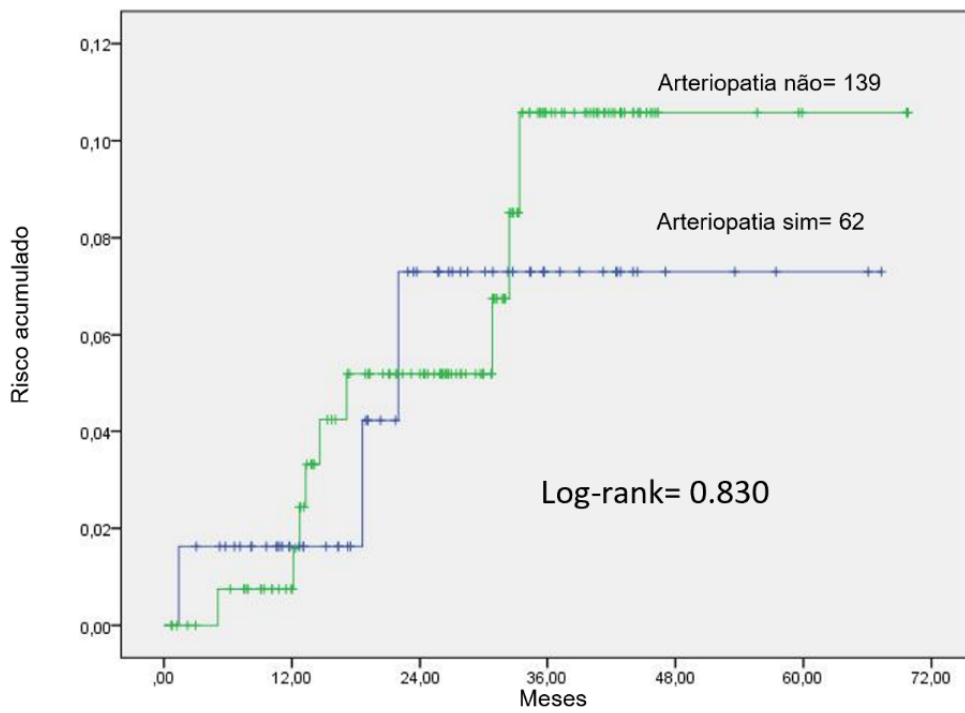


Eventos combinados = 17%	—	9	12	15	15	15
Eventos combinados = 13%	—	3	9	14	15	15

Figura 4 - Risco de eventos cardiovasculares combinados de acordo com o diagnóstico de arteriopatia pela ultrassonografia com Doppler.

O risco acumulado de eventos cardiovasculares foi significativamente maior em pacientes com DAP diagnosticados pela ausência de pulsos à palpação, mas não foi superior naqueles com diagnóstico de DAP pela ultrassonografia com Doppler. Os resultados sugerem que a palpação dos pulsos é mais eficiente na detecção de pacientes com maior risco de eventos.

As Figuras 6 e 7 mostram a relação entre o diagnóstico de DAP pela palpação e pela USD, e a incidência de eventos coronários.



Eventos combinados= 5%	—	1	3	3	3	3
Eventos combinados = 7%	—	1	6	9	9	9

Figura 5 - Risco de eventos coronários de acordo com o diagnóstico de arteriopatia pela ausência de pulsos periféricos pela palpação.

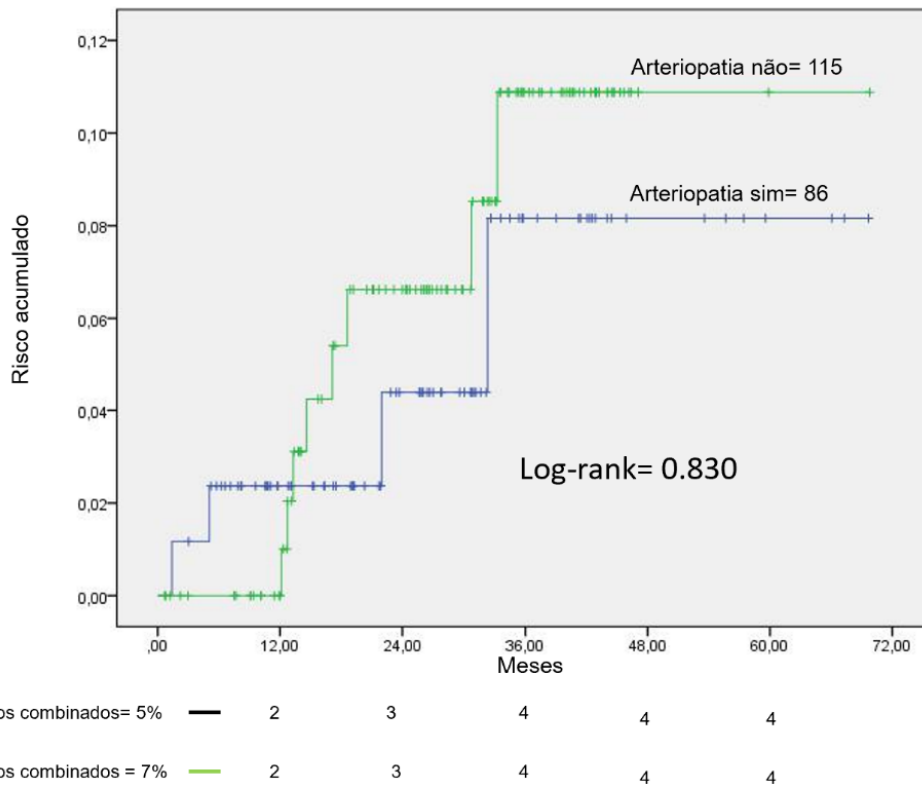
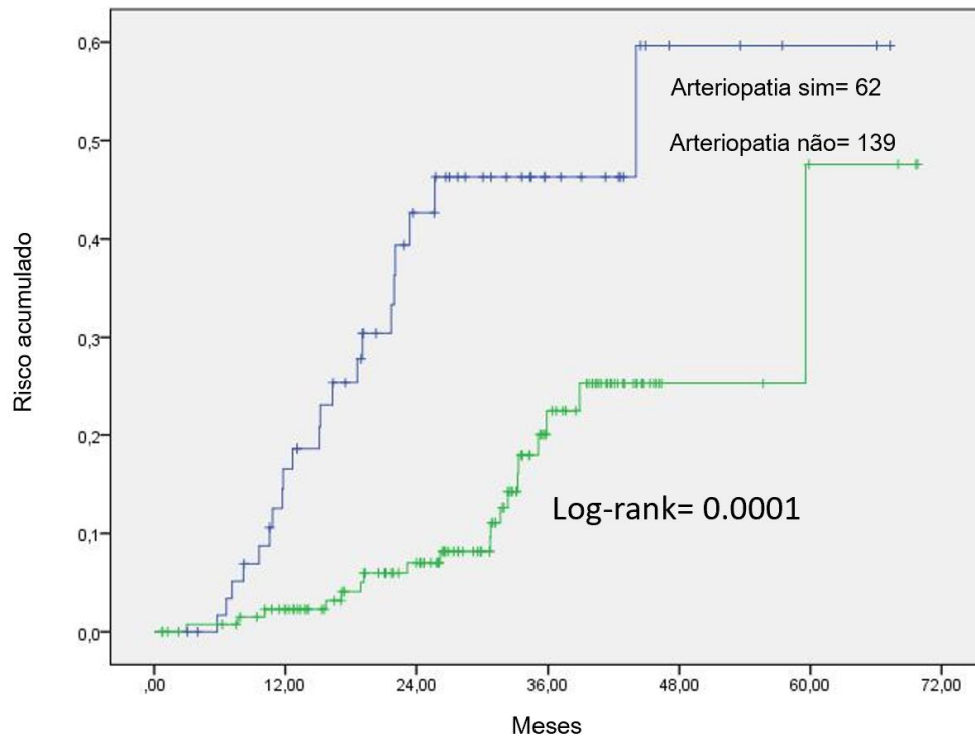


Figura 6 - Risco de eventos coronários de acordo com o diagnóstico de arteriopatia pela ultrassonografia com Doppler.

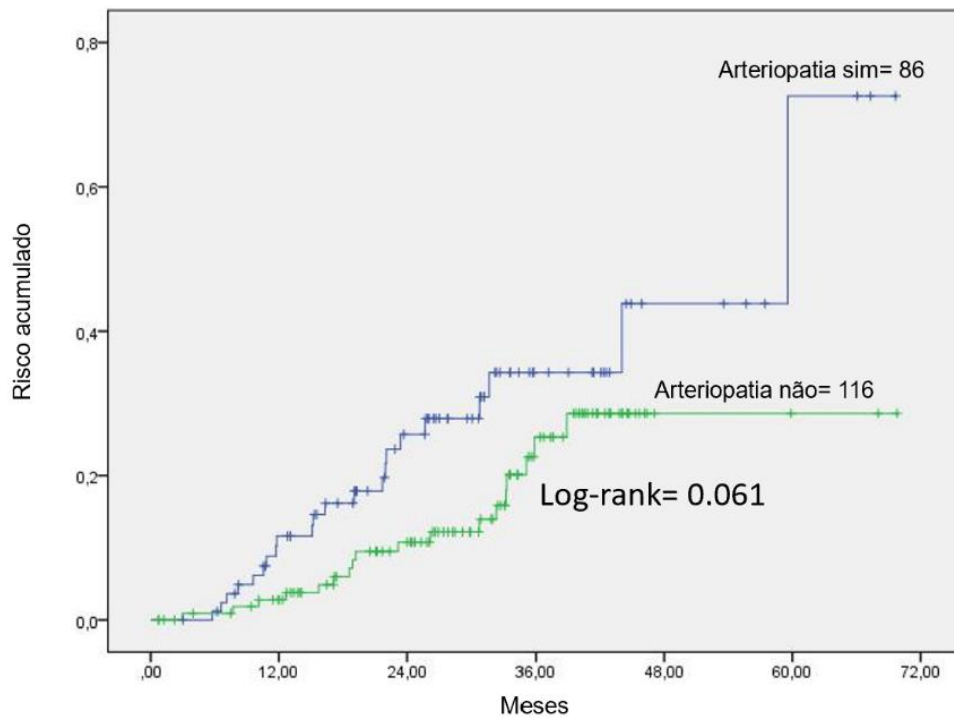
Os resultados dos dois métodos não se correlacionaram com o risco de eventos coronários.

As Figuras 8 e 9 documentam a relação entre o diagnóstico de arteriopatia e morte por qualquer causa, usando os dois métodos de diagnósticos da DAP.



Morte por qualquer causa= 34%	—	9	19	20	21	21
Morte por qualquer causa= 14%	—	3	8	17	18	19

Figura 7 - Risco de morte por qualquer causa de acordo com o diagnóstico da arteriopatia pela palpação de pulsos periféricos.



Morte por qualquer causa= 34%	—	9	17	20	21	22
Morte por qualquer causa= 14%	—	3	10	17	18	18

Figura 8 - Risco de morte por qualquer causa de acordo com o diagnóstico de arteriopatia pela ultrassonografia com Doppler.

O risco de morte por qualquer causa foi significativamente maior nos indivíduos com arteriopatia diagnosticada pela ausência de pulsos periféricos à palpação. Nos pacientes com DAP diagnosticada pela ultrassonografia com Doppler a diferença entre os pacientes com e sem arteriopatia não atingiu significância estatística.

As Tabelas 9 e 10 exploram o impacto do diagnóstico da doença arterial periférica sobre o prognóstico ajustado para outros fatores de risco.

Tabela 9 - Fatores influenciando a probabilidade de eventos cardiovasculares combinados

Variável	Razão de risco	IC%	P
Idade ≥ 50 anos	1,605	0,602-4,280	0,344
Raça branca	1,751	0,667-4,492	0,259
Sexo masculino	1,041	0,468-2,315	0,922
Tabagismo	0,494	0,225-1,084	0,079
Diabete	0,653	0,280-1,525	0,325
Hipertensão	1,464	0,674-3,183	0,335
DAP (palpação)	3,214	1,160-8,906	0,025
DAP (Doppler)	0,863	0,303-2,463	0,783

Tabela 10 - Fatores influenciando a probabilidade de morte por qualquer causa

Variável	Razão de risco	IC%	p
Idade ≥ 50 anos	1,808	0,602-4,280	0,344
Raça branca	1,741	0,667-4,492	0,259
Sexo masculino	0,479	0,468-2,315	0,922
Tabagismo	0,988	0,506-1,977	0,997
Diabete	1,475	0,697-3,124	0,310
Hipertensão	0,469	0,240-0,916	0,027
DAP (palpação)	2,653	1,158-6,080	0,021
DAP (Doppler)	0,816	0,352-1,891	0,635

A DAP, diagnosticada pela ausência de pulsos periféricos à palpação, foi preditora de eventos cardiovasculares combinados e de morte por qualquer causa depois dos resultados serem ajustados para outros fatores de risco. O

mesmo, no entanto, não ocorreu quando o diagnóstico baseou-se na ultrassonografia com Doppler.

Finalmente, observou-se uma associação significativa entre o diagnóstico da DAP pela palpação e a ocorrência de doença coronária multiarterial definida por estenose em pelo menos 2 artérias epicárdicas (63,5%, $p= 0,013$) e com a probabilidade de indicação de intervenção coronária (84,4%, $p= 0,005$). Estas associações não foram verificadas quando a DAP foi diagnosticada pelo Doppler (64,95%, $p= 0,092$ e 83,8%, $p= 0,061$, respectivamente).

7.DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a associação entre DAP e DAC em pacientes com DRC em tratamento por hemodiálise e as possíveis implicações desse achado no prognóstico e manejo destas doenças. Os pacientes estudados foram pré-selecionados pelo grupo de transplante do Hospital das Clínicas e enviados a nossa instituição para serem investigados e tratados para doenças cardiovasculares, especialmente a DAC, antes de serem formalmente incluídos na lista de espera para transplante.

A investigação expõe a complexidade do rastreamento da DAC em pacientes com DRC com múltiplos fatores de risco, em particular aqueles em tratamento por diálise. Se, por um lado, a aterosclerose coronariana atinge mais da metade dos pacientes, a sua sintomatologia é pobre, o que obriga a indicação de testes de rastreamento na maioria, senão, em todos os casos. Ocorre, como demonstramos neste trabalho, que os testes de rastreamento, inclusive o exame universalmente mais utilizado com este objetivo, a cintilografia de perfusão miocárdica, apresentam baixa acurácia neste grupo. O método alternativo que propusemos, a avaliação da presença de DAP pela palpação dos pulsos periféricos ao exame físico, embora apresentando baixa sensibilidade e especificidade, teve um desempenho não inferior àquele observado com a cintilografia miocárdica, podendo, assim, ser considerada uma ferramenta a mais para a seleção dos pacientes com indicação de testes invasivos.

A opção de investigar rotineiramente DAC em pacientes na lista de espera para transplante renal é seguida pela maioria dos grupos devido a elevada taxa de eventos coronários em receptores de aloenxertos^{69,89}. No entanto, não existe consenso quanto a quem deve ser investigado e que tipo de teste utilizar. Além disto, tal investigação é dispendiosa, por vezes invasiva, consome tempo e não é livre de complicações. Finalmente, sabe-se que os testes não invasivos para rastreamento da DAC em pacientes com DRC apresentam baixa acurácia^{18,19}, de sorte que muitos pacientes submetidos a cateterismo apresentam coronárias normais ou com lesões insignificantes, como mostramos neste estudo. Daí a importância de se encontrar alternativas

diagnósticas com precisão mais adequadas e que reduzam o tempo, risco e custo da investigação. Neste estudo, tentamos estabelecer um método simples e sem custo que permita identificar, entre pacientes assintomáticos com DRC, aqueles com maior probabilidade de apresentar DAC e assim reduzir o número de exames invasivos desnecessários. Idealmente, tal método permitiria restringir a indicação da angiografia a pacientes com maior probabilidade de se beneficiar do estudo invasivo.

Neste sentido, escolhemos a DAP para nos guiar na indicação da cinecoronariografia por dois motivos: primeiro, porque sua presença se correlaciona com o diagnóstico de DAC na população geral; segundo, porque é possível suspeitar de seu diagnóstico pela simples palpação dos pulsos periféricos, uma manobra que faz parte do exame físico padrão de todo paciente com fatores de risco para DCV. Entretanto, antes, tivemos que validar a ausência dos pulsos periféricos à palpação frente a outro método diagnóstico de uso corrente, visto que a acurácia do da palpação de pulsos no diagnóstico da DAP não tinha até então sido investigada em pacientes com DRC.

Uma variedade de testes não invasivos tem sido utilizada para avaliar a presença e gravidade da DAP como ITB, teste ergométrico, presença da claudicação intermitente, o índice dedo-braquial, entre outros^{20,23,44}. Neste estudo, optamos por definir DAP pela ausência (em vez de diminuição) de pulso periférico e USD com estenose $\geq 50\%$, pois estávamos interessados em verificar se o método da palpação poderia substituir a USD na identificação dos pacientes com arteriopatía grave. Na população geral, ambos os métodos foram utilizados de maneira isolada para diagnosticar DAP em indivíduos com aterosclerose subclínica^{20, 68,94}. De acordo com o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo na área clínica que compara a realização da USD e da palpação do pulso na identificação da DAP e predição da DAC. Além disso, esta abordagem clínica também tem vantagem de poder reduzir os custos com assistência médica destes pacientes.

7.1 Prevalência de fatores de risco cardiovasculares em pacientes portadores de DRC.

A população estudada foi constituída por pacientes adultos com DRC estágio 5, em sua maioria homens de meia idade e brancos, portadores de hipertensão, diabetes e, sobrepeso e com histórico de tabagismo. Portanto, avaliamos uma população de alto risco de doença aterosclerótica e com elevada probabilidade de desenvolver eventos cardiovasculares^{94,96}.

Em nossa população encontramos alguma forma de doença cardiovascular em mais da metade dos indivíduos encaminhados para avaliação pré - transplante. O United States Renal Data System (USRDS) relatou que 50 % das mortes de pacientes em hemodiálise foram atribuídas a causas cardiovasculares, atribuídas, em parte, a elevada prevalência de DAC nesses pacientes⁹⁷.

Confirmando a suposição de que os pacientes com DRC estágio 5 incluídos neste estudo eram realmente de alto risco para DAC, a prevalência global de estenose coronariana significativa foi de 53%. Destaca-se o fato de termos sido rigorosos quanto ao diagnóstico de DAC, sendo considerada neste estudo apenas estenose coronariana $\geq 70\%$. A razão para essa abordagem *versus* uma que aceite graus de estenose menos grave é que um dos nossos objetivos foi identificar aqueles pacientes com DAC mais propensos a serem beneficiados pela revascularização miocárdica antes do transplante renal.

Em um estudo que incluiu 1.060 pacientes na fila de espera de transplante renal, a prevalência de DAC foi semelhante à da nossa população, tendo sido observado DAC grave em 48,9% dos participantes. Dados do estudo ISCHEMIA indicaram uma porcentagem de pacientes com DAC da ordem de 44,85 %⁹⁸. Outro estudo, com população semelhante à nossa, que incluiu 129 pacientes em dois centros de saúde em São Paulo, identificou uma prevalência de DAC menor, quando comparado com nossa pesquisa (31% versus 53%)⁹⁹. A alta prevalência de DAC em nosso estudo pode estar relacionada à maior presença de fatores de risco cardiovasculares associados.

7.2 Diagnóstico da DAP em pacientes com DRC.

Todos os pacientes foram avaliados quanto à presença de DAP pela ultrassonografia com Doppler e ausência de pulso periférico à palpação. Entre

os 201 pacientes avaliados por estes métodos, DAP foi observada em 31% dos pacientes pela ausência de pulso à palpação e em 43% pela estenose significativa à USD. Estudos que avaliaram DAP pelo ITB em pacientes com DRC estágio 5, descreveram uma prevalência média de 18,2%^{15,100}. Outro estudo em uma população não selecionada de 1522 pacientes em hemodiálise, a prevalência de DAP, investigada por uma variedade de métodos, foi de 4,70%⁶⁸. O trabalho de AbuRahma et al.¹⁰¹, comparou a utilização do ITB e da USD na identificação da DAP em uma população não selecionada de pacientes com e sem DRC. Foi observado que, dentre os pacientes com DAP com estenose $\geq 50\%$ pela USD, 43% apresentaram ITB alterado.

Em nosso estudo, optamos por utilizar a ultrassonografia com Doppler na validação da palpação do pulso periférico por ser este um método não invasivo padrão ouro para o rastreamento e acompanhamento da DAP. Dados publicados mostram que a USD possui uma sensibilidade entre 85% a 90% e, especificidade superior a 95% na detecção de estenose $\geq 50\%$ em pacientes com DRC⁶⁰. Identificamos uma boa correlação entre os métodos sugerindo que a ausência de pulso pode ser usada com razoável grau de acurácia para detectar DAP nesta população. Isto valida e reforça a importância do exame físico dos membros inferiores como método seguro e confiável para triagem e rastreamento de DAP.

7.3 Associações da DAP com DAC em pacientes com DRC.

Pacientes portadores de DRC com DAP e DAC apresentam muitos fatores de riscos em comum⁹⁴. A diabetes está entre as principais causas da DRC e se associa com maior prevalência de DAP e DAC^{14,99}. Estes dados estão de acordo com resultados de nosso estudo. A taxa de sobrevivência de pacientes diabéticos em hemodiálise é menor do que em não diabéticos⁹⁷. De acordo com o estudo “*Brazilian Dialysis Survey 2019*”, 32% dos pacientes com DRC tinham DM⁶. Em nosso estudo, voltado para pacientes selecionados por serem de maior risco, a prevalência foi superior, 56,7%. No estudo *Cordial* que incluiu 1215 pacientes em hemodiálise 35,8% eram diabéticos¹².

A hipertensão arterial foi encontrada em 57,7% dos nossos pacientes,

um resultado bem mais elevado (93%) foi descrito no estudo de Albuquerque et al., que incluiu 99 pacientes na fila de transplante em dois hospitais do estado de São Paulo⁹⁹. O estudo *CHOICE* também encontrou alta prevalência de HAS (96% entre 1.041 participantes)¹⁰². Resultados menores foram descritos no estudo de Furuhashi et al, apontando prevalência de 76% em pacientes com DRC e DAP¹⁰³.

O impacto da HAS sobre a mortalidade em pacientes em hemodiálise é controversa. Alguns estudos sugerem que a HAS aumenta mortalidade e outros sugerem uma associação com menor mortalidade^{30,31}. Em nosso estudo, a HAS foi associada com menor mortalidade por todas as causas depois que os resultados foram ajustados para outros fatores de riscos (RR: 0,469, IC: 0,240-0,916, p=0,027). Este dado está de acordo com os descritos em uma coorte de pacientes portadores de DRC nos Estados Unidos onde foi observado maior risco de morte em dois anos nos indivíduos normotensos (RR: 2.59)¹⁰⁴. A explicação para estes resultados é que, em pacientes com doença renal, a normotensão ou hipotensão são expressões de doenças graves, como miocardiopatia, desnutrição e fragilidade e não implicam necessariamente em um papel “protetor” da hipertensão.

A maioria dos nossos pacientes eram do sexo masculino (58,7%) com idade média de $55,2 \pm 11$ anos. A idade e o sexo masculino se associaram com maior prevalência de DAP diagnosticada pela USD. Para a presença de DAC, somente a variável sexo masculino foi significativamente associada. Em um estudo prospectivo multicêntrico com pacientes em hemodiálise, 67,7% daqueles com DAP eram do sexo masculino com idade média de $67,5 \pm 13$ anos⁶⁸. O estudo de Lee et al identificou em pacientes com DAP em hemodiálise uma população predominantemente feminina (56%) e com idade semelhante à nossa ($57,9 \pm 13$)¹⁰⁰.

Em termos de risco cardiovascular, é importante salientar que os achados do ecocardiograma dos nossos pacientes indicam alta prevalência de hipertrofia do ventrículo esquerdo. Pacientes em tratamento por hemodiálise têm alta prevalência de anomalias do ventrículo esquerdo que se associam com uma maior probabilidade de eventos cardiovasculares⁴². Há evidências de que 75% dos indivíduos com DRC em tratamento dialítico apresentavam

hipertrofia ventricular esquerda e 15% disfunção sistólica¹⁰⁵⁻¹⁰⁶. É bem reconhecido que a presença de hipertrofia ventricular esquerda está associada à DAC, ICC, arritmias ventriculares complexas e ao aumento do risco de eventos cardiovasculares e mortalidade cardiovascular¹⁰⁵⁻¹⁰⁶. No entanto, em nosso estudo, o índice de massa do VE e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo não diferiram entre indivíduos com ou sem DAP.

É importante ressaltar que permanecer em tratamento por hemodiálise contribui para a piora do prognóstico, já que existe uma relação linear entre tempo gasto na lista de espera para transplante e o risco de mortalidade cardiovascular pós-transplante¹⁰⁷. Diante deste fato, pacientes com DRC no momento da indicação do transplante renal, já se encontram expostos a um risco maior de eventos cardiovasculares futuros.

No nosso estudo, o tempo em hemodiálise foi um fator associado a maiores prevalências de DAP e DAC. Estes resultados corroboram os achados de outros estudos^{13,41,99}. Estudo de Chen et al, realizado com dados do banco nacional de Taiwan, demonstrou que em pacientes com DAC, a hemodiálise realizada por mais de três anos foi associada a uma maior mortalidade em comparação com a de pacientes em diálise a menos de três anos⁴¹. Outra pesquisa, uma revisão sistemática que incluiu 69,456 pacientes, evidenciou mortalidade significativamente maior nos pacientes com maior tempo de hemodiálise¹⁰⁸. A exposição prolongada ao aglomerado de fatores de risco nesses pacientes foi associada a maior incidência de complicações, como IAM e AVC⁴². Estratégias para prevenção de complicações cardiovasculares nesta população deve levar em consideração a possibilidade de reduzir o tempo de espera em hemodiálise para os pacientes com indicação para transplante.

A prevalência de dislipidemia não foi muito elevada em nossos pacientes e não teve impacto sobre o diagnóstico de DAP e DAC, exceto quando consideramos isoladamente a concentração plasmática do HDL. O impacto relativamente pequeno da dislipidemia na doença cardiovascular desta população está de acordo com outras observações^{12,68,103}. Isto pode ser explicado pelo fato dos nossos doentes terem sido tratados rotineiramente com estatinas. Os critérios utilizados para definir a dislipidemia em diferentes estudos dificulta uma comparação adequada com os nossos dados. No nosso

estudo, menores níveis de HDL foram associados à presença de DAP (identificada pelo método de USD) e a presença de DAC. O estudo de Furuhashi et al em pacientes com DRC em hemodiálise descreveu níveis significativamente menores de HDL em pacientes com DAP e DAC¹⁰³.

7.4 Utilidade do diagnóstico de DAP para prever a presença de DAC

Nossos resultados mostram que a ausência de pulso periférico à palpação revelou-se um método simples, seguro e confiável na detecção de DAP quando comparado a ultrassonografia com Doppler. Portanto, em pacientes com DRC em hemodiálise, a ausência de pulsos nos membros inferiores identifica com razoável precisão pacientes com DAP. A DAP diagnosticada pelos dois métodos foi útil para identificar pacientes com maior probabilidade de DAC e, portanto, pode auxiliar na indicação de avaliação invasiva e não invasiva para DAC. Em estudos envolvendo pacientes com DRC de alto risco candidatos a transplante renal, observou-se que a presença de aterosclerose extracardíaca, como DAP, esteve associada a maior probabilidade de DAC e maior risco de eventos cardiovasculares^{18,94}.

A associação de DAP com cardiopatia isquêmica é frequente⁵¹. Este fato decorre da natureza sistêmica da aterosclerose que costuma afetar simultaneamente múltiplos territórios⁵¹. Nos nossos pacientes, DAC ocorreu em 44,9% dos pacientes com DAP diagnosticada pela ausência de pulso à palpação e em 59,9% pela ultrassonografia com Doppler. Ambos os métodos se correlacionaram significativamente com a presença de DAC, sendo duas vezes maior a chance dos pacientes com DAP apresentarem DAC. O estudo de Petel et al. relatou a prevalência de DAC em 46% dos pacientes portadores de DRC com DAP¹⁰⁹, enquanto outros encontraram prevalências menores, 36% e 20%, respectivamente^{68,84}.

A incidência de eventos cardíacos é quatro vezes maior em pacientes com transplante renal em comparação com a população geral^{109,110}. Diretrizes para detecção da DAC e avaliação do risco cardiovascular em candidatos a transplante renal são baseadas nos resultados de testes não invasivos e invasivos^{18,94,110}. Estas diretrizes, no entanto, foram construídas a partir de

dados originários da população geral, e não se aplicam, necessariamente a pacientes com DRC¹¹⁰.

A literatura não deixa claro se todos os pacientes com DRC classificados como de alto risco devem ser indistintamente submetidos à angiografia ou somente a um teste de triagem para identificar o grupo que não necessite de investigação invasiva. De Lima et al, em seu trabalho com 126 portadores de DRC em hemodiálise com alto risco cardiovascular, observou baixa acurácia da cintilografia miocárdica e do ecocardiograma de estresse na identificação de DAC⁸¹. Outros estudos do mesmo grupo sustentam a premissa de que pacientes com DRC com alto risco cardiovascular, devam realizar o cateterismo cardíaco durante sua avaliação pré-transplante renal independentemente dos resultados dos testes não invasivos^{18,19,81}. Esta indicação também é válida para indivíduos em hemodiálise com manifestação clínica da DAC⁹⁹. Nesta investigação, observamos que a cintilografia miocárdica foi um teste de acurácia reduzida em pacientes de alto risco para DAC, confirmando observações anteriores⁸¹. Neste grupo particular de pacientes, os resultados sugerem que a avaliação da DAP pela palpação de pulsos periféricos pode ser usada como alternativa à cintilografia miocárdica como modo de identificar os pacientes que devem ser submetidos à angiografia coronária, embora ainda mostrando óbvias limitações. Esta hipótese precisa ainda ser confirmada por outros estudos.

As limitações descritas acima resultam na necessidade de encontrar alternativas para os métodos utilizados no rastreamento da DAC em pacientes com DRC. Para tornar mais precisa a indicação de testes, invasivos e não invasivos, foram introduzidos modelos de estratificação de risco para DAC. Estes modelos criam escores que permitem calcular a probabilidade pré-teste de um indivíduo apresentar doença arterial coronária com possível indicação de intervenção invasiva¹⁸. Ramanathe et al¹¹¹ utilizaram esta metodologia para avaliação de risco cardiovascular em 97 pacientes portadores de diabetes com DRC em lista de espera para transplante renal, com o objetivo de decidir a elegibilidade para angiografia coronária. A prevalência de DAC encontrada pelos autores foi de 48% naqueles pacientes selecionados para o teste invasivo por apresentarem escore pré-teste elevado. No estudo de Gowdak et

al, que validou um novo escore de risco baseado em idade, presença de DM e DCV associadas, a DAP foi considerada como variável importante na definição de DCV, devido a sua forte associação com DAC¹⁸.

O custo e o tempo gastos na avaliação dos candidatos a transplante renal podem ser consideráveis, pois podem requerer o uso de testes não invasivos para isquemia miocárdica para todos os pacientes e angiografia nos casos selecionados¹¹². Mesmo assim, a taxa de exames invasivos com resultados negativos pode ser elevada. Em nosso estudo observamos que em 47% das angiografias coronárias realizadas não foram observadas lesões significativas.

Nesta investigação, observamos que tanto a de pulsos à palpação como a ultrassonografia com Doppler apresentaram acurácia < 70% para a detecção da DAC, embora ambos os métodos tenham mostrado valores preditivos positivos superiores a 70%. Para que um teste seja considerado útil clinicamente deve atingir sensibilidade e especificidade próximas a 80%. Quando a prevalência da doença é elevada, como em nossa população, a sensibilidade e particularmente o valor preditivo negativo deve ser ainda maior para evitar que pacientes com doença grave não sejam diagnosticados¹¹³. Diante desses achados, entendemos que em nossa população de DRC, DAP se associa com elevada prevalência de DAC, mas sua ausência não excluiu a necessidade de se indicar a angiografia coronária.

A DAP diagnosticada pelo método de palpação dos pulsos também se correlacionou com a presença de doença multilateral e com a possibilidade de indicação de intervenção coronariana. Este último resultado foi, em nossa opinião, um dos mais relevantes deste estudo. Com efeito, uma vez que o tratamento clínico tem se mostrado eficaz na prevenção de eventos em pacientes com DAC, o que importa na investigação da doença coronariana é identificar os pacientes que necessitam de intervenção para reduzir o risco de eventos futuros. Nossos dados estão de acordo com os de Bonacchi et al.¹¹⁴, em sua pesquisa com população geral, onde dos 1961 pacientes identificados com DAP, 93,9% apresentaram lesão significativa na artéria descendente anterior esquerda, 37,8% no tronco coronário, sendo que deste total 37% foram submetidos à revascularização do miocárdio. Sabendo que a DAP muitas

vezes é subdiagnosticada, e entendendo que em indivíduos com DRC, a DAP se associa à DAC, sugerimos que a avaliação da doença arterial periférica seja incluída nos critérios de estratificação de risco cardiovascular para DAC e de elegibilidade para angiografia coronária nestes pacientes.

7.5 Impacto da DAP e DAC no prognóstico

Neste estudo, observamos que a DAP confere risco de futuros eventos cardiovasculares combinados e morte por qualquer causa em pacientes com DRC estágio 5. A influência da DAP permaneceu significativa mesmo após ajustes para a interferência de fatores de confusão. No entanto, este maior risco foi evidenciado apenas quando a DAP foi diagnosticada pela palpação. Pacientes com e sem DAP avaliados pela ultrassonografia com Doppler apresentaram incidência comparável de eventos combinados e de morte. A explicação deste aparente paradoxo é que a ausência de pulso à palpação provavelmente funciona como marcador da maior gravidade da DAP e indiretamente de maior disseminação sistêmica da aterosclerose. A detecção de lesões vasculares periféricas pela ultrassonografia com Doppler, mesmo causando estenoses superiores a 50%, pode apenas representar um fenômeno hemodinâmico local, não necessariamente tão grave quanto a oclusão de artéria expressa pela ausência do pulso, e, portanto não refletir aterosclerose sistêmica mais grave e, desta forma não ter impacto na predição do prognóstico cardiovascular. O corolário é que pacientes com ausência de pulsos nas extremidades devem ser considerados de alto risco para eventos cardiovasculares e morte. Este fato reforça a necessidade de investigação de DAC mais aprofundada neste grupo. Considerando-se que os eventos coronários são comuns nesta população poder-se-ia esperar que a presença de DAP fosse também preditora de infarto do miocárdio e angina instável. Tal fato não aconteceu, contudo, provavelmente porque o número de eventos coronários foi pequeno na nossa amostra.

A importância da palpação dos pulsos na identificação de pacientes com maior risco cardiovascular foi reforçada pela associação entre a DAP, diagnosticada por este método, e a ocorrência de doença coronária multiarterial

e com a probabilidade de indicação de intervenção. Este último resultado nos parece particularmente significativo porque implica que o método da palpação dos pulsos não apenas se correlaciona com a anatomia, mas permite inferir que os indivíduos com ausência de pulsos periféricos têm maior probabilidade de ser elegível para intervenção antes mesmo da realização da angiografia coronária. Pode-se especular que não indicar o cateterismo em um paciente que não apresente pulsos periféricos palpáveis pode resultar em não intervir em um caso que teria indicação para tal.

A DAP, diagnosticada pela ausência de pulsos à palpação, foi preditora de eventos cardiovasculares combinados e morte por qualquer causa depois que os resultados foram ajustados para outros fatores de risco. Furushashi et al.¹⁰³, também demonstrou em seu estudo em portadores de DRC com história de DAC, uma correlação significativa entre a DAP e a probabilidade de eventos cardiovasculares¹⁰³.

Na literatura, são mencionados vários fatores de risco associados à DAP em pacientes com DRC^{87,103}. Em nosso estudo, apenas a DAP, diagnosticada pela palpação, foi um fator independente para eventos combinados após ajustes para a interferência de outros fatores. No caso de morte por qualquer causa, hipertensão arterial e DAP diagnosticada pela palpação foram preditores independentes. A ausência de impacto dos outros fatores de risco clássicos nestes desfechos pode ter sido consequência do pequeno número de pacientes na nossa amostra; alternativamente, pode significar que os fatores de risco se tornam relevantes somente quando causam alterações estruturais importantes no sistema cardiovascular.

7.6 Limitações

Este estudo apresenta algumas limitações que necessitam ser endereçadas. Este foi um estudo observacional de centro único e o número de indivíduos foi relativamente pequeno. Além disso, os pacientes pertencem a um grupo selecionado, de sorte que os resultados não podem ser generalizados para todos os indivíduos portadores de DRC, especialmente para aqueles que não se encontram em estágio 5 da sua evolução. Conseqüentemente, nossos

resultados necessitam ser interpretados dentro do quadro dos critérios de seleção deste estudo e não são necessariamente aplicáveis a pacientes com transplante renal ou que ainda não iniciaram diálise. Não consideramos, neste estudo, outros fatores de risco que poderiam afetar os resultados, como alterações do metabolismo cálcio-fósforo, fragilidade, estado nutricional e parâmetros que permitem avaliar a eficácia da diálise, como o Kt/V. Não avaliamos o impacto do transplante nem da intervenção coronária na taxa de eventos.

8 CONCLUSÕES

Em pacientes com DRC estágio 5 em tratamento por hemodiálise:

1. A palpação de pulsos periféricos é método adequado para o diagnóstico da DAP, com boa precisão quando comparado a ultrassonografia com Doppler.
2. O diagnóstico de DAP pela ausência de pulsos periféricos à palpação e pela ultrassonografia com Doppler se correlaciona com a presença de DAC, sendo a chance de DAC aproximadamente duas vezes maior na presença de DAP pelos dois métodos.
3. A precisão de diagnóstico de DAC pela presença de DAP pelos métodos de palpação e pela ultrassonografia com Doppler tem baixa sensibilidade, mas especificidade mais alta.
4. O diagnóstico de DAP pela ausência de pulsos periféricos à palpação e não pela ultrassonografia com Doppler correlaciona-se com a ocorrência de desfechos graves e identifica um grupo com maior probabilidade de ter indicação de intervenção coronariana.
5. A palpação dos pulsos pode orientar na indicação de testes invasivos com desempenho não inferior a da cintilografia miocárdica.

8.1 Perspectivas

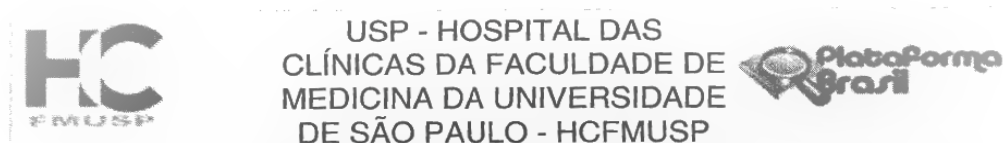
A detecção da DAP pela palpação de pulsos periféricos pode ser considerada uma ferramenta adicional para estratificação de risco cardiovascular e auxiliar na seleção dos pacientes com indicação de testes invasivos e, desta maneira, contribuir para alterar as práticas vigentes de avaliação clínica antes do transplante renal. Essa ferramenta tornaria desnecessário recorrer a outras estratégias diagnósticas e, assim, contribuir para economia de tempo e custos da investigação cardiovascular em uma população de alto risco.

Este estudo também mostra a complexidade da avaliação cardiovascular em uma população de alto risco quase sempre excluída dos ensaios clínicos e que, por este motivo, carece de diretrizes claras que orientem a sua investigação.

Os resultados autorizam ampliar a investigação da relevância do diagnóstico da DAP em paciente com DRC, em especiais aqueles na fila para transplante renal, utilizando uma amostra com maior poder estatístico, que permita trazer esclarecimentos definitivos sobre esta matéria.

8. ANEXOS

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade em Medicina da Universidade de São Paulo (CEP/FMUSP).



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Progressão angiográfica da doença arterial coronária nos pacientes com doença renal crônica em hemodiálise.

Pesquisador: José Jayme Galvão de Lima

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 22261914.7.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.496.403

Apresentação do Projeto:

Trata-se de emenda de projeto já aprovado, com o intuito de solicitar exclusão do aluno Felizardo Abraão Natanael executante do subprojeto "Ausência do Pulso Arterial como Marcador da Doença Arterial periférica na predição da Doença Coronária nos Pacientes em Hemodiálise", e inclusão do aluno Daniel Batista Conceição dos Santos para execução do subprojeto citado, bem como prorrogação do referido projeto para 04/2021.

Objetivo da Pesquisa:

Trata-se de um estudo longitudinal em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise seguidos no InCor em avaliação pré-transplante renal, com objetivo de avaliar a progressão da doença arterial coronária nestes pacientes.

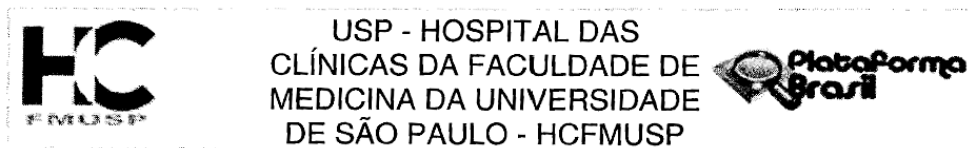
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Já foram coletados dados do banco de dados do projeto principal de 1246 pacientes com doença renal crônica, em tratamento por hemodiálise, enviados ao InCor para avaliação cardiovascular antes de serem formalmente admitidos na lista de espera para transplante renal.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.496.403

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Projeto já aprovado anteriormente, termos anexados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Relatório parcial e novo cronograma em anexo e pertinentes com as solicitações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_137210_0_E2.pdf	04/06/2019 12:18:45		Aceito
Outros	cronograma_2019.pdf	04/06/2019 12:12:34	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	relatorio_parcial_2019.pdf	04/06/2019 12:12:08	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	inclusao_2019.pdf	04/06/2019 12:11:37	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SUB.pdf	13/01/2017 11:30:12	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_FELIZARDO_2016_1.doc	13/01/2017 11:28:35	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	PARECER_PCAR_anonimizado_SDC_3985_13_110.pdf	13/01/2017 11:28:13	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Analise_Orcamentaria_SDC_3985_13_110_Sub_Felizardo_Nataniel.pdf	13/01/2017 11:25:42	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	relatorio.pdf	13/01/2017 11:24:48	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	pos.pdf	13/01/2017 11:24:37	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	orcamento.pdf	13/01/2017 11:24:23	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	inclusao.pdf	13/01/2017 11:23:29	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE DRC e DAC 002 (1).doc	08/04/2014 16:35:26		Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010

UF: SP **Município:** SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - HCFMUSP



Continuação do Parecer: 3.496.403

Outros	resposta.pdf	08/04/2014 16:35:14		Aceito
Outros	ON LINE ASSINADO.pdf	19/03/2014 17:52:19		Aceito
Folha de Rosto	FR ASSINADA.pdf	19/03/2014 17:51:51		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anexo A.pdf	24/09/2013 16:27:20		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	24/09/2013 16:26:20		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	24/09/2013 16:25:38		Aceito
Declaração de Pesquisadores	PARTE I.pdf	13/09/2013 13:20:43		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Justificativa de Orçamento.pdf	13/09/2013 13:18:58		Aceito

Situação do Parecer:

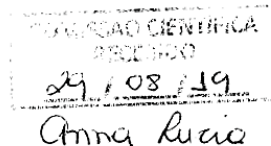
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 08 de Agosto de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))



Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

9 REFERÊNCIAS

1. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013 Jan [cited 2021 jun 28];3(1):19-62. doi: [10.1038/kisup.2012.64](https://doi.org/10.1038/kisup.2012.64)
2. Bastos MG, Kirsztajn GM. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2011 [cited 2021 Apr 20];33(1): 93-108. doi:[10.1590/S0101-28002011000100013](https://doi.org/10.1590/S0101-28002011000100013)
3. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bhave N, Bragg-Greshman J, et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 29];71(3 Supl. 1): A7. doi: [10.1053/j.ajkd.2018.01.002](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.01.002)
4. Cusumano A, Garcia-Garcia G, Di Gioia C, Hermida A, Lavorato C, Carreño CA, et al. End-stage renal disease and its treatment in latin américa in the twenty-first century. *Ren Fail* [Internet]. 2006 [cited 2021 Apr 28];28(8): 631-7. doi: [10.1080/08860220600925693](https://doi.org/10.1080/08860220600925693)
5. Cherchiglia ML, Machado EL, Szuster DA, Andrade EIG, Acúrcio FA, Caiaffa WT, et al. Epidemiological profile of patients on renal replacement therapy in Brazil, 2000-2004. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2010 [cited 2021 Jun 21];44(4): 639-49. doi: [10.1590/S0034-89102010000400007](https://doi.org/10.1590/S0034-89102010000400007)
6. Neves PDMM, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon JR, Nascimento MM. Brazilian dialysis survey 2019. *J Bras Nefrol* [Internet]. 2021[cited 2021 Jun 21] Apr-Jun;43(2):217-227. doi: [10.1590/2175-8239-JBN-2020-0161](https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0161)
7. K/DOQI *clinical practice guidelines for chronic kidney disease:*

- evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis.* 2002;39(Suppl 2):S1-S246.
8. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn, where do we go from here? *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1998 [cited 2021 Jun 01];32(5):853-906. doi: [10.1016/s0272-6386\(98\)70145-3](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(98)70145-3) (98) 70145-3
 9. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1998 [cited 2021 May 3];32(Suppl.3):S112-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11443763/>
 10. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Okamoto K, Maesato K, et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2005 [cited 2021 Jan 10];16(4):1141-8. doi: [10.1681/ASN.2004090765](https://doi.org/10.1681/ASN.2004090765)
 11. Pérez-García R, Martín-Malo A, Fort J, Cuevas X, Lladós F, Lozano J, et al. Baseline characteristics of an incident haemodialysis population in Spain: results from ANSWER – a multicentre, prospective, observational cohort study. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2009 [cited 2021 May];24(2):578-88. doi: [10.1093/ndt/gfn464](https://doi.org/10.1093/ndt/gfn464)
 12. Burmeister JE, Mosmann CB, Costa VB, Saraiva RT, Grandi RR, Bastos JP, et al. Prevalência de Fatores de Risco Cardiovascular em Pacientes em Hemodiálise - O Estudo CORDIAL. *Arq. Bras. Cardiol.* [Internet]. 2014 May [cited 2021 Apr 30];102(5): 473-480. doi:[10.5935/abc.20140048](https://doi.org/10.5935/abc.20140048).
 13. Aoki J, Ikari Y. Doença cardiovascular em pacientes com doença renal em estágio final em hemodiálise. *Ann Vasc Dis* [Internet]. 2017 dez [cited 2021 Jan 10];10 (4): 327-337. doi: [10.3400/avd.ra.17-00051](https://doi.org/10.3400/avd.ra.17-00051)

14. Garimella PS, Hirsch AT. Peripheral artery disease and chronic kidney disease: clinical synergy to improve outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 01];21(6):460-71. doi: [10.1053/j.ackd.2014.07.005](https://doi.org/10.1053/j.ackd.2014.07.005)
15. 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* [Internet]. 2012 [cited 2021 Apr 12];44:569–73. doi: [10.1007/s11255-010-9883-8](https://doi.org/10.1007/s11255-010-9883-8)
16. Aboyans V, Criqui MH, Denenberg JO, Knoke JD, Ridker PM, Fronck A. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels. *Circulation* [Internet]. 2006 [cited 2020 Jan 14];113: 2623–2629. doi: [10.1161](https://doi.org/10.1161).
17. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, Ho E, Allison M, Langer RD, et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: The San Diego Population Study. *Circulation* [Internet]. 2005 [cited 2020 Jun 12];112: 2703–2707. doi:[10.1161 / CIRCULAÇÃOAHA.105.546507](https://doi.org/10.1161/CIRCULAÇÃOAHA.105.546507)
18. Gowdak LH, de Paula FJ, César LA, Martinez Filho EE, Ianhez LE, Krieger EM, et al. A new risk score model to predict the presence of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Transplant Res* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2021 Jan 20];2(1):18. doi: [10.1186/2047-1440-2-18](https://doi.org/10.1186/2047-1440-2-18)
19. Gowdak LH, de Paula FJ, César LA, Bortolotto LA, de Lime JJ. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis* [Internet]. 2007 [cited 2021 May 20];18:553–558. doi: [10.1186/2047-1440-2-18](https://doi.org/10.1186/2047-1440-2-18)
20. Keven A, Durmaz MS. The importance of community screening of asymptomatic elderly for peripheral arterial disease by Doppler ultrasound and ankle-brachial index. *J Ultrason* [Internet]. 2017 [cited 2021 May 20];17(71):235-240. doi: [10.15557/JoU.2017.0034](https://doi.org/10.15557/JoU.2017.0034) 18-20

21. Albuquerque Seixas de E, Carmello BL, Kojima CA, Contti MM, Modeli de Andrade LG, Maiello JR, et al. Frequency and clinical predictors of coronary artery disease in chronic renal failure renal transplant candidates. *Ren Fail* [Internet]. 2015 May [cited 2020 Feb 01];37(4):597-600. doi: [10.3109/0886022X.2015.1007822](https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1007822)
22. Stewart G, Jardine AG, Briggs JD. Ischemic heart disease following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2000 [cited 2021 Jan 01];15:269–277. doi: [10.1093/ndt/15.2.269](https://doi.org/10.1093/ndt/15.2.269)
23. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* [Internet]. 1992 Feb [cited 2021 Jun 10];326(6):381-6. doi: [10.1056/NEJM199202063260605](https://doi.org/10.1056/NEJM199202063260605)
24. Hertzner NR, Beven EG, Young JR, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF 3rd, Graor RA, et al. Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann Surg* [Internet]. 1984 Feb [cited 2019 Sep 10];199(2):223-33. doi: [10.1097/00000658-198402000-00016](https://doi.org/10.1097/00000658-198402000-00016)
25. 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* [Internet]. 2003 Jun [cited 2020 May 12];14(6):1591-8. doi: [10.1097/01.asn.0000065547.98258.3d](https://doi.org/10.1097/01.asn.0000065547.98258.3d)
26. Kooman JP. Estimation of renal function in patients with chronic kidney disease. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2009 [cited 2021 dec 20];30:1341-6. doi: [10.1002/jmri.21970](https://doi.org/10.1002/jmri.21970).
27. Madero M, Sarnak MJ. Creatinine-based formulae for estimating glomerular filtration rate: is it time to change to chronic kidney disease epidemiology collaboration equation? *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet] 2011 Nov [cited 2021 oct 29];20(6):622-30. doi: [10.1097/MNH.0b013e32834ba210](https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e32834ba210).

28. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2010 Jun [cited 2021 oct 29];5(6):1003-9. doi: [10.2215/CJN.06870909](https://doi.org/10.2215/CJN.06870909).
29. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. *Kidney Int Suppl* 2013; 1–150.
30. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* [Internet] 2005 Jan [cited 2021 dec 20];15-21;365(9455):217-23. doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)17741-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17741-1).
31. World Health Organization (2018). *Projections of mortality and causes of death, 2017-2060*. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/.
32. Farrington K, Covic A, Aucella F, Clyne N, de Vos L, Findlay A, et al. ERBP guideline development group. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min/1.73 m²). *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2016 Nov [cited 2021 dec 20];31(suppl 2):ii1-ii66. doi: [10.1093/ndt/gfw356](https://doi.org/10.1093/ndt/gfw356).
33. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013 Dec [cited 2021 dec 20];3(4):368-371. doi: [10.1038/kisup.2013.79](https://doi.org/10.1038/kisup.2013.79).
34. Kopp JB, Nelson GW, Sampath K, Johnson RC, Genovese G, An P, et al. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011[cited 2021 dec 20]; 22 (11): 2129-2137. doi: [10.1681/ASN.2011040388](https://doi.org/10.1681/ASN.2011040388).
35. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de

- Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2010 Jun 12 [cited 2021 dec 20];375(9731):2073-81. doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5).
36. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* [Internet]. 2011 Jul [cited 2021 dec 20];80(1):93-104. doi: [10.1038/ki.2010.531](https://doi.org/10.1038/ki.2010.531).
37. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2019 [cited 2021 dec 20];73(3 Suppl 1):A7-A8. doi: [10.1053/j.ajkd.2019.01.001](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.001).
38. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 Feb 28 [cited 2021 dec 30];(2):CD008834. doi: [10.1002/14651858.CD008834.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008834.pub2).
39. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* [internet]. 2015 Nov 26 [cited 2022 dec 01];373(22):2103-16. doi: [10.1056/NEJMoa1511939](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511939)
40. Israni A, Korzelius C, Townsend R, Mesler D. Management of chronic kidney disease in an academic primary care clinic. *Am J Nephrol* [Internet]. 2003 Jan-Feb [cited 2021 dez 30];23(1):47-54. doi: [10.1159/000066296](https://doi.org/10.1159/000066296).

41. Chen SW, Chang CH, Lin YS, Wu VC, Chen DY, Tsai FC, et al. Effect of dialysis dependence and duration on post-coronary artery bypass grafting outcomes in patients with chronic kidney disease: A nationwide cohort study in Asia. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016 Nov 15 [cited 2022 jan 20];223:65-71. doi: [10.1016/j.ijcard.2016.08.121](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.08.121).
42. Bittar J, Arenas P, Chiurciu C, de la Fuente J, de Arteaga J, Douthat, et al. Renal transplantation in high cardiovascular risk patients. *Transplant Rev* [Internet]. 2009 Oct [cited 2021 oct 29];23(4):224-34. doi: [10.1016/j.trre.2009.02.001](https://doi.org/10.1016/j.trre.2009.02.001).
43. Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes *Am J Transplant* [Internet]. 2011 Oct [cited 2021 dez 30];11(10):2093-109. doi: [10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x).
44. Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, Coresh J, Hirsch AT, Weatherley BD. Kidney function and risk of peripheral arterial disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2007 Feb [cited 2021 dec 17];18(2):629-36. doi: [10.1681/ASN.2005111204](https://doi.org/10.1681/ASN.2005111204).
45. Teraa M, Conte MS, Moll FL, Verhaar MC. Critical Limb Ischemia: Current Trends and Future Directions. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2016 Feb 23 [cited 2021 Jan 10]; 5(2). pii: e002938. doi: [10.1161/JAHA.115.002938](https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002938)
46. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* [Internet]. 2001 Sep 19 [cited May 01];286(11):1317–24 doi: [10.1001/jama.286.11.1317](https://doi.org/10.1001/jama.286.11.1317)
47. Kinlay S. Management of Critical Limb Ischemia. *Circ Cardiovasc Interv* [Internet]. 2016 Feb[cited May 01];9(2):e001946. doi:[10.1161 / CIRCINTERVENÇÕES.115.001946](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENÇÕES.115.001946)

48. Creager MA. The crisis of vascular disease and the journey to vascular health: presidential address at the American Heart Association 2015 Scientific Sessions. *Circulation* [Internet]. 2016;[cited 2021 dec 17]133(24):2593–2598. doi: [10.1161/CIR.0000000000000434](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000434).
49. Dua A, Desai SS, Lee CJ. Preventable Complications Driving Rising Costs in Management of Patients with Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg* [Internet]. Jan 2016 [cited 2021 Feb 10];33:144-8. doi: [10.1016/j.avsg.2015.11.026](https://doi.org/10.1016/j.avsg.2015.11.026)
50. Haring R, Travison TG, Bhasin S, Vasani RS, Wallaschofski H, Davda MN, et al. Relation between sex hormone concentrations, peripheral arterial disease, and change in ankle-brachial index: findings from the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Dec [cited 2019 Feb 20];96(12):3724-32. doi: [10.1210/jc.2011-1068](https://doi.org/10.1210/jc.2011-1068)
51. Mascarenhas J V, Mostafa, A A, Shearman CP, Jude EB. Peripheral Arterial Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2014 Mar [cited 2019 Feb 12];43(1):149-66. doi: [10.1016/j.ecl.2013.09.003](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.003)
52. Marui N, Offermann MK, Swerlick R, et al. VCAM-1 gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* [Internet]. 1993 Oct [cited Apr 12];92(4):1866-74. doi: [10.1172/JCI116778](https://doi.org/10.1172/JCI116778)
53. Murrant CL. Structural and functional limitations of the collateral circulation in peripheral artery disease. *J Physiol* [Internet]. 2008 Dec [cited 2020 Oct 23] 586(24):5845. doi: [10.1113/jphysiol.2008.166298](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.166298)
54. Fontaine R, Kim M, Kieny R. Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helv Chir Acta* [Internet]. 1954 Dec [cited 2020 oct 23];21(5-6):499-533. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14366554/>
55. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S.

- Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* [Internet]. 1997 Sep [cited 2020 Sep 23];26:517-38. doi: [10.1016/s0741-5214\(97\)70045-4](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(97)70045-4)
56. Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular. Projeto Diretrizes SBACV. *Doença arterial Obstrutiva Periférica do membros inferiores: diagnóstico e tratamento. Normas de orientação clínica para prevenção, diagnóstico e tratamento*; 2016. Disponível em: <https://sbacv.org.br/wpcontent/uploads/2016/05/daopmmii.pdf>
57. Hennion DR, Siano KA. Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Disease. *Am Fam Physician* [Internet]. 2013 Sep [cited 2020 Oct 15];88(5):306-10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24010393/>
58. Milne WK, Worster A. Evidence-based Emergency Medicine/Rational Clinical Examination Abstract. Does the clinical examination predict lower extremity peripheral arterial disease? *Ann Emerg Med* [Internet]. 2009 Nov [cited 2021 Jan 12];54(5):748-50. doi: [10.1016/j.annemergmed.2008.12.018](https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2008.12.018)
59. Winsor T. Influence of arterial disease on the systolic blood pressure gradients of the extremity. *Am J Med Sci* [Internet]. 1950 Aug [cited 2021 Feb 12];220(2):117-26. doi: [10.1097/00000441-195008000-00001](https://doi.org/10.1097/00000441-195008000-00001)
60. Hwang JY. Doppler ultrasonography of the lower extremity arteries: anatomy and scanning guidelines. *Ultrasonography* [Internet]. 2017 Apr;36(2):111-119. doi: [10.14366/usg.16054](https://doi.org/10.14366/usg.16054) Epub 2017 Jan 18.
61. Jens S, Koelemay MJW, Reekers JA, Bipat S. Diagnostic performance of computed tomography angiography and contrast-enhanced magnetic resonance angiography in patients with critical limb ischaemia and intermittent claudication: Systematic review and meta-analysis. *European Radiology* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jan 20];23(11):3104-3114. doi: [10.1007/s00330-013-2933-8](https://doi.org/10.1007/s00330-013-2933-8)

62. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* [Internet] 2007 Jan [cited 2020 Feb 23];45 Suppl S:S5-67. doi: [10.1016/j.jvs.2006.12.037](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.037)
63. Jones WS, Dolor RJ, Hasselblad V, Vemulapalli S, Subherwal S, Schmit K, et al. Comparative effectiveness of endovascular Projeto Diretrizes SBACV 27 and surgical revascularization for patients with peripheral artery disease and critical limb ischemia: systematic review of revascularization in critical limb ischemia. *Am Heart J* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 12];167(4):489-498.e7. doi: [10.1016/j.ahj.2013.12.012](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.12.012)
64. Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, Bell J, Bradbury AW, Forbes JF, Fowkes FG, Gillespie I, Ruckley CV, Raab G, Storkey H; BASIL trial participants. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2005 Dec 3 [cited 2021 Jan 12];366(9501):1925-34. doi: [10.1016/S0140-6736\(05\)67704-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67704-5)
65. Sato T, Sakurai H, Okubo K, Kusuta R, Onogi T, Tsuboi M. Current state of dialysis treatment and vascular access management in Japan. *J Vasc Access* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jun 12]; 20:10–14. doi: [10.1177/1129729819838183](https://doi.org/10.1177/1129729819838183)
66. Nakai S, Hanafusa N, Masakane I, Taniguchi M, Hamano T, Shoji et al. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2012). *Ther Apher Dial* [Internet]. 2014 [cited 2021 Feb 28];18(6):535-602. doi: [10.1111/1744-9987.12378](https://doi.org/10.1111/1744-9987.12378)
67. Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT Jr, Kestenbaum B, Stehman-Breen CO. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* [Internet]. 2003 [cited 2021 Jun 12];64(2):603-9. doi: [10.1046/j.1523-1755.2003.00101.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00101.x)
68. Morooka H, Tanaka A, Inaguma D, Maruyama S. Peripheral artery

- disease at the time of dialysis initiation and mortality: a prospective observational multicenter study. *BMJ Open* [Internet]. 2020 Dec 31 [cited 2021 Jun 15];10(12):e042315. doi: [10.1136/bmjopen-2020-042315](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042315)
69. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Conference Participants. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019 Oct 8 [cited 2021 Jun 12];74(14):1823-1838. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017.
70. Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ, Yarzebski J, Gore JM. Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community-wide perspective. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2006 Mar [cite 2021 Jun 12];47(3):378-84. doi: [10.1016/j.jacc.2019.08.1017](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1017)
71. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2003 Sep [cited 2021 Jun 19];18(9):1731-40. doi: [10.1093/ndt/gfg414](https://doi.org/10.1093/ndt/gfg414)
72. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* [Internet]. 1998 Sep 17 [cited 2021 Jun 28];339(12):799-805. doi: [10.1093/ndt/gfg414](https://doi.org/10.1093/ndt/gfg414)
73. Wachter DL, Neureiter D, Câmpean V, Hilgers KF, Büttner-Herold M, Daniel C, et al. In-situ analysis of mast cells and dendritic cells in coronary atherosclerosis in chronic kidney disease (CKD). *Histol Histopathol* [Internet]. 2018 Aug [cited 2021 Jun 19];33(8):871-886. doi: [10.14670/HH-11-988](https://doi.org/10.14670/HH-11-988)
74. Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P, Gionanlis L, Belechri AM, Koukoudis P, et al. Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients: association with inflammation,

- dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2002 Mar [cited 2021 Jun 26];17(3):435-41. doi: [10.1093/ndt/17.3.435](https://doi.org/10.1093/ndt/17.3.435)
75. Lu TM, Chung MY, Lin CC, Hsu CP, Lin SJ. Asymmetric dimethylarginine and clinical outcomes in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011 Jul [cited Jun 26];6(7):1566-72. doi: [10.2215/CJN.08490910](https://doi.org/10.2215/CJN.08490910)
76. Wang CP, Lu LF, Yu TH, Hung WC, Chiu CA, Chung FM, et al. Associations among chronic kidney disease, high total p-cresylsulfate and major adverse cardiac events. *J Nephrol* [Internet]. 2013 Jan-Feb [cited 2021 May 29];26(1):111-8. doi: [10.5301/jn.5000111](https://doi.org/10.5301/jn.5000111)
77. Stompór T, Pasowicz M, Sułłowicz W, Dembińska-Kieć A, Janda K, Wójcik K, et al. An association between coronary artery calcification score, lipid profile, and selected markers of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2003 Jan [2021 cited May 20];41(1):203-11. doi: [10.1053/ajkd.2003.50005](https://doi.org/10.1053/ajkd.2003.50005)
78. Tuttle KR, Short RA. Longitudinal relationships among coronary artery calcification, serum phosphorus, and kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 [cited 2021 May 23];4(12):1968-1973. doi: [10.2215/CJN.01250209](https://doi.org/10.2215/CJN.01250209)
79. Stahls, PF, Lightell, DJ, Moss, SC, Goldaman CK, Woods C. Proteína Morfogenética Óssea Sérica Elevada 4 em Pacientes com Doença Renal Crônica e Doença da Artéria Coronariana. *J. of Cardiovasc. Trans. Res* [Internet]. 2009 [cited May 29];6, 232–238 (2013). <https://doi.org/10.1007/s12265-012-9429-9>
80. Kahn MR, Fallahi A, Kim MC, Esquitin R, Robbins MJ. Coronary artery disease in a large renal transplant population: implications for management. *Am J Transplant* [Internet]. 2011 Dec [cited 2021 may 10];11(12):2665-74. doi: [10.1111/j.1600-6143.2011.03734.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03734.x)

81. De Lima JJ, Sabbaga E, Vieira ML, de Paula FJ, Ianhez LE, Krieger EM, et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension* [Internet]. 2003 Sep [cited 2021 Jun 12];42(3):263-8. doi: [10.1161/01.HYP.0000087889.60760.87](https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000087889.60760.87)
82. Patel AD, Abo-Auda WS, Davis JM, Zoghbi GJ, Deierhoi MH, Heo J, et al. Prognostic value of myocardial perfusion imaging in predicting outcome after renal transplantation. *Am J Cardiol* [Internet]. 2003 Jul 15 [cited 2021 Jun 29];92(2):146-51. doi: [10.1016/s0002-9149\(03\)00529-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00529-0)
83. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, et al. ISCHEMIA-CKD Research Group. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 23 [cited 2021 jun 30] ;382(17):1608-1618. doi: [10.1056/NEJMoa1915925](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915925)
84. De Lima JJG, Gowdak LHW, de Paula FJ, Muela HCS, David-Neto E, Bortolotto LA. Evaluation of a protocol for coronary artery disease investigation in asymptomatic elderly hemodialysis patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis* [Internet]. 2018 Nov 14 [cited 2021 jun 30];11:303-311. doi: [10.2147/IJNRD.S174018](https://doi.org/10.2147/IJNRD.S174018)
85. Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, et al. American Society of Transplantation. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* [Internet]. 2001 [cited 2021 Jul 20];1 Suppl 2:3-95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12108435/>
86. Gaston RS, Danovitch GM, Adams PL, Wynn JJ, Merion RM, Deierhoi, et al. The report of a national conference on the wait list for kidney transplantation. *Am J Transplant* [Internet]. 2003 Jul; [cited Jul 12];3(7):775-85. doi: [10.1034/j.1600-6143.2003.00146.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-6143.2003.00146.x)
87. Serra R, Bracale UM, Ielapi N, Del Guercio L, Di Taranto MD, Sodo M,

- et al. The Impact of Chronic Kidney Disease on Peripheral Artery Disease and Peripheral Revascularization. *Int J Gen Med* [Internet]. 2021 Jul 23 [cited 2021 dec 17];14:3749-3759. doi: [10.2147/IJGM.S322417](https://doi.org/10.2147/IJGM.S322417).
88. Ricardo AC, Anderson CA, Yang W, Zhang X, Fischer MJ, Dember LM, et al. CRIC Study Investigators. Healthy lifestyle and risk of kidney disease progression, atherosclerotic events, and death in CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2015; [cited 2021 dec 30] 65(3):412–424. doi: [10.1053/j.ajkd.2014.09.016](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.09.016)
89. Instituto do coração: HCFMUSP. *INCOR 40 anos: eternizando nossas conquistas e realizações*, 1ª edição. São Paulo (São Paulo): BB editora; 2018.
90. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, Machado CA, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq. Bras. Cardiol* [Internet]. 2021 [cited 2021 dec 10].;116(3):516-658. Disponível em: <https://abccardiol.org/article/diretrizes-brasileiras-de-hipertensao-arterial-2020/>
91. Mastrocola LE, Amorim BJ, Vitola JV, Brandão SCS, Grossman GB, Lima RSL, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Cardiologia Nuclear – 2020 *Arq. Bras. Cardiol* [Internet]. 2020 [cited 2021 dec 10].;114(2):325-49. Disponível em: <https://abccardiol.org/article/atualizacao-da-diretriz-brasileira-de-cardiologia-nuclear-2020/>.
92. Barberato SH, Romano MMD, Beck ALS, Rodrigues ACT, Almeida ALC, Assunção BMBL, et al. Posicionamento sobre Indicações da Ecocardiografia em Adultos – 2019. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2019; [cited 2021 jun10] 113(1):135-181. Disponível em: <https://abccardiol.org/article/posicionamento-sobre-indicacoes-da->

[ecocardiografia-em-adultos-2019/](#)

93. Cournot M, Boccalon H, Cambou JP, Guilloux J, Taraszkievicz D, Hanaire-Broutin H, et al. Accuracy of the screening physical examination to identify subclinical atherosclerosis and peripheral arterial disease in asymptomatic subjects *J Vasc Surg* [Internet]. 2007 Dec;[cited 2021 oct 29]46(6):1215-21. doi: [10.1016/j.jvs.2007.08.022](#).
94. Manfrini O, Amaduzzi PL, Cenko E, Bugiardini R. Prognostic implications of peripheral artery disease in coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2018 Apr [cited 2021 Jun 15];39:121-128. doi: [10.1016/j.coph.2018.04.005](#)
95. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation* [Internet]. 2021 Mar 16 [cited 2021 Jun 15];143(11):1157-1172. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686](#)
96. Stack AG. Coronary artery disease and peripheral vascular disease in chronic kidney disease: an epidemiological perspective. *Cardiol Clin* [Internet]. 2005 Aug [cited 2022 Dec 15];23(3):285-98. doi: [10.1016/j.ccl.2005.04.003](#)
97. Collins AJ, Kasiske B, Herzog C, Chavers B, Foley R, Gilbertson D, et al. United States Renal Data System. Excerpts from the United States Renal Data System 2004 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2005 Jan[cited 2021 oct 29];45(1 Suppl 1): A5-7, S1-280. doi: [10.1053/j.ajkd.2004.10.009](#).
98. Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Alexander KP, Senior R, et al. ISCHEMIA Research Group. Baseline Characteristics and Risk Profiles of Participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2019 Mar 1[cited 2022 jan 20];4(3):273-286. doi: [10.1001/jamacardio.2019.0014](#).

99. de Albuquerque Seixas E, Carmello BL, Kojima CA, Contti MM, Modeli de Andrade LG, Maiello JR, et al. Frequency and clinical predictors of coronary artery disease in chronic renal failure renal transplant candidates. *Ren Fail* [Internet]. 2015 May [cited 2022 jan 20];37(4):597-600. doi: [10.3109/0886022X.2015.1007822](https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1007822).
100. Lee CC, Wu CJ, Chou LH, Shen SM, Chiang SF, Jen PC, et al. Peripheral artery disease in peritoneal dialysis and hemodialysis patients: single-center retrospective study in Taiwan. *BMC Nephrol* [Internet]. 2012 Sep 3 [cited 2022 jan 20];13:100. doi: [10.1186/1471-2369-13-100](https://doi.org/10.1186/1471-2369-13-100).
101. AbuRahma AF, Adams E, AbuRahma J, Mata LA, Dean LS, Caron C, et al. Critical analysis and limitations of resting ankle-brachial index in the diagnosis of symptomatic peripheral arterial disease patients and the role of diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Vasc Surg*. 2020 [Internet] Mar [cited 2022 jan 20];71(3):937-945. doi: [10.1016/j.jvs.2019.05.050](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.05.050).
102. Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, et al. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2002 Jul [cited 2022 jan 20];13(7):1918-27. doi: [10.1097/01.asn.0000019641.41496.1e](https://doi.org/10.1097/01.asn.0000019641.41496.1e).
103. Furuhashi T, Moroi M, Awaya T, Minakawa M, Masai H, Kunimasa T, et al. Usefulness of stress myocardial perfusion imaging and baseline clinical factors for predicting cardiovascular events in patients with prior coronary artery disease. *Circ J* [Internet]. 2014 [cited 2022 jan 20];78(7):1676-83. doi: [10.1253/circj.cj-14-0018](https://doi.org/10.1253/circj.cj-14-0018).
104. Salem MM. Hypertension in the haemodialysis population: any relationship to 2-years survival? *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1999 Jan [cited 2022 jan 20];14(1):125-8. doi: [10.1093/ndt/14.1.125](https://doi.org/10.1093/ndt/14.1.125)
105. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, et al.

- Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* [Internet]. 1995 Jan [cited 2022 jan 20];47(1):186-92. doi: [10.1038/ki.1995.22](https://doi.org/10.1038/ki.1995.22).
106. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1996 Mar [cited 2022 jan 20];27(3):347-54. doi: [10.1016/s0272-6386\(96\)90357-1](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90357-1).
107. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent JM, Murray DC, Barre PE. The outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1996 [cited 2022 jan 20]; 11:1277-85. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8672023/>.
108. Bundhun PK, Bhurtu A, Chen MH. Impact of coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention on mortality in patients with chronic kidney disease and on dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 2016 Jul [cited 2022 jan 20];95(27):e4129. doi: [10.1097/MD.00000000000004129](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004129)
109. Patel SI, Chakkera HA, Wennberg PW, Liedl DA, Alrabadi F, Cha SS, et al. Peripheral arterial disease preoperatively may predict graft failure and mortality in kidney transplant recipients. *Vasc Med* [Internet]. 2017 Jun [cited 2022 jan 20];22(3):225-230. doi: [10.1177/1358863X16689830](https://doi.org/10.1177/1358863X16689830)
110. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G, Verbeke F, Castillo-Rodriguez E, Ortiz A. Deleting Death and Dialysis: Conservative Care of Cardio-Vascular Risk and Kidney Function Loss in Chronic Kidney Disease (CKD). *Toxins (Basel)* [Internet]. 2018 Jun 12 [cited 2022 jan 20];10(6):237. doi: [10.3390/toxins10060237](https://doi.org/10.3390/toxins10060237)
111. Lemp GF, Vander Zwaag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz F, Ramanathan KB, et al. Association between the severity of diabetes mellitus and coronary arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol* [Internet]. 1987 Nov 1 [cited 2022 jan 20];60(13):1015-9. doi: [10.1016/0002-](https://doi.org/10.1016/0002-)

[9149\(87\)90344-4](#)

112. Aalten J, Peeters SA, van der Vlugt MJ, Hoitsma AJ. Is standardized cardiac assessment of asymptomatic high-risk renal transplant candidates beneficial? *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2011 Sep [cited 2022 Jan 20];26(9):3006-12. doi: [10.1093/ndt/gfq822](#)
113. Hunink MG. Appraising decision and cost-effectiveness analyses. *J Vasc Interv Radiol* [Internet]. 2001 Jul [cited 2022 Jan 20];12(7):783-7. doi: [10.1016/s1051-0443\(07\)61501-2](#)
114. Bonacchi M, Parise O, Matteucci F, Tetta C, Moula AI, Micali LR, et al. Is Peripheral Artery Disease an Independent Predictor of Isolated Coronary Artery Bypass Outcome? *Heart Lung Circ* [Internet] 2020 Oct [cited 2022 Jan 20];29(10):1502-1510. doi: [10.1016/j.hlc.2020.01.013](#)

APÊNDICE

Apêndice A – Artigo

Peripheral Artery Disease Diagnosed by Pulse Palpation as a Predictor of Coronary Artery Disease in Patients with Chronic Kidney Disease.

Running Title: Peripheral and coronary artery disease

Daniel BC Dos Santos,¹ RN, Luis Henrique W Gowdak,¹ MD, PhD, Elias David-Neto, MD, PhD, ² Felizardo A Nataniel,¹ MD, Jose JG De Lima,¹MD, PhD, Luiz A Bortolotto,¹ MD, PhD.

¹Heart Institute (InCor) and Renal Transplant Unit, ² Hospital das Clínicas, University of São Paulo Medical School, Brazil.

Correspondence

Daniel BC Dos Santos

Heart Institute (InCor)

Rua Eneas Carvalho Aguiar 4405403-000 São Paulo, SP, Brazil

Phone: 55 11 995135512

E-mail: daniel_bdcs@hotmail.com

Abstract

There is a need of simple, inexpensive and reliable noninvasive testing to predict coronary artery disease (CAD) in patients with chronic kidney disease (CKD), where prevalence of cardiovascular (CV) events and death is elevated. We analyzed the association between peripheral artery disease (PAD) and CAD in 201 patients with stage 5 CKD on dialysis using a prospective observational cohort. Diagnosis of PAD by both palpation and USD were significantly correlated. In patients with PAD diagnosed by palpation, CAD was observed in 45%, while in those diagnosed by USD, CAD was present in 60%. Absence of pulse by palpation predicted CAD with a sensitivity of 55% and a specificity of 76%; USD showed a sensitivity of 62% and specificity of 60% to predict CAD. The risk of combined serious CV events and death was significantly higher in subjects with PAD diagnosed by palpation but not by USD. PAD assessed by palpation also correlated with the occurrence of multivessel CAD and with the probability of coronary intervention. Both methods are moderately useful for predicting CAD, but PAD diagnosis by palpation was a better predictor of combined CV events and death and was also associated with CAD severity and likelihood of intervention.

Keywords

Chronic kidney disease, peripheral artery disease, coronary artery disease, pulse palpation, Doppler ultra sound.

Introduction

Peripheral artery disease (PAD) is a manifestation of systemic atherosclerosis often observed in connection with chronic kidney disease (CKD).¹ PAD in the general and dialysis populations is a predictor of major cardiovascular events, especially those associated with coronary artery disease (CAD).^{2,3} CAD is highly prevalent and one of the main causes of morbidity and mortality in patients with CKD.^{2,4} The exact proportion of dialysis patients that holds both, CAD and PAD it is not well known. Also, there are few data on the influence of PAD on prognosis of patients on dialysis with and without CAD.

Given the prevalence and importance of PAD, it should be routinely investigated in patients under hemodialysis. There are several methods used for diagnosing PAD. The “gold standard” is angiography that is indicated in those patients in whom a non-invasive test suggests significant vascular obstruction or when there is clear clinical evidence of severe disease.^{5,6} Among the non-invasive methods, arterial Doppler ultrasound (USD) stands out as the most used due to its relatively low cost and availability in most services.⁷

At our institution, we initiated a systematic prospective cardiovascular evaluation, following a pre-specified protocol, of patients on the kidney transplant waiting list. The objective was to define the best approach for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases (the KiHeart cohort) with an emphasis on CAD. Although the use of this approach has resulted in a significant decrease in the incidence of cardiovascular complications over the years, the cost and time taken to complete the assessment of patients at higher risk are considerable, as it requires the use of non-invasive tests for myocardial ischemia for most patients and coronary angiography in selected cases. Based on these findings, we have sought a methodology based on history and physical examination that is sufficiently accurate to allow the indication of coronary angiography without resorting to other non-invasive tests.

The purpose of this investigation was to determine the association between PAD, as assessed by noninvasive testing, and CAD in patients treated by hemodialysis in the waiting list for renal transplantation and to assert the influence of that association on prognosis and clinical management.

Methods

Patient selection

The study was approved by the institutional ethics committee and conducted according to the Declaration of Helsinki. This was a single-center observational study on data collected prospectively from patients with CKD, stage 5, undergoing hemodialysis. Patients were being considered to receive their first kidney graft at the Renal Transplant Unit, Division of Urology, University of São Paulo Medical School, and they were referred to the Heart Institute (InCor) for cardiovascular assessment before being formally included

on the waiting list. Between January 2015 and March 2021, 246 patients were evaluated. Individuals who underwent coronary intervention before being admitted to the cohort and who had incomplete medical records were excluded, leaving 201 subjects to be finally selected for the study.

Patients were treated by maintenance hemodialysis performed in 4-hour sessions, 3 times/week with a bicarbonate bath and were maintained on statins, aspirin, ACE inhibitors (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors) and beta-blockers, regardless of symptoms or evaluation results, according to current guidelines for secondary prevention of cardiovascular events⁸.

Patients were followed up prospectively for a period of 6 years and were evaluated at the beginning, after 12 months and annually up to the conclusion of the study. Censored events were verified during clinical visits, by telephone or e-mail.

The primary endpoints were the composite incidence of major cardiovascular events (myocardial infarction, unstable angina, sudden death, stroke, peripheral vascular event, or new-onset heart failure), coronary events (unstable angina, myocardial infarction, and sudden death), and death from any cause.

Study protocol

A prespecified comprehensive cardiovascular investigation was performed, as has been reported.⁷ Patients underwent a 12-lead resting EKG and a transthoracic echocardiogram as part of their evaluation. Noninvasive testing for CAD with dipyridamole/adenosine myocardial stress testing by SPECT with Tc-99m Sestamibi was performed in selected cases (n=186). Patients with either noninvasive testing suggestive of CAD, diabetes, or clinical evidence of cardiovascular disease (angina, previous myocardial infarction or stroke, left ventricular dysfunction, or extracardiac atherosclerosis) were eligible for coronary angiography (n= 157). Significant CAD was arbitrarily defined as luminal stenosis $\geq 70\%$ in one or more epicardial arteries or a 50% narrowing of a main left coronary artery by visual estimation from 2 independent experts. PAD was defined as either absence of a pulse in at least one of the main distal arteries of the lower limb (anterior and posterior tibial arteries) by the same investigator, or at least a 50% narrowing, on the same vessels, as assessed by

arterial Doppler ultrasound realized by a blinded examiner on the clinical vascular condition of the patient using standard methodology routinely applied in our institution.

Statistical analysis

The analysis was performed with a statistical program (R Core Team, 2021). Results were presented as means \pm SD or percentages. Differences between groups were assessed with Fisher's exact test (for categorical data), or two-tailed Student's t test (for continuous data), or Mann-Whitney test for independent samples, when appropriate. For the palpation method and USD of the lower limbs, performance measures with 95% confidence intervals were considered. To evaluate the performance of both methods, a value above 70% was considered. The correlation of variables was performed using Pearson's or Spearman test accordingly. Logistic regression analysis was used to investigate the association of PAD/CAD and outcomes. The analysis of coronary event-free survival and death from any cause was performed using the Kaplan-Meier method and the curves were compared using log-rank. The Cox model was used to assess variables independently associated with outcomes. Statistical significance was set at $p < 0.05$ and all p values are bilateral.

Results

The study population included 201 participants, 58.7% men and 74.6% white (Table 1). The mean age was 55.2 (\pm 11.8) years. Patients were on hemodialysis for 40.2 \pm 45.6 months (median 13 months). Most individuals had at least one classic cardiovascular risk factor, including previous/current smoking (52.2%), dyslipidemia (32.3%), diabetes (56.7%), hypertension (57.7%), and overweight (mean body mass index: 27.1 \pm 5.3 kg/m²). Other cardiovascular diseases were observed: previous stroke (9.5%), myocardial infarction (14.4%) and heart failure (10.9%).

PAD was observed in 31% of patients using palpation of the pulses and 43% using the Doppler method. The diagnosis of PAD by palpation and ultrasound were significantly correlated ($p < 0.0001$, OR= 27.37 95%CI 12.00 – 71.52). The proportion of individuals with absent pulses among those with obstruction \geq 50% on Doppler was 64%. The specificity, sensitivity, positive

predictive value, and negative predictive value of the palpation method for PAD using USD Doppler as a reference were the following 94%, 64%, 89% and 78%, respectively.

The prevalence of angiographically proven significant CAD in 157 patients undergoing the test was 53%. The proportion of individuals with absent pulse who had CAD was 45% (OR=2.58 95% CI 1.24 – 5.65, $p=0.014$). CAD was observed in 60% of patients with PAD through Doppler method (OR=2.89 95% CI 1.45 - 5.93, $p=0.003$). Regarding specificity, sensitivity, positive predictive value and negative predictive values of the palpation method and Doppler in the prediction of CAD, both methods showed low accuracy, although both had a positive predictive values greater than 70% (Table 1). The results of myocardial scintigraphy, a screening method for CAD used in our service to indicate invasive coronary studies, did not correlate with the presence of CAD assessed by coronary angiography: (OR= 1.71 (95% CI 0.87 - 3.45), $p=0.212$). The specificity, sensitivity, positive predictive value and negative predictive value for myocardial scintigraphy in the detection of CAD also showed low accuracy (60%, 53%, 73%, 38%).

Figures 1A and 1B shows the Kaplan-Meier plots for the risk of combined cardiovascular events in patients with and without PAD by palpation and Doppler. The cumulative risk of cardiovascular events was significantly higher in patients with PAD assessed by palpation method ($p=0.024$), but was similar in patients with PAD defined by Doppler. The results suggest that detection of PAD by absence of pulses is more efficient in detecting patients at higher risk of events. Figures 1C and 1D show the Kaplan – Meier plots for the risk of coronary events according to palpation method and by Doppler. The results of the two methods did not correlate with the risk of coronary events. Figures 1E and 1F shows the Kaplan – Meier Plots for PAD related all cause mortality using the two diagnostic methods. The risk of death from any cause was significantly higher in individuals with PAD diagnosed by palpation ($p<0.001$). In patients with Doppler defined by PAD, the difference between patients with and without PAD did not reach statistical significance.

The impact of PAD on the prognosis adjusted for other risk factors is represented in Tables 2 and 3. PAD, diagnosed by palpation, was a predictor of

combined cardiovascular events and death from any cause after adjustment for other risk factors. The same, however, did not occur when the diagnosis was based on Doppler.

There was a significant association between PAD diagnosed by palpation and the occurrence of multivessel coronary disease defined by stenosis in at least 2 epicardial arteries ($p=0.013$) and with the probability of indication for coronary intervention ($p=0.019$). These associations were not verified when PAD was diagnosed by Doppler ($p= 0.092$ and 0.060 , respectively).

Discussion

This study evaluated the association between PAD and CAD in patients under hemodialysis and the possible implications of this finding for the prognosis and management of patients with stage 5 CKD. The investigation exposes the complexity of screening for CAD in patients with chronic kidney disease with multiple risk factors, in particular those undergoing dialysis treatment. Although coronary atherosclerosis is prevalent in this population, its symptoms are absent or atypical, which requires the indication of screening tests in most cases. As demonstrated in this study, myocardial scintigraphy showed low accuracy in the diagnosis of CAD for this population. Therefore it is important to find diagnostic alternatives with adequate degrees of precision and that reduce the time, risk and cost of the investigation.^{5,9}

We propose an alternative method for the prediction of CAD and indication of coronary angiography, as the assessment of PAD by palpation method (absence of peripheral pulses). Two reasons justify our choice, the first because its presence correlates with CAD in the general population, second because it is possible to diagnose it by a simple palpation of the peripheral pulses, a maneuver that is part of the standard physical examination of every patient suspected of having a cardiovascular disease. We considered Doppler with stenosis $\geq 50\%$ as the gold standard, as we were interested in verifying whether the palpation method could replace Doppler in the identification of patients with severe vasculopathy.¹⁰ In the general population, both methods were used separately to diagnose PAD in individuals with subclinical arteriosclerosis.^{7,11} To the best of our knowledge, this is the first study in the

clinical area that compares the use of Doppler and pulse palpation in identifying PAD and predicting CAD.

Usefulness of PAD to predict CAD

We showed that palpation proved to be a simple, safe and reliable method of detecting PAD when compared to Doppler. PAD diagnosed by both methods was useful to identify patients with a higher probability of CAD and, therefore, may help in the indication of invasive and non-invasive evaluation for CAD. In studies in high-risk patients with stage 5 CKD, it was observed that the presence of extracardiac atherosclerotic disease, such as PAD, was associated with a higher probability of CAD and a higher risk of cardiovascular events.^{3,5}

Confirming the assumption that patients with stage 5 CKD included in this study were indeed at high risk for CAD, the overall prevalence of coronary stenosis was 53%. The association of PAD with ischemic heart disease is frequent. This fact is due to the systemic nature of atherosclerosis, which usually affects multiple sites simultaneously.¹ Our results are in agreement with this concept, as patients with PAD and CAD had most of the risk factors in common. The exact prevalence of CAD in renal patients with PAD is poorly understood, but is likely to be at least as high as in the general population.⁴ In the present series, we showed that CAD occurred in 44.9% of patients with PAD by palpation method and in 59.9% by Doppler ultrasound. Both methods correlated significantly with CAD, with patients with PAD being twice as likely to have CAD. Studies with patients with stage 5 CKD reported that the prevalence of CAD in patients with PAD was 20% to 36%, respectively.^{11,12}

We observed that both palpation and Doppler methods showed positive predictive values greater than 70%. For a test to be considered clinically useful, it must achieve sensitivity and specificity close to 80%. When the prevalence of the disease is high, as in our population, the sensitivity and particularly, the negative predictive value must be even greater to prevent patients with severe disease to be undiagnosed.⁹ In view of these findings, we understand that in our CKD population, PAD is associated with a high prevalence of CAD, but its absence did not exclude the need to indicate coronary angiography.

PAD diagnosed by the palpation was also correlated with the prevalence of multivessel disease and with the possibility of indicating coronary

intervention. This last result was, in our opinion, one of the most relevant in this study because it implies that the absence of pulses on palpation not only correlates with the anatomy, but allows us to suppose that subjects without peripheral pulses are more likely to be eligible for intervention even before angiography. Results similar to our study were found by Hur et al.¹³, where 2,687 patients who underwent preoperative coronary angiography before elective PAD were reviewed. The authors found that the prevalence of CAD in one or more epicardial arteries (>70% narrowing) was 55%. In another study, Cho et al. observed significant CAD (narrowing \geq 50%) in 62% of patients with PAD undergoing peripheral and simultaneous coronary angiography.¹⁴

Impact of PAD and CAD on prognosis

We found that PAD confers a similar risk of future combined cardiovascular events and deaths from any cause in patients with stage 5 CKD. The influence of PAD remained significant even after adjustment for the interference of confounding factors. However, this increased risk was evidenced only when PAD was diagnosed by palpation of the pulses. The explanation of this apparent paradox is that the absence of a pulse probably functions as a marker of the severity and systemic spread of atherosclerotic disease. Therefore, it is understood that patients without pulses in the extremities, meaning severe PAD, should be considered at higher risk of events and death and treated as such, reinforcing the need for in-depth coronary investigation in this group. As it is well known that coronary events are common in this population, we expected that PAD would also be a predictor of myocardial infarction and unstable angina. This fact did not happen, however, probably because the number of coronary events was small in our sample.

Only PAD, diagnosed by palpation method, was a predictor of combined cardiovascular events and death from any cause after the results were adjusted for other risk factors. In the literature, several risk factors associated with PAD in patients with CKD are mentioned.^{15,16} In our study, the lack of impact of other classic risk factors on these outcomes may have been a consequence of the small number of patients in our sample. Alternatively, it could be considered that risk factors become relevant only when they cause major structural changes in the cardiovascular system.

Limitations

Our findings must be considered in the context of the following potential limitations. Given its observational design, selection bias and confounding may have impacted the observed relationships between identified predictors and our outcomes of interest. Another fact is that the study is a single center and had a small number of subjects included. Finally, because the patients included belong to a selected group, consequently, the results cannot be extrapolated to all individuals with CKD, especially for those who are not in stage 5 on dialysis. Furthermore, we did not assess the impact of transplantation or coronary intervention on the event rate.

Conclusion

In conclusion, palpation of the pulses in lower limbs is an adequate, simple, safe and inexpensive approach that can be used for the diagnosis of PAD, with no need for further evaluation in patients with stage 5 CKD. In patients with high cardiovascular risk, as patients with CKD under dialysis, pulse palpation can guide the indication of invasive tests searching for coronary disease with a performance not inferior to myocardial scintigraphy. PAD, diagnosed by pulse palpation, is correlated with the occurrence of serious outcomes and identifies a group most likely to have an indication for coronary intervention. For these reasons, the detection of PAD by palpation can be considered an additional tool for risk stratification and help in the selection of patients with indication for invasive tests and, in this way, contribute to change the current practices of clinical evaluation of patients in the waiting list for kidney transplantation.

Declaration of conflicting interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

This research has not received any specific grants from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

1. Garimella PS, Hirsch AT. Peripheral artery disease and chronic kidney disease: clinical synergy to improve outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21(6): 460-71.
2. Otsubo S, Kitamura M, Wakaume T, et al. Association of peripheral artery disease and long-term mortality in hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2012; 44: 569–73. d
3. de Albuquerque Seixas E, Carmello BL, Kojima CA, et al. Frequency and clinical predictors of coronary artery disease in chronic renal failure renal transplant candidates. *Ren Fail* 2015; 37(4): 597-600.
4. Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT Jr, et al. Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 64(2): 603-9.
5. Gowdak LH, de Paula FJ, César LA, et al. A new risk score model to predict the presence of significant coronary artery disease in renal transplant candidates. *Transplant Res.* 2013; 2(1): 18.
6. Gowdak LH, de Paula FJ, César LA, et al. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 553–558.
7. Keven A, Durmaz MS. The importance of community screening of asymptomatic elderly for peripheral arterial disease by Doppler ultrasound and ankle-brachial index. *J Ultrason* 2017; 17(71): 235-240.
8. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC; National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113(19): 2363-72.
9. De Lima JJ, Sabbaga E, Vieira ML, et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension* 2003; 42(3): 263-8.

10. Hwang JY. Doppler ultrasonography of the lower extremity arteries: anatomy and scanning guidelines. *Ultrasonography* 2017; 36(2): 111-119.
11. Morooka H, Tanaka A, Inaguma D, et al. Peripheral artery disease at the time of dialysis initiation and mortality: a prospective observational multicenter study. *BMJ Open* 2020; 10(12): e042315.
12. De Lima JJG, Gowdak LHW, de Paula FJ, et al. Evaluation of a protocol for coronary artery disease investigation in asymptomatic elderly hemodialysis patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2018 14; 11:303-311.
13. Hur DJ, Kizilgul M, Aung WW, et al. Frequency of coronary artery disease in patients undergoing peripheral artery disease surgery. *Am J Cardiol* 2012; 110: 736-740.
14. Cho SW, Kim BG, Kim DH, et al. Prediction of coronary artery disease in patients with lower extremity peripheral artery disease. *Int Heart J* 2015; 56:209-212.
15. Furuhashi T, Moroi M, Awaya T, et al. Usefulness of stress myocardial perfusion imaging and baseline clinical factors for predicting cardiovascular events in patients with prior coronary artery disease. *Circ J* 2014; 78(7): 1676-83.
16. Serra R, Bracale UM, Ielapi N, et al. The Impact of Chronic Kidney Disease on Peripheral Artery Disease and Peripheral Revascularization. *Int J Gen Med* 2021; 14: 3749-3759.

Table 1- Specificity, sensitivity, positive predictive value and negative predictive value of the methods for diagnosis of PAD in the detection of CAD.

Method	Specificity	Sensitivity	PPV	NPV
Palpation	76%	45%	80%	30%
USD Doppler	60%	66%	79%	43%

NPV = negative predictive value

PPV = positive predictive value

Table 2 - Factors influencing the probability of combined cardiovascular events.

Variable	OR	95%CI	P-valeu
Age \geq 50 years	1.605	0.602-4.280	0.344
White race	1.751	0.667-4.492	0.259
Male sex	1.041	0.468-2.315	0.922
Smoking	0.494	0.225-1.084	0.079
Diabetes	0.653	0.280-1.525	0.325
Hypertension	1.464	0.674-3.183	0.335
PAD (palpation)	3.214	1.160-8.906	0.025
PAD (Doppler)	0.863	0.303-2.463	0.783

Table 3 - Factors influencing the probability of death from any cause.

Variable	OR	95%CI	P-valeu
Age \geq 50 years	1.808	0.602-4.280	0.344
White race	1.741	0.667-4.492	0.259
Male sex	0.479	0.468-2.315	0.922
Smoking	0.988	0.506-1.977	0.997
Diabetes	1.475	0.697-3.124	0.310
Hypertension	0.469	0.240-0.916	0.027
PAD (Palpation)	2.653	1.158-6.080	0.021
PAD (Doppler)	0.816	0.352-1.891	0.635

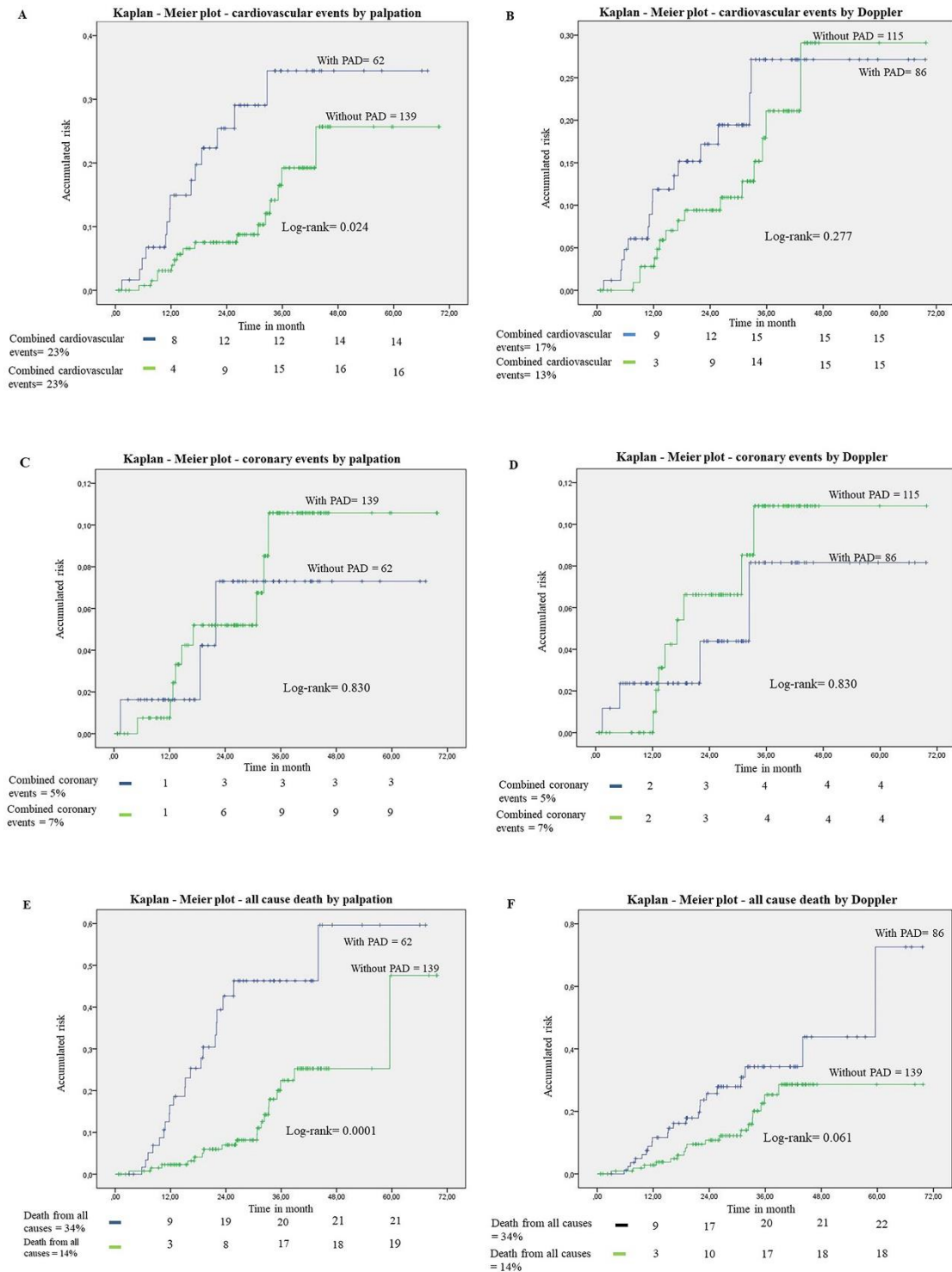


Figure Legends

Figure 1 Kaplan-Meier plots. (A) Risk of combined cardiovascular events according to PAD by palpation method (n=201). (B) Risk of combined cardiovascular events according to DAP by Doppler method (n=201). (C) Risk of coronary events according to PAD by palpation (n=201). (D) Risk of coronary events according to DAP by Doppler (n=201). (E) Risk of death from any cause according to the PAD by the palpatory

method (n=201). (F) Risk of death from any cause according to DAP by the Doppler method (n=201). PAD, Peripheral arterial disease.