Zaida Noemy Cabrera Jimenez

**Índice de pressão tornozelo-braquial em pacientes
renais crônicos incidentes em hemodiálise**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências

Programa: Nefrologia

Orientadora: Dra. Rosilene Motta Elias

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Jimenez, Zaida Noemy Cabrera

Índice de pressão tornozelo-braquial em pacientes renais crônicos incidentes em hemodiálise / Zaida Noemy Cabrera Jimenez. -- São Paulo, 2011.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Nefrologia.

Orientador: Rosilene Motta Elias.

Descritores: 1.Doença arterial periférica 2.Pressão arterial 3.Mortalidade
4.Diálise renal 5.Doenças cardiovasculares

USP/FM/DBD-347/11

DEDICATÓRIA

...A Deus por permanecer sempre ao meu lado, mesmo sendo questionado tantas vezes e por me perdoar por não saber o que digo nos momentos de desespero.

...Aos meus queridos pais Ricardo e Martha, por possibilitar a realização deste sonho através de um trabalho árduo e digno abrindo mão do conforto e convívio familiar.

...Aos meus queridos irmãos Franz, Beatriz, Flóri Luz e Richard por compreender todos os momentos de ausência e por todo o apoio que sempre me deram.

... Ao meu amado filho Santiago, que traz tanta luz e gosto para minha vida, um amor especial.

... Ao meu querido esposo Juan Carlos, por acompanhar-me nesta longa jornada, não desanimando nos momentos difíceis.

... A minha orientadora, a Professora Dra. Rosilene Motta Elias, por sua infinita paciência e dedicação.

"É graça divina começar bem. Graça maior persistir na caminhada certa. Mas graça das graças é não desistir nunca."
Dom Hélder Câmara

AGRADECIMENTOS

DEUS primeiro... Obrigada por TUDO!!!!

A Profª. Dra. Rosilene Motta Elias agradeço profundamente por ter assumido a orientação desta tese, tendo-me acompanhado em cada momento, demonstrando sua alta capacidade técnica como professora e pesquisadora, além de um espírito humanístico que a qualificam como um ser humano especial, sem seu apoio irrestrito não teria ousado sonhar com este momento.

*"O homem superior é modesto em seu discurso, mas
excede em suas ações"
Confúcio (59 - 479 AC)*

Ao Prof. Dr. João Egidio Romão Junior, pela oportunidade a mim oferecida, por ter me recebido tão gentilmente, sempre disposto a contribuir e enriquecer este trabalho.

Aos meus queridos pais Ricardo e Martha pelos valores, incentivo, força e encorajamento; obrigada por compreender todos os momentos de ausência e por todo o apoio incondicional que me deram.

*"Não me troque pela saudade... pense, acredite que a cada momento
vazio, eu estou ao seu lado, sempre te protegendo e te amando"
Gabriel Petrone*

*Ao meu querido esposo Juan Carlos pelo alicerce, por estar junto comigo em cada momento e por sempre acreditar que **Vai dar tudo certo!!!***

"Para estar junto não é preciso estar perto, e sim do lado de dentro"

Leonardo Da Vinci

Ao Prof. Dr. Mario Osvaldo Brandecic Peredo por ter acreditado em mim, pelo exemplo de caráter, determinação, pelos ensinamentos e lição de vida que sempre passou "Nada custa mais do que vale!!!".

"O maior líder é aquele que reconhece a sua pequenez extrai força da sua humildade e experiência da fragilidade"

Augusto Gury

Aos que me formaram nefrologista, no Hospital Biocor Instituto de Belo Horizonte Minas Gerais: Prof. Dr. Alberto Paulucci, Dr. Hélcio Antonio Tavares Filho, Dra. Michele Costalacio Duarte, pelos ensinamentos e amizade sincera.

Aos membros da banca de qualificação: Prof. Dr. João Egidio Romão Junior, Prof. Dr. Hugo Abensur, Prof. Dr. Henrique Dalomba, por ter aceitado participar da avaliação deste trabalho, pelas numerosas contribuições e críticas fundamentais que auxiliaram na continuidade desse projeto.

Ao Prof. Dr. Flávio Justo Maciel, pelo estímulo e incentivo nos meus primeiros momentos de residência médica, e pelo apoio nos momentos mais difíceis, pelo exemplo de médico, clínico e professor apaixonado pelo que faz e que serve de inspiração aos seus alunos.

"As pessoas entram em nossa vida por acaso, mas não é por acaso que elas permanecem"

Lilian Tonet

Ao Dr. Benedito Pereira e Dr. Rodrigo Bueno, por se mostrarem sempre dispostos a ajudar, e principalmente pela amizade e confiança oferecida.

Ao Isaac Castro pela ajuda estatística, a paciência e esclarecimentos de dúvidas que surgiram durante a análise dos dados.

A enfermeira Sonia Makida e Lucinei Pereira G, pela inestimável colaboração nos estágios iniciais do trabalho.

Ao Pedro e a Eliana secretários da Pós Graduação, pela imensa disponibilidade, e pelo inestimável auxílio nas tarefas burocráticas

Aos pacientes que generosamente aceitaram participar desta pesquisa.

De maneira geral gostaria de agradecer todas as pessoas que de alguma forma participaram de alguma das etapas para a realização deste trabalho. Acredito que qualquer trabalho científico só se realiza com a dedicação de um grupo de pessoas, e este não foi diferente.

A todos os colaboradores da Divisão de hemodiálise, pela atenção e ajuda dispensada nos momentos que precisei de cada um deles.

A todos os demais, que não citei nominalmente, mas que participaram desta tese peço que me perdoem e agradeço de coração.

Ao CNPq, pelo auxílio financeiro proporcionado (Projeto nº 0448/08.)

"Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.

Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota."

Madre Teresa de Calcuta

Normatização adotada

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

Referências: adaptado de International Comittee of Medical Journal Editors (Vancouver).

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

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

SUMÁRIO

SUMÁRIO	Pág.
Lista de Abreviaturas	xv
Lista de Símbolos	xvi
Lista de Figuras	xviii
Lista de Tabelas	xxi
Resumo	xxiii
<i>Summary</i>	xxv
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	10
2.1 Objetivo primário	11
2.2 Objetivos secundários	11
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	12
3.1 Coleta dos dados clínicos, dos detalhes dialíticos, dos exames laboratoriais basais e dos exames complementares para obtenção do risco cardiovascular.	14
3.1.1 Coleta dos dados clínicos	14
3.1.2 Coleta dos detalhes dialíticos	16
3.1.3 Coleta dos exames laboratoriais	16
3.1.4 Exames complementares para avaliação do risco cardiovascular	16
3.2 Obtenção do ITB e validação da reprodutibilidade do método oscilométrico da medida do ITB em pacientes incidentes em hemodiálise	17

3.2.1 Procedimento para medida do ITB	17
3.2.2 Interpretação e aplicabilidade clínica do resultado da medida do ITB	20
3.2.3 Limitações e cuidados na medida do ITB	20
3.2.4 Contra-indicações à medida do ITB	21
3.2.5 Avaliação da reprodutibilidade do método oscilométrico da medida do ITB em pacientes incidentes em hemodiálise	21
3.3 Seguimento	22
3.4 Análise estatística	23
4. RESULTADOS	25
4.1 Resultados dos dados clínicos, dos detalhes dialíticos, dos exames laboratoriais basais e dos exames complementares para obtenção do risco cardiovascular	26
4.1.1 Resultados dos dados clínicos	26
4.1.2 Resultados dos detalhes dialíticos	29
4.1.3 Resultados laboratoriais	29
4.1.4 Resultados complementares para avaliação do risco cardiovascular	30
4.2 Resultados do ITB e da avaliação da reprodutibilidade do método oscilométrico da medida do ITB em pacientes incidentes em hemodiálise	32

4.2.1 ITB em dias diferentes	32
4.2.2 ITB comparando lados direito e esquerdo	33
4.2.3 ITB pré e pós diálise	36
4.2.4 ITB na subpopulação de pacientes com história de doença arterial obstrutiva periférica	40
4.2.5 Mudança de classificação do ITB comparando pré e pós diálise	45
4.3 Seguimento	49
4.3.1 Comparando características de sobreviventes e não sobreviventes	50
5. DISCUSSÃO	58
5.1 Dados clínicos, exames laboratoriais basais, exames complementares para obtenção do risco cardiovascular	59
5.2 Obtenção do ITB pelo método oscilométrico de medida de pressão arterial em pacientes incidentes em hemodiálise	62
5.3 Avaliação da reprodutibilidade do método oscilométrico da medida do ITB em pacientes incidentes em hemodiálise	62
5.4 Seguimento	66
6. CONCLUSÕES	73
7. ANEXOS	75
8. REFERÊNCIAS	78
APÊNDICE	

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

LISTA DE ABREVIATURAS

ITB	Índice de Pressão Tornozelo – Braquial
PA	Pressão Arterial
PAd	Pressão Arterial lado Direito
PAe	Pressão Arterial lado Esquerdo
DAOP	Doença Arterial Obstrutiva Periférica
DRC	Doença Renal Crônica
DCV	Doença Cardiovascular
SUS	Sistema Único de Saúde
HC-FMUSP	Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
PCR	Proteína C Reativa
TNT	Troponina T Cardíaca
HAS	Hipertensão Arterial Sistólica
Hb	Hemoglobina
Ht	Hematócrito
IC	Intervalo de confiança
n	Número
HDL	High Density Lipoprotein
LDL	Low Density Lipoprotein
BNP	Peptideo Natriurético Cerebral
PTH	Paratormônio
IgA	Imunoglobulina A

LISTA DE SÍMBOLOS

mmHg	Milímetros de mercúrio
mg	Miligramma
dl	Decilitro
cm	Centímetro
<	Menor
>	Maior
≤	Menor ou igual
=	Igual
%	Porcentagem
±	Mais ou menos
vs	Versus
+	Mais
μ/L	micra por litro
g/dL	Gramas por decilitro
mg/dL	Miligramas por decilitro
ng/dL	Nanograma por decilitro
pg/mL	Picogramas por mililitro
ml/min	Mililitro por minuto
bpm	Batimento por minuto
CV	Coeficiente de variação
DP	Desvio padrão

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	ITB: Relação entre a pressão arterial sistólica dos tornozelos e a dos braços.....	18
Figura 2.	Gráfico de Bland-Altman das diferenças entre as medidas do Índice de Pressão Tornozelo-braquial (ITB) pré e pós diálise, obtidos por método oscilométrico. As linhas pontilhadas representam os limites superior (0,33) e inferior (-0,32) de concordância.....	36
Figura 3.	Mudança de critério de ITB quando calculado pré ou pós diálise.....	43
Figura 4.	Classificação do ITB conforme medidas calculadas pré ou pós diálise.....	45
Figura 5.	Número de óbitos entre pacientes que mudaram critérios de classificação e aqueles que não mudaram	46
Figura 6.	Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com a categoria do ITB. Um menor risco de mortalidade foi observado no grupo ITB normal, 0.9-1.3 [linha verde]; Log-rank $p=0,002$; Maior risco de mortalidade foi observado no grupo ITB baixo, $<0,9$ e alto, $>1,3$ [linhas vermelha e preta, respectivamente].....	50

Figura 7. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com a categoria do ITB normal (0,9 – 1,3) ou alterado (<0,9 e >1,3). Um menor risco de mortalidade foi observado no grupo ITB normal [linha azul]; Log rank $p=0,0001$; Maior risco de mortalidade foi observado no grupo ITB alterado [linha vermelha]..... **54**

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Interpretação e classificação de acordo com valor do ITB.....	18
Tabela 2.	Dados clínicos, demográficos e laboratoriais dos pacientes renais crônicos incidentes em hemodiálise.....	24
Tabela 3.	Doença Renal Primária.....	25
Tabela 4.	Resultados laboratoriais.....	27
Tabela 5.	Resultados dos exames complementares para avaliação risco cardiovascular.....	28
Tabela 6.	Correlação das pressões sistólica e diastólica nos lados direito e esquerdo.....	32
Tabela 7.	ITB calculado à direita e à esquerda, pré e pós diálise, nas três sessões de diálise consecutivas (tempos 1, 2 e 3).....	33
Tabela 8.	Correlação do ITB entre os lados direito e esquerdo, pré e pós diálise.....	34
Tabela 9.	Comparando entre medidas de ITB pré e pós diálise.....	35
Tabela 10.	ITB de acordo com a história de DAOP.....	39
Tabela 11.	Características dos pacientes de acordo com o ITB.....	41
Tabela 12.	Características clínicas, demográficas e laboratoriais de pacientes sobreviventes e não sobreviventes.....	48
Tabela 13.	Análise de regressão de Cox.....	51
Tabela 14.	Análise de regressão de Cox incluindo ITB como variável categórica.....	53
Tabela 15.	Análise de regressão de Cox incluindo PTH no modelo.....	67

RESUMO

Resumo

Jimenez, ZC: Índice de Pressão Tornozelo-braquial em Pacientes Renais Crônicos Incidentes em Hemodiálise, dissertação (Mestrado) São Paulo. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 2011

Doença cardiovascular é uma causa importante de morte em pacientes em diálise. Doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) é um fator prognóstico de doença cardiovascular. Índice de pressão tornozelo-braquial (ITB) é um método não invasivo usado para o diagnóstico de DAOP. A diferença entre ITB pré e pós diálise ainda não foi formalmente testada e foi um dos objetivos deste estudo. Além disso, nós avaliamos o ITB como marcador de mortalidade em pacientes incidentes em hemodiálise. ITB foi obtido por método oscilométrico automático em uma população de pacientes incidentes em hemodiálise. Este estudo foi desenhado para testar a aplicabilidade da determinação do ITB com o uso de 2 aparelhos oscilométricos simultâneos de pressão arterial (Omron Corp 705 CP Corp, Tokyo, Japan) comparando pré e pós diálise assim como lados direito e esquerdo. 123 pacientes (85 homens e 38 mulheres) idade 53 ± 19 anos foram incluídos. Medidas de pressão arterial do lado direito e do lado esquerdo apresentaram médias semelhantes ($p=0,565$), assim como em 3 sessões consecutivas de diálise, tempo 1, 2 e 3 (coeficiente de variação menor que 5). Nenhuma diferença foi encontrada entre ITB pré e pós diálise, tanto no lado direito quanto no lado esquerdo, assim como nos tempos 1, 2 e 3. Em pacientes com história de DAOP, o ITB pré vs. pós diálise teve uma tendência a ser significativa no lado direito ($p=0,088$). Durante o período de acompanhamento, 31 pacientes morreram. Estes pacientes eram mais velhos e apresentaram maiores níveis de cálcio. Diabetes, hipertensão e qualquer outro fator de risco cardiovascular não estiveram associados com mortalidade.

Pacientes com ITB baixo ($<0,9$) e alto ($>1,3$) apresentaram maior mortalidade que pacientes com ITB normal ($0,9-1,3$). Foi concluído que medidas de ITB pré e pós diálise mostraram baixa variabilidade. O ITB em pacientes com história de DAOP deve ser avaliado com mais atenção. A presente técnica usada neste estudo pode ser usada como marcador de mortalidade em pacientes incidentes em hemodiálise.

Descritores: 1. Doença arterial periférica 2. Pressão arterial 3. Mortalidade
4. Diálise renal 5. Doenças cardiovasculares

Summary

Jimenez, ZC: Ankle-brachial Index in End-stage Renal Disease Incident in hemodialysis. Dissertação (Mestrado) São Paulo. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 2011.

Cardiovascular disease is an important cause of death in patients on dialysis. Peripheral arterial disease (PAD) is a prognostic factor for cardiovascular disease. Ankle-brachial index (ABI) is a non-invasive method used for the diagnosis of PAD. The difference between ABI pre and post dialysis was not yet formally tested, and it was one objective of this study. In addition, we evaluate the ABI in predict mortality in incident patients on hemodialysis. ABI was assessed by automated oscillometric device in incident patients on hemodialysis. This study was designed to assess the applicability of ABI determination with the employment of two automated oscillometric blood pressure devices simultaneously (Omron Corp 705 CP Corp, Tokyo, Japan), comparing pre and post dialysis as well right and left side. The measurements were done by using two oscillometric devices simultaneously to measure blood pressure in upper and lower extremities. 123 patients (85 men and 35 women), age 53 ± 19 years were enrolled. Blood pressure measurements on the right side and on the left side presented similar means ($p=0,565$), as well in the consecutive sessions, times 1, 2 and 3, (coefficient of variation lower than 5). We found no difference in ABI pre and post dialysis, either on the right or left side, as well in times 1, 2 and 3. In patients with history of PAD, the ABI pre vs. post dialysis was of borderline significance on the right side ($p=0.088$). During the follow-up period, 31 patients died. These patients were older and presented higher calcium level. Diabetes, hypertension and any other cardiovascular risk factor were not associated with mortality.

Patients with either low ABI or high ABI (<0.9 and >1.3 , respectively) presented higher mortality than patients with normal ABI ($0.9-1.3$). We concluded that ABI measured pre and post dialysis offered low variability. The ABI in patients with history of PAD should be evaluating with caution. The current method applied in this study can predict mortality among incident patients on hemodialysis.

Descriptors: 1. Peripheral arterial disease 2. Blood pressure 3. Mortality 4. Renal dialysis 5. Cardiovascular disease

1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

Apesar de todos os avanços tecnológicos dos últimos anos, a mortalidade de pacientes em diálise permanece inaceitavelmente alta (1,2). Tanto a mortalidade cardiovascular quanto a mortalidade de causas gerais são maiores entre os pacientes em diálise do que na população geral. De acordo com o último “European Renal Association Annual Report” (3), a expectativa de vida de um paciente de 50 anos em diálise é de menos de 8 anos, ou seja, é cerca de 20 anos a menos do que uma pessoa da mesma idade na população geral. Mesmo quando se compara um paciente de 80 anos de idade em diálise com uma pessoa da mesma idade na população geral a expectativa de vida é diminuída em 5 anos (3). Alguns fatores corroboram para justificar esta alta taxa de mortalidade nessa população: fatores tradicionais, fatores não tradicionais e fatores específicos da diálise. Entre os fatores tradicionais podemos citar idade, sexo, tabagismo, dislipidemia, hipertensão arterial, obesidade e diabetes mellitus. Entre os fatores não tradicionais podemos citar a inflamação (como aumento das taxas de proteína C reativa), peptídeo natriurético cerebral (BNP), acúmulo de inibidores endógenos da síntese de óxido nítrico, apnéia do sono, entre outros. Há ainda os fatores específicos da diálise como a uremia em si, a anemia, a hiperfosfatemia e o hiperparatireoidismo (4).

Existem alguns escores para o cálculo do risco cardiovascular de um indivíduo. Se, por exemplo, calculássemos o risco de morte de um homem de 50 anos, tabagista, com pressão arterial sistólica de 140 mmHg, colesterol de 190 mg/dL, com história prévia de infarto do miocárdio, seu risco seria de 5,4% nos 5 anos seguintes (5). A atual taxa de morte em um paciente em diálise com os mesmos fatores de risco é 10 vezes maior (50%). Esta diferença no risco sugere que os outros fatores que não somente os tradicionais (portanto não tradicionais e específicos da diálise) contribuem para este aumento do risco de morte.

Portanto, frente a estes indicativos, se faz cada vez mais necessário a obtenção de métodos de prevenção e diagnóstico precoces destes fatores de risco. Muitas vezes o diagnóstico dos fatores de risco envolve, além da avaliação clínica, a realização de exames complementares. Exames complementares de imagem, além do raio-X de tórax constituem o ecocardiograma e algumas vezes angiografia e ressonância nuclear magnética. Sabemos que estes exames são dispendiosos e não são acessíveis para a maior parte da população dialítica, principalmente em países em desenvolvimento.

Ainda não existem grandes estudos na medicina envolvendo pacientes em diálise, grupo este que é excluído da maioria das pesquisas clínicas. Portanto, não se sabe se a detecção precoce ou mesmo o tratamento de alguns

dos fatores de risco citados irá mudar o prognóstico dos pacientes em diálise. Talvez, a seleção daqueles pacientes com maior risco, dentre todos os que estão em diálise, possa contribuir para que consigamos ver algum efeito de medidas preventivas visando diminuir a mortalidade.

Para a realidade brasileira, onde a maior parte das unidades de diálise é custeada pelo sistema único de saúde (SUS), a realização de exames complementares e de alto custo é quase proibitiva. Mesmo para as unidades de diálise financiadas por convênios médicos, a realização de exames de alto custo tem sido dificultada, por restrições do próprio convênio médico. Com isso, um método que seja barato, confiável, reprodutível e de fácil realização na detecção precoce de risco de morte e melhora da qualidade de vida de pacientes em diálise passa a ser essencial.

Este projeto de pesquisa se propôs a testar um índice simples e barato na estratificação de risco de mortalidade em uma população incidente em hemodiálise: o índice de pressão tornozelo-braquial (ITB).

O índice de pressão tornozelo-braquial (ITB) é definido como a relação da maior pressão arterial sistólica nos membros inferiores sobre a maior pressão arterial sistólica nos membros superiores (6). Valores abaixo de 0,9 são considerados patológicos, ou seja, presença de doença arterial periférica (7). Comparado com a angiografia, a sensibilidade de baixo ITB para estenose de 50% em vasos de membros inferiores é cerca de 90%, e a especificidade é cerca de 98% (8).

O ITB é uma medida utilizada principalmente na avaliação de doença arterial obstrutiva periférica (DAOP). A DAOP dos membros inferiores é reconhecida como um sensível marcador de aterosclerose sistêmica, pois está associada com o aumento de cinco a seis vezes no risco de eventos cardiovasculares, na população não dialítica (9,10). O ITB é, portanto, uma forma fidedigna de avaliação indireta da presença de aterosclerose sistêmica, com importância na avaliação de pacientes de moderado e alto risco cardiovascular, sendo preditor independente de eventos cardiovasculares subsequentes. A presença de DAOP, sintomática ou não, está associada à presença de doença arterial oclusiva em outros leitos arteriais: artérias coronárias, carótidas, e cerebrais (11,12).

Os principais fatores de risco para a doença arterial periférica são: idade, tabagismo, diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia e sedentarismo (13,14). A detecção de ITB menor ou igual a 0,9, mesmo na ausência de outros fatores tradicionais de risco cardiovascular, caracteriza uma condição de alto risco cardiovascular que demanda, além das mudanças de hábitos (por exemplo, cessação do tabagismo, atividade física regular), a adoção imediata de medidas de prevenção secundária (estatinas, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antiagregante plaquetário). Recentes estudos têm adicionado hiper-homocisteinemia, fibrinogênio, elevação da proteína C reativa ultrasensível (PCR) e insuficiência renal crônica aos fatores de risco clássicos (15-17). Em dois estudos *National Health and Nutrition Examination Survey in the*

United States e Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy, evidenciou-se maior incidência de DAOP em pacientes afrodescendentes (etnia negra) (18,19).

Em virtude do grande número de portadores assintomáticos, a real prevalência da DAOP não é conhecida. No estudo de Framingham, sua incidência média anual aumentou de 6 casos em cada 10 mil homens na faixa etária entre 30 e 44 anos para 61 casos em cada 10 mil homens na faixa etária entre 65 e 74 anos (20). No estudo PARTNERS (*Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival*), a prevalência de DAOP foi de aproximadamente 30% sendo avaliados pacientes de alto risco para o desenvolvimento de doença aterosclerótica (idade ≥ 70 anos, fumantes e diabéticos com idade ≥ 50 anos) (21).

Como previamente salientado, pacientes com doença renal crônica (DRC), quando comparados à população geral, apresentam maior prevalência de doenças cardiovasculares (DCV), incluindo doença coronariana, cérebro vascular, vascular periférica e insuficiência cardíaca (22,23). Além disso, as doenças cardiovasculares constituem a principal causa de óbito nos pacientes com DRC (24,25), sendo necessário identificar precocemente os pacientes de alto risco mediante marcadores de estratificação do risco cardiovascular. Em análises de grandes populações, tais como o *Hypertension Detection and Follow – up Program* e no *British Regional Heart Study*, a principal causa de óbito nos pacientes com alguma alteração da função renal foram as DCV

(26,27). O ITB surge então como uma possível ferramenta para detecção de risco de DCV na população em diálise.

As mudanças nos valores de ITB também podem ser úteis para acompanhar a evolução da DAOP. De modo geral, variações de 15% ou mais do valor do ITB estão fora da faixa do erro experimental e indicam progressão da doença (28). Convém ressaltar que, embora seja um método capaz de detectar DAOP subclínica, ele não detectará estenoses arteriais mínimas. Para que ocorra diminuição no valor do ITB, é necessária a presença de obstruções moderadas a graves, com repercussão hemodinâmica (29).

Inúmeros estudos na população geral incluíram a medida do ITB em seus protocolos de pesquisa e demonstraram de forma consistente a associação entre o valor do ITB e o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular. Podemos citar os estudos de maior impacto: *The Cardiovascular Health Study*, Estudo SHEP (*Systolic Hypertension in the Elderly Program*), Estudo da Universidade de Edimburgo, Estudo da Universidade da Perugia, Estudo OPUS – TIMI 16 (*Ortofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes – Thrombolysis in Myocardial Infarction 16 Study*), Estudo HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), *The Rotterdam Study* e no *The Strong Heart Study*. Um único estudo em pacientes em hemodiálise foi realizado, avaliando uma população prevalente, onde observou que o ITB é também um marcador de mortalidade cardiovascular neste grupo de pacientes (30).

Portanto, todo paciente com DRC deve ser avaliado quanto aos fatores de risco “tradicionais” e “não tradicionais” para DCV. Este presente estudo tem o objetivo de usar o ITB junto à avaliação de diversos biomarcadores de inflamação e metabolismo mineral, em uma população incidente em hemodiálise, tentando correlacionar esta medida com a mortalidade.

Pacientes incidentes em hemodiálise ainda não foram avaliados pelo ITB. Não por acaso, as maiores taxas de mortalidade entre pacientes em hemodiálise ocorrem nos primeiros três meses do início do tratamento, ou seja, em pacientes incidentes.

Marcadores de risco cardiovascular podem ser analisados em conjunto com a medida do ITB, como troponina T cardíaca (TNT), proteína C reativa sensível (PCR), além da avaliação de anemia e doenças de base que possam estar contribuindo para o aumento do risco cardiovascular na população incidente em hemodiálise. Sabidamente, todos estes biomarcadores já foram relacionados à mortalidade cardiovascular (31-33)

Este estudo foi desenhado para avaliar primeiramente a aplicabilidade do ITB em uma população de pacientes incidentes em hemodiálise, analisando o melhor momento para sua medida (pré ou pós diálise). Além disso, o presente estudo testa a associação do ITB com o risco de mortalidade nesta população. Adicionalmente, o projeto buscou tentar caracterizar a importância dos biomarcadores na estratificação do risco cardiovascular. Este esforço visa, em

ações futuras, estabelecer melhores condições diagnósticas, com conseqüentes intervenções precoces, buscando diminuir a mortalidade de pacientes nos primeiros meses de terapia dialítica. Caso o ITB se mostre um bom instrumento na detecção de risco de mortalidade, que possa permitir em screening populacional estratificar pacientes que necessitem de tratamento mais intensivo, ele passará a ser uma ferramenta prática e de baixo custo que poderá ser utilizada na prática clínica.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Correlacionar a medida do ITB com a mortalidade em pacientes incidentes em hemodiálise.

2.2 Objetivos secundários

2.2.1 Testar a reprodutibilidade das medidas de ITB pelo mesmo observador;

2.2.2 Definir o melhor momento para medir ITB, verificando a existência de diferença na medida do ITB pré e pós diálise;

2.2.3 Avaliar e estratificar pacientes incidentes em hemodiálise quanto ao risco cardiovascular, de acordo com fatores tradicionais como colesterol, tabagismo, hipertensão arterial e diabetes melitus;

2.2.4 Avaliar o ITB em pacientes com historia de DAOP

2.2.5 Avaliar e estratificar pacientes incidentes em hemodiálise quanto ao risco cardiovascular, de acordo com fatores não tradicionais como proteína C reativa, cálcio, fósforo, troponina T e paratormônio;

2.2.6 Correlacionar fatores de risco cardiovasculares estudados com mortalidade;

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. Casuística e Métodos

O estudo foi uma coorte prospectiva, onde o ITB foi aplicado a pacientes incidentes em hemodiálise no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Inicialmente foi realizada a avaliação da reprodutibilidade do método oscilométrico, com medidas realizadas pelo mesmo observador, nesta específica população de pacientes incidentes em hemodiálise.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 0448/08. Todos os pacientes convidados aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de inclusão foram pacientes adultos incidentes em hemodiálise que concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de exclusão foram pacientes que não conseguiram compreender ou que se recusaram a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido; pacientes portadores de fístula arterio-venosa em ambos os braços; presença de fibrilação arterial, que inviabiliza as medidas de pressão pelo método oscilométrico; presença de amputação de duas pernas.

A população alvo foi pacientes portadores de DRC, incidentes em hemodiálise três vezes por semana no HC-FMUSP.

O desenho do estudo está sumarizado no Anexo II.

O estudo foi constituído de três partes principais:

1. Coleta dos dados clínicos, dos detalhes dialíticos, dos exames laboratoriais basais e dos exames complementares para obtenção do risco cardiovascular.
2. Obtenção do ITB e avaliação da reprodutibilidade do método oscilométrico de medida nesta específica população de pacientes incidentes em hemodiálise.
3. Seguimento.

3.1. Coleta dos dados clínicos, dos detalhes dialíticos, dos exames laboratoriais basais, dos exames complementares para obtenção do risco cardiovascular.

Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido após explicação detalhada do protocolo para o paciente, familiares e equipe de saúde responsável. Sequencialmente foram realizados a coleta dos

dados clínicos, dos exames laboratoriais basais e dos exames complementares para obtenção do risco cardiovascular.

3.1.1. Coleta dos dados clínicos.

Os dados clínicos do paciente foram levantados a partir do prontuário da Instituição, anotados e arquivados com todas as precauções necessárias para manter o sigilo das informações do paciente. Fizeram parte dos dados clínicos levantados: doença de base, idade, história de tabagismo, sedentarismo, presença de comorbidades como hipertensão e diabetes mellitus, história familiar para DCV, história de doença coronariana e cerebrovascular. (Ficha de coleta de dados específica em anexo I)

Doença coronariana e cardiovascular foi definida como passado de angina ou infarto ou conhecida descompensação de insuficiência cardíaca.

Doença cerebrovascular foi definida como passado de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório.

Sedentarismo foi definido como ausência de exercício físico regular, o que incluiu caminhada, por pelo menos 20 minutos duas vezes por semana.

Presença de doença arterial periférica foi avaliada de acordo com história de claudicação intermitente ou revascularização de membro inferior.

3.1.2. Coleta dos detalhes dialíticos.

Todos os pacientes envolvidos no estudo receberam diálise inicialmente no HC-FMUSP até sua transferência para outro centro de diálise. Enquanto estavam no HC-FMUSP, a prescrição de diálise era: fluxo de sangue 300 ml/min., fluxo de banho 500 ml/min., duração de 3 a 4 horas, com dialisador de baixa eficiência, em máquina com controle de ultrafiltração tipo Fresenius 4008S.

3.1.3. Coleta dos exames laboratoriais.

Amostra de sangue venoso periférico ou colhido do cateter de hemodiálise foi colhida no início da sessão em uma única ocasião para análise. Foram analisados: paratormônio, cálcio, fósforo, hematócrito, hemoglobina e albumina.

3.1.4. Exames complementares para avaliação do risco cardiovascular.

Foram avaliados exames de imagem já realizados previamente pelo paciente como radiografia de tórax e ecocardiograma, além de eletrocardiograma, para auxílio no diagnóstico clínico de doença cardiovascular.

Exames laboratoriais complementares foram: colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, Troponina T e proteína C reativa.

3.2. Obtenção do ITB e avaliação da reprodutibilidade do método oscilométrico da medida do ITB em pacientes incidentes em hemodiálise.

3.2.1. Procedimento para medida do ITB.

A determinação do ITB foi realizada pelo método oscilométrico automático com aparelho OMRON modelo 705 CP eletrônico e digital de medida de pressão arterial com inflação e deflação automática de ar no qual a detecção da pressão e da onda de pulso se dá através de um transdutor de pressão tipo capacitância, com variação da pressão de 0–280 mmHg e com variação de frequência cardíaca de 40-200 bpm. Este aparelho foi validado anteriormente (41) e possui comprovada confiabilidade para a realização da medida do ITB (42). O ITB foi calculado a partir da relação entre o maior valor da pressão arterial sistólica nos membros inferiores e o maior valor da pressão arterial sistólica nos membros superiores seguindo os seguintes passos:

3.2.1.a. O paciente foi colocado em repouso sentado na poltrona, com as pernas estendidas, durante 5 minutos;

3.2.1.b. Foram selecionados os manguitos adequados ao tamanho das circunferências do braço e do tornozelo;

3.2.1.c. Foram posicionados os 2 aparelhos oscilométricos de medida de pressão arterial (PA) no braço e perna direitos. Os manguitos foram

posicionados no braço de 2 a 3 cm acima da fossa antecubital e ao redor de 2 a 3 cm acima dos maléolos;

3.2.1.d. Foram acionados os aparelhos de medida de pressão arterial (PA) simultaneamente;

3.2.1.e. Os valores da PA foram anotados para posterior cálculo do ITB.

3.2.1.f. O procedimento foi repetido do lado esquerdo do corpo. (Figura 1)

Um valor de ITB abaixo do normal ($< 0,9$) apresenta sensibilidade de 90% a 97% e especificidade de 98% a 100% para a detecção de estenoses arteriais que comprometam 50 % ou mais da luz de um ou mais vasos de maior calibre dos membros inferiores, em comparação com os resultados da angiografia (41).

O ITB pré diálise foi obtido após 5 minutos do início da sessão. O ITB pós diálise foi obtido nos últimos 5 minutos da sessão de diálise.

Figura 1. ITB: Relação entre a pressão arterial sistólica dos tornozelos e a dos braços.

Adaptado de Makdisse, M. Índice Tornozelo-Braquial, Importância E Uso Na Prática Clínica.

3.2.2. Interpretação e aplicabilidade clínica do resultado da medida do ITB.

Os valores derivados do ITB foram interpretados conforme as recomendações descritas na tabela 1 (36).

Tabela 1. Interpretação dos resultados do ITB.

Valor do ITB	Interpretação
> 1,30	Doença aterosclerótica difusa, calcificação da média e rigidez da parede vascular. Comum em Diabéticos, idosos e doença renal crônica
0,91 a 1,30	Normal
< 0,90	Doença arterial obstrutiva periférica

3.2.3. Limitações e cuidados na medida do ITB.

3.2.3.a. Nos pacientes portadores de doença arterial oclusiva aortoilíaca, a presença de colaterais bem desenvolvidas resultará em valores de ITB dentro de limites da normalidade podendo gerar resultados falso- negativos;

3.2.3.b. Nos pacientes que apresentam sintomas apenas ao esforço, a circulação pode estar normal ao repouso, e resultados falso negativos também poderão ocorrer. Nestes casos, deve-se realizar também a aferição do ITB após teste de esforço;

3.2.3.c. Nos pacientes com doença arterial oclusiva de membros superiores, as medidas das pressões braquiais poderão estar reduzidas gerando falsos valores de ITB.

3.2.4. Contra-indicações à medida do ITB

3.2.4.a. Presença de fístula arteriovenosa. Neste caso as medidas PA foram realizadas somente nos membros contralaterais;

3.2.4.b. Trombose venosa profunda aguda;

3.2.4.c. Pós-operatório de enxertos arteriais localizados no ou próximos ao tornozelo;

3.2.4.d. Presença de úlceras, curativos extensos ou outras condições nos tornozelos que dificultem a adequada medida da pressão sistólica.

3.2.5. Avaliação da reprodutibilidade do método oscilométrico da medida do ITB em pacientes incidentes em hemodiálise.

Como medida de pressão arterial é observador dependente, como parte inicial deste trabalho foi verificada extensamente a variabilidade entre as medidas. As diferenças entre medidas de pressão arterial entre os lados direito e esquerdo, entre dias diferentes de medidas (tempos 1, 2 e 3), assim como entre as medidas obtidas pré e pós diálise foram avaliadas.

Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo observador e análise estatística foi realizada no sentido de testar a diferença entre as médias e a correlação entre as medidas dos lados direito e esquerdo, entre dias diferentes e entre os resultados pré e pós diálise. Ou seja, a variabilidade intra-observador foi avaliada.

3.3. Seguimento

Todos os pacientes e/ou familiares foram contatados através de telefone ou pessoalmente. O contato foi feito a cada três meses após a inclusão do paciente no estudo, sendo então um contato nos tempos 0, 3, 6, 9, 12 e 24 meses após. Foram realizadas perguntas sobre a presença de internação hospitalar por angina, infarto ou acidente vascular cerebral, além da necessidade de revascularização cardíaca ou outro procedimento vascular. Também foi verificado o número de óbitos dos pacientes e as devidas causas relacionadas. No final deste período foram comparadas as curvas de sobrevivência entre os grupos, estratificados conforme o ITB.

O fim de acompanhamento foi um dos seguintes, ou 24 meses de acompanhamento ou fim da data de estudo (31 de dezembro de 2010).

3.4. Análise estatística

A análise estatística foi realizada para verificar extensamente a variação intra-observador com medidas repetidas de pressão, em 3 dias diferentes (3 sessões de diálise), lado direito e lado esquerdo, pré e pós diálise.

Relação entre PA direita e esquerda e entre PA pré e pós diálise foi realizada através de correlação de Spearman.

ITB obtido pré vs. Pós diálise = teste t pareado foi usado para avaliar a diferença entre PA pré e pós diálise. Análise gráfica de Bland-Altman foi feita para avaliar a variabilidade de todas as medidas pré e pós diálise.

ITB obtido do lado direito vs lado esquerdo = pressões arteriais medidas do lado direito e do lado esquerdo nos 3 dias consecutivos de diálise foram comparadas através de teste one-way ANOVA ou Friedman teste quando apropriado.

ITB obtido nos 3 dias diferentes = coeficiente de variação foi obtido entre os 3 dias de medidas de ITB.

ITB na subpopulação de pacientes com história de DAOP = ANOVA foi utilizada para testar a interação de fatores, usando como variável dependente o ITB pós diálise e como variáveis independentes o ITB pré diálise e a presença de DAOP.

Comparação entre sobreviventes e não sobreviventes foi feita através de teste t e entre os 3 grupos de pacientes classificados de acordo com o ITB foi feita através de análise de covariância (ANOVA).

Curva de sobrevida de Kaplan-Meier e análise de regressão de Cox foram feitas para análise de sobrevida. Modelos de regressão múltipla foram aplicados nas variáveis candidatas ($p < 0,01$ na análise univariada).

Os dados foram apresentados como média $\pm$ desvio-padrão, ou mediana e interquartis caso se mostrassem de distribuição não paramétricas pelo teste de Kplmogorov-Smirnov. Dados qualitativos foram expressos como porcentagem. Um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado signifiante.

O software utilizado para os cálculos estatísticos foi o SPSS 17.0.1 for Windows e GraphPad Prism 3.0.

4. RESULTADOS

4. Resultados

4.1 .Resultados dos dados clínicos, dos detalhes dialíticos, dos exames laboratoriais basais e dos exames complementares para obtenção do risco cardiovascular.

4.1.1. Resultados dos dados clínicos.

Foram incluídos 123 pacientes com idade média de 55 ± 19 anos, variando entre 38 e 68 anos, dos quais 85 (69.1%) eram do sexo masculino e 38 (30.9 %) eram do sexo feminino.

Do total de participantes, 122 (99,2%) eram hipertensos, 50 (43%) eram diabéticos, 38 (30,6%) eram tabagistas, 26 (21%) tinham história clínica de doença arterial periférica, 95 (76,6%) foram considerados sedentários e 64 (51,6%) tinham história familiar de doença cardiovascular. Estes dados clínicos e demográficos estão sumarizados na tabela 2. As doenças renais primárias que levaram os pacientes à hemodiálise estão listadas na tabela 3.

Tabela 2. Dados clínicos, demográficos e laboratoriais dos pacientes renais crônicos incidentes em hemodiálise.

Variável	Valor
Idade, anos	55 ± 19
Homen / Mulher, %	69.1/30.9
Hipertensão, n (%)	122 (99,2)
Tabagismo, n (%)	38 (30,9)
Diabetes Mellitus, n (%)	50 (40,6)
Sedentarismo, n (%)	95 (77,2)
Doença arterial periférica, n (%)	26 (21,1)
Historia familiar de DCV, n (%)	64 (51,6)

DCV- doença cardiovascular; Paratormônio. Valores expressos como média ± desvio padrão.

Tabela 3. Doença Renal Primária.

Doença de base	N (%)
Nefropatia isquêmica	4 (3,2)
Diabetes Mellitus	45 (36,6)
Doença Renal Policística	3 (2,4)
Granulomatose de Wegener	1 (0,8)
Glomeruloesclerose Segmentar e Focal	4 (3,2)
Glomerulonefrite Crônica	13 (10,6)
Nefropatia membranosa	1 (0,8)
Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva	1 (0,8)
Nefroesclerose hipertensiva	34 (27,6)
Não identificada	1 (0,8)
Nefropatia por IgA	1 (0,8)
Nefrite lúpica	8 (6,5)
Mieloma Múltiplo	1 (0,8)
Nefrite crônica granulomatosa	1 (0,8)
Nefrolitíase	1 (0,8)
Síndrome de Alport	2 (1,6)
Neoplasia de colo uterino	1 (0,8)
Válvula de uretra posterior	1 (0,8)

4.1.2. Resultados dos detalhes dialíticos.

Uma vez que os pacientes foram transferidos para outros centros de diálise, a dose e a prescrição de diálise não foram homogêneas. Por esta razão, a dose de diálise não foi analisada extensivamente neste estudo.

4.1.3. Resultados laboratoriais.

Dados laboratoriais foram obtidos dos exames de rotina mensais, realizados pelos pacientes em diálise no HC-FMUSP e foram processados no laboratório de análises clínicas do hospital. O PTH se encontrava entre 17 e 4123 mg/dL com média de 378,1 mg/dL; o cálcio sérico se encontrava entre 5,2 e 11,5 mg/dL com média de 8,5 mg/dL; o fósforo sérico estava entre 2,1 e 15,9 mg/dL com média de 5,7 mg/L; o hematócrito estava entre 12 e 40,6% com média de 29,1; a hemoglobina se encontrava entre 4,4 e 13,2 g/dL com média de 9,3 g/dL; e a albumina sérica estava entre 1,0 e 4,7 g/dL com média de 3,4 g/dL. Estes resultados estão sumarizados na tabela 4.

Tabela 4. Resultados laboratoriais.

Variável	Média $\pm$ Desvio-padrão	Variação
PTH, pg/mL	378.1 $\pm$ 482,3	17 - 4123
Cálcio sérico, mg/dL	8,5 $\pm$ 1,0	5,2 - 11,5
Fósforo serico, mg/dL	5,7 $\pm$ 2,2	2,1 – 15,9
Hematócrito, %	29,1 $\pm$ 5,1	12,0 - 40,6
Hemoglobina, g/dL	9,3 $\pm$ 1,7	4,4 - 13,2
Albumina, g/dL	3,4 $\pm$ 0,7	1,0 - 4,7

Paratormônio PTH

4.1.4. Resultados complementares para avaliação do risco cardiovascular.

Exames laboratoriais para avaliação do risco cardiovascular estão descritos na Tabela 5.

O ecocardiograma e o raio-X de tórax foram utilizados, em parte dos pacientes estudados, para auxílio na determinação dos antecedentes de história cardiovascular.

O colesterol total variou de 97 a 408 mg/dL com média de 168,5 mg/dL; o HDL colesterol variou de 20 a 97 mg/dL com média de 46,4 mg/dL; o LDL colesterol variou de 24 a 296 mg/dL com média de 91,8 mg/dL; os triglicérides estavam entre 53 e 762 mg/dL com média de 155,3 mg/dL; a troponina T se encontrava entre 0,01 e 1,90 µ/L com a média de 0,13 µ/L; e a proteína C reativa estava entre 0,2 e 249 mg/dL com média de 35,2 mg/dL.

Tabela 5. Resultados dos exames complementares para avaliação risco cardiovascular.

Variável	Média ± Desvio-padrão	Variação
Colesterol total, mg/dL	168,5 ± 44,6	97 - 408
HDL colesterol, mg/dL	46,4 ± 16,2	20 - 97
LDL colesterol, mg/dL	91,8 ± 36,1	24 - 296
Triglicerídeos, mg/dL	155,3 ± 90,2	53 - 762
Troponina T, µ/L	0,13 ± 0,28	0,01 - 1,90
Proteína C reativa, mg/L	35,2 ± 48,25	0,2 - 249

HDL-high density lipoprotein; LDL-low density lipoprotein

4.2. Resultados do ITB e da avaliação da reprodutibilidade do método oscilométrico da medida do ITB em pacientes incidentes em hemodiálise.

Em dois pacientes, devido ao erro de medida, o método oscilométrico não conseguiu detectar pressão arterial em membros inferiores. Neste caso, estes pacientes foram excluídos do protocolo. Em quatro pacientes, a pressão arterial não conseguiu ser aferida em um dos membros inferiores devido à presença de fístula arteriovenosa. Neste caso, somente a pressão arterial contraletaral foi levada em conta para cálculo do ITB. Em 14 pacientes o ITB foi calculado somente com base nas medidas de pressão em um dos membros superiores devido à presença de fístula arteriovenosa contralateral.

4.2.1. ITB em dias diferentes

Para determinar se as medidas de ITB foram similares nas diferentes sessões de diálise, nós calculamos o coeficiente de variação (CV), que consiste basicamente, do valor do desvio-padrão sobre o valor médio das medidas. O coeficiente de variação foi calculado tanto para as medidas pré quanto para as medidas pós diálise, nos lados direito e esquerdo e permaneceu menor que 5. Este resultado nos permitiu concluir que as medidas foram reprodutíveis nos dias 1, 2 e 3.

4.2.2. ITB comparando lados direito e esquerdo

Para calcular se as medidas de ITB do lado direito foram semelhantes às medidas realizadas no lado esquerdo, nós utilizamos o teste t pareado, analisando somente o grupo de pacientes sem a presença da fístula arteriovenosa. Ou seja, somente pacientes com medidas de ITB nos dois dimídios forma incluídos na análise. O ITB não foi diferente comparando lados direito e esquerdo ($1,16 \pm 0,24$ vs. $1,17 \pm 0,22$, $p=0.565$). Concluímos, portanto que o fato de medir em um dimídio ou em outro não interferiu nos resultados do cálculo do ITB na população dialítica.

No braço direito o resultados das pressões foram: sistólica de $150,0 \pm 25,5$ mmHg, variando de 95 a 218 mmHg, diastólica de $86,0 \pm 17,7$, variando de 51 a 132 mmHg. No braço esquerdo a pressão arterial sistólica foi $149,4 \pm 23,8$ mmHg, variando de 96 a 209 mmHg e a pressão arterial diastólica foi $85,9 \pm 17,2$ mmHg, variando de 52 a 140 mmHg. Na perna direita os resultados das pressões foram: sistólica de $165,2 \pm 36,2$ mmHg variando de 62,0 a 254 mmHg e diastólica de $89,8 \pm 21,5$, variando de 25 a 152 mmHg. Na perna esquerda a pressão arterial sistólica foi $167,7 \pm 32,2$ mmHg, variando de 82 a 258 mmHg e a pressão arterial diastólica foi $92,4 \pm 24,7$ mmHg, variando de 32-239 mmHg.

Medidas de pressão arterial no lado direito (PA direita) e no lado esquerdo (PA esquerda) foram obtidas pré e pós diálise em três sessões de diálise consecutivas (tempos 1,2 e 3).

A PA sistólica obtida da perna direita foi semelhante nos 3 dias ($p=0,200$), assim como a PA diastólica ($p=0,210$). O mesmo foi observado para PA obtidas do lado esquerdo, onde as medidas foram semelhantes, tanto para PA sistólica ($p=0,982$), quanto para PA diastólica ($p=0,160$). A Tabela 6 mostra as correlações entre as pressões sistólica e diastólica nos tempos 1, 2 e 3, do lado direito e do lado esquerdo. Análise univariada revelou que a melhor correlação no lado direito foi entre a pressão arterial sistólica no tempo 2 vs. tempo 3 ($r=0,71$, $p<0,001$), e do lado esquerdo, a melhor correlação foi observada na pressão arterial sistólica entre o tempo 2 vs. tempo 3 ($r=0,65$, $p<0,001$).

Tabela 6. Correlação das pressões sistólica e diastólica nos lados direito e esquerdo.

		Coefficiente de correlação (r)	p
Lado direito			
PA sistólica	Tempo 1 vs. tempo 2	0,63	<0, 001
PA sistólica	Tempo 1 vs. tempo 3	0,55	<0, 001
PA sistólica	Tempo 2 vs. tempo 3	0,71	<0, 001
PA diastólica	Tempo 1 vs. tempo 2	0,63	<0, 001
PA diastólica	Tempo 1 vs. tempo 3	0,53	<0, 001
PA diastólica	Tempo 2 vs. tempo 3	0,50	<0, 001
Lado esquerdo			
PA sistólica	Tempo 1 vs. tempo 2	0,56	<0,001
PA sistólica	Tempo 1 vs. tempo 3	0,42	<0,001
PA sistólica	Tempo 2 vs. tempo 3	0,65	<0, 001
PA distólica	Tempo 1 vs. tempo 2	0,55	<0, 001
PA distólica	Tempo 1 vs. tempo 3	0,41	<0, 001
PA distólica	Tempo 2 vs. tempo 3	0,63	<0, 001

PA- pressão arterial; Os coeficientes de correlação correspondem à r de Spearman.

4.2.3. ITB pré e pós diálise

Os ITB consecutivos calculados pré e pós diálise, à direita e à esquerda, estão representados na Tabela 7. Não houve nenhuma diferença estatisticamente significativa comparando estes valores pré e pós diálise, bem como nos tempos 1, 2 e 3. Através de ANOVA, observamos que não houve diferença comparando valores pré e pós diálise tanto do lado direito ($p=0,152$) quanto do lado esquerdo ($p=0,829$).

Tabela 7. ITB calculado à direita e à esquerda, pré e pós diálise, nas 3 sessões de diálise consecutivas (tempos 1, 2 e 3).

	Tempo 1	Tempo 2	Tempo 3
Lado direito			
ITB pré diálise	1,18 ± 0,20	1,16 ± 0,19	1,17 ± 0,19
ITB pós diálise	1,18 ± 0,19	1,17 ± 0,19	1,20 ± 0,22
Lado esquerdo			
ITB pré diálise	1,17 ± 0,21	1,16 ± 0,19	1,19 ± 0,19
ITB pós diálise	1,16 ± 0,20	1,15 ± 0,20	1,18 ± 0,23

ITB- Índice Tornozelo-Braquial;

O ITB obtido do lado direito pré vs. pós diálise foram correlacionados nos tempos 1, 2 e 3 ($p < 0,001$). O mesmo foi observado no lado esquerdo, com correlação significativa entre o ITB pré vs. pós diálise nos tempos 1, 2 e 3 ($p < 0,001$). (Tabela 8)

Os ITB pós diálise obtiveram os melhores resultados pelo Teste de Friedman em todas as sessões (tempos, 1, 2 e 3) com $p < 0,03$.

Tabela 8. Correlação do ITB entre os lados direito e esquerdo, pré e pós diálise.

		Coeficiente de correlação (r)	P
Lado direito	Tempo 1 pré vs. tempo 1 pós	0,47	<0,001
	Tempo 2 pré vs. tempo 2 pós	0,51	<0,001
	Tempo 3 pré vs. tempo 3 pós	0,63	<0,001
Lado esquerdo	Tempo 1 pré vs. tempo 1 pós	0,64	<0,001
	Tempo 2 pré vs. tempo 2 pós	0,64	<0,001
	Tempo 1 pré vs. tempo 1 pós	0,52	<0,001

Os coeficientes de correlação correspondem a r de Spearman.

Nós não encontramos nenhuma diferença nas medidas obtidas do ITB pré vs. pós diálise, nos tempos 1, 2 e 3, como demonstrado na Tabela 9.

Tabela 9. Comparando entre medidas de ITB pré e pós diálise.

	P
Lado direito	
Tempo 1 pós vs. tempo 1 pré	0,161
Tempo 2 pós vs. tempo 2 pré	0,582
Tempo 3 pós vs. tempo 3 pré	0,114
Lado esquerdo	
Tempo 1 pós vs. tempo 1 pré	0,890
Tempo 2 pós vs. tempo 2 pré	0,933
Tempo 3 pós vs. tempo 3 pré	0,623

Valores de p obtidos por teste de Wilcoxon.

O gráfico de Bland-Altman demonstra que as medidas de ITB foram comparáveis, com poucos pontos fora do limite de concordância. (Figura 2)

Figura 2. Gráfico de Bland-Altman das diferenças entre as medidas do Índice de Pressão Tornozelo-braquial (ITB) pré e pós diálise, obtidos por método oscilométrico. As linhas pontilhadas representam os limites superior (0,33) e inferior (-0,32) de concordância.

DP= desvio-padrão

4.2.4. ITB na subpopulação de pacientes com história de doença arterial obstrutiva periférica

Quando testamos se existia alguma interação significativa, através de ANOVA entre a história de DAOP e o ITB, usando como variável dependente o ITB pós diálise e como variáveis independentes o ITB pré diálise e a presença de DAOP, os resultado não foi significativo para a interação dos fatores ($p=0,563$). Entretanto, uma análise dessa subpopulação foi realizada, pela importância clínica. Pacientes com história de DAOP foram analisados separadamente testando as diferenças no ITB pré e pós diálise. História de DAOP foi observada em 24 pacientes (19,5%). Dezoito destes pacientes eram homens (75%) e 20 destes pacientes apresentavam diabetes (83,3%).

Comparação entre pacientes com e sem história de DAOP está demonstrada na Tabela 10. Nenhuma diferença foi encontrada tanto no ITB pré quanto no ITB pós diálise no lado esquerdo, comparando pacientes com e sem história de DAOP. No lado direito, o ITB pré diálise foi menor no grupo de pacientes com história de DAOP ($p=0,013$) e foi de significância limítrofe para ITB pós diálise, tendendo a ser menor naqueles pacientes com história de DAOP.

Pacientes com história de DAOP apresentaram menor ITB pré diálise, no lado direito ($p=0,013$). Não houve outra diferença significativa entre pacientes com e sem história de DAOP.

Nenhuma diferença foi encontrada comparando ITB pré e pós hemodiálise em pacientes sem história de DAOP para ambos os lados direito e esquerdo ($p=0,497$ e $p=0,939$, respectivamente).

Em relação aos pacientes com história de DAOP, não houve diferença no ITB pré vs. pós diálise no lado esquerdo ($p=0,794$). No entanto, essa diferença foi de significância limítrofe no lado direito ($p=0,088$).

Tabela 10. ITB de acordo com a história de DAOP.

	Com história de DAOP N=24	Sem história de DAOP N=99	p
Lado direito			
ITB pré diálise	1,06 ± 0,30	1,18 ± 0,20	0,013
ITB pós diálise	1,11 ± 0,27	1,20 ± 0,18	0,059
Lado esquerdo			
ITB pré diálise	1,10 ± 0,22	1,18 ± 0,20	0,131
ITB pós diálise	1,11 ± 0,23	1,18 ± 0,19	0,181

DAOP- doença arterial periférica; Valores expressos como mediana e interquartis.

O ITB foi categorizado como normal (0,9-1,3), baixo (<0,9) e alto (>1,3). Características clínicas e demográficas dos pacientes de acordo com a categoria do ITB estão descritas na Tabela 11.

A idade foi significativamente diferente entre os grupos (p=0,008). Pacientes com ITB baixo, ou seja, < 0,9 eram mais velhos. A porcentagem de pacientes do sexo masculino foi similar nos três grupos. A presença de hipertensão arterial e diabetes não foi estatisticamente diferente nos três

grupos. História de doença coronariana, cerebrovascular, assim como outros fatores de risco cardiovascular como tabagismo e sedentarismo não apresentaram diferenças entre os grupos. A pressão arterial sistólica foi diferente entre os grupos (0,029). Medidas de pressão arterial diastólica obtiveram resultados similares entre os grupos. Por definição, o ITB foi significativamente diferente entre os três grupos ($p < 0.0001$). Os dados laboratoriais incluindo colesterol, hemoglobina, proteína C reativa e paratormônio não mostraram nenhuma diferença entre os grupos. A albumina foi menor no grupo com ITB alto ($p = 0,029$).

Tabela 11. Características dos pacientes de acordo com o ITB.

Variável	ITB			p
	< 0,9 N = 13	0,9 – 1,3 N = 74	> 1,3 N = 36	
Idade, anos	66,5 ± 18,0	53,9 ± 17,8	47,8 ± 19,0	0,008
Sexo masculino, %	53,8	67,6	77,8	0,251
História familiar de DCV, %	53,8	55,4	41,7	0,393
Tabagismo, %	30,8	31,1	25	0,799
Diabetes Melitus, %	38,5	39,2	44,4	0,651
Hipertensão arterial, %	100	98,6	100	0,133
Doença coronariana, %	33,3	20,9	8,7	0,233
Sedentarismo, %	84,6	78,4	69,4	0,446
Doença cerebrovascular, %	11,1	7,7	4,3	0,775
ITB	0,69 ± 0,16	1,23 ± 0,11	1,40 ± 0,08	<0,0001
PA sistólica, mmHg	149,3 ± 20,6	147,4 ± 25,3	132,8 ± 18,7	0,009
PA diastólica, mmHg	76,1 ± 19,4	83,4 ± 17,2	80,2 ± 11,9	0,295
Albumina, g/dl	3,4 ± 0,9	3,5 ± 0,6	3,1 ± 0,8	0,029
Fósforo sérico, mg/dl	5,8 ± 3,4	5,7 ± 2,1	5,6 ± 1,9	0,961
Cálcio sérico, mg/dl	8,5 ± 0,9	8,6 ± 1,0	8,3 ± 1,3	0,312
Colesterol total, mg/dl	162,4 ± 36,8	168,7 ± 46,7	170,0 ± 43,4	0,878
Hemoglobina, g/dl	9,9 ± 2,0	9,5 ± 1,6	8,7 ± 1,6	0,021
Proteína C reativa	52,7 ± 67,4	30,9 ± 41,0	37,6 ± 53,8	0,308
Paratormônio	463,6 ± 302,1	404,8 ± 554,6	291,9 ± 356,2	0,444
Óbitos, n (%)	7 (53,8)	12 (16,7) *	14 (41,2) *	0,003

DCV- doença cardiovascular; ITB- índice de pressão tornozelo-braquial; PA, pressão arterial; Valores expressos como média ± DP. * Dois pacientes perderam acompanhamento no grupo com ITB normal e dois no grupo com ITB alto.

4.2.5. Mudança de classificação do ITB comparando pré e pós diálise

Como relatamos previamente, não observamos nenhuma diferença significativa comparando ITB pré e pós diálise, a não ser uma diferença limítrofe naqueles pacientes com história de DAOP. Porém, um achado interessante foi notado: alguns pacientes mudaram de classificação quando tomamos como base o ITB pré diálise ou o pós diálise. As mudanças que ocorreram foram:

- Mudança de ITB classificado como baixo pré diálise para ITB normal pós diálise: 7 pacientes
- Mudança de ITB classificado como baixo pré diálise para ITB alto pós diálise: 2 pacientes
- Mudança de ITB classificado como normal pré diálise para ITB alto pós diálise: 13 pacientes
- Mudança de ITB classificado como normal pré diálise para ITB baixo pós diálise: 3 pacientes
- Mudança de ITB classificado como alto pré diálise para ITB normal pós diálise: 17 pacientes
- Mudança de ITB classificado como alto pré diálise para ITB baixo pós diálise: 1 paciente

A Figura 3 mostra em detalhes esta mudança de critérios de classificação conforme o ITB calculado a partir de pressões arteriais obtidas pré ou pós diálise.

Figura 3. Mudança de critério de ITB quando calculado pré ou pós diálise.

ITB- índice de pressão tornozelo-braquial

Outra forma de demonstrar o problema é quando se analisa a prevalência de pacientes com ITB baixo, normal e alto de acordo com o ITB calculado no momento pré ou pós diálise. Assim, temos: quando se analisa a partir do ITB pré diálise observa-se 11,4% de ITB baixo, 59,3% de ITB normal e 29,3% de ITB alto. Quando se analisa o ITB pós diálise observa-se 7,3% de ITB baixo, 65,8% de ITB normal e 26,8% de ITB alto. Em outras palavras, quando se analisa o ITB baseado nas medidas de pressão pré diálise, a percentagem de ITB normal é menor, sendo, portanto o número de pacientes com ITB anormal (baixo e alto) maior. {A Figura 4 mostra graficamente esta diferença.}

Figura 4. Classificação do ITB conforme medidas calculadas pré ou pós diálise

A história de DAOP não parece ter contribuído para essa mudança de critérios, uma vez dentre todos os 43 pacientes que mudaram de critérios, somente 5 pacientes (11,6%) tinham história de DAOP, comparados com 38 que não tinham história de DAOP ($p=0,156$). Da mesma forma, não houve

diferença entre os pacientes que mudaram de classificação e os que não mudaram de classificação em relação à presença de diabetes ($p=0,246$), história de evento cardiovascular prévio ($p=0,401$), sedentarismo ($p=0,499$), tabagismo ($p=0,415$), sexo ($p=0,411$). Entretanto, o número de óbitos foi maior no grupo de pacientes que mudou de classificação ($p=0,012$). Figura

Figura 5. Número de óbitos entre pacientes que mudaram critérios de classificação e aqueles que não mudaram

4.3. Seguimento

Os pacientes foram acompanhados por um período médio de 12 meses. Dos quatro pacientes que perderam acompanhamento, 2 eram do grupo com ITB normal e 2 eram do grupo com ITB alto.

Durante o período de acompanhamento dos pacientes, um total de 31 óbitos foi identificado. Houve 7 óbitos entre os pacientes com ITB baixo, o que representa 53,8% deste grupo. Houve 12 óbitos no grupo com ITB normal, representando 16,7% deste grupo. No grupo com ITB alto, foram identificados 14 óbitos, 41,2% dos casos. A diferença entre o percentual de óbitos foi significativamente diferente entre os grupos ($p=0,003$), sendo menor no grupo com ITB normal.

4.3.1. Comparando características de sobreviventes e não sobreviventes

Nós identificamos 31 óbitos durante o período de acompanhamento, que ocorreram em uma mediana de duração de 12 meses de acompanhamento, variando de 3 a 24 meses. Três pacientes (2,4%) não puderam ser localizados e perderam o acompanhamento. Por esta razão, 119 pacientes foram incluídos na análise de sobrevida.

As diferenças clínicas, demográficas e laboratoriais entre os sobreviventes e os pacientes que foram à óbito estão descritas na Tabela 12.

Tabela 12. Características clínicas, demográficas e laboratoriais de pacientes sobreviventes e não sobreviventes.

Variável	Sobreviventes N = 85	Não sobreviventes N = 33	P
Idade, anos	50,0 ± 18,3	61,2 ± 17,8	0,003
Sexo masculino, n (%)	58	27	0,671
História familiar de DCV	44	19	1
Tabagismo, %	26	10	0,830
Diabetes Mellitus, %	31	19	0,161
Hipertensão, %	73	33	0,776
Doença coronariana, %	18	6	0,627
Sedentarismo, %	68	26	0,355
Doença Cerebrovascular, %	5	4	0,450
ITB	1,16 ± 0,18	1,15 ± 0,32	0,864
PA sistólica, mmHg	150,5 ± 25,4	148,7 ± 24,0	0,934
PA diastólica, mmHg	86,9 ± 19,9	81,0 ± 16,9	0,175
Albumina, g/dl	3,5 ± 0,6	3,2 ± 0,8	0,069
Fósforo sérico, mg/dl	6,0 ± 2,4	5,1 ± 1,6	0,045
Cálcio, mg/dl	8,3 ± 1,1	8,8 ± 0,8	0,023
Colesterol total, mg/dl	168,5 ± 40,5	166,3 ± 55,3	0,810
Hemoglobina, g/dl	9,2 ± 1,8	9,4 ± 1,3	0,612
Proteína C reativa	29,5 ± 39,6	52,8 ± 65,5	0,060
Paratormônio	412,0 ± 549,1	266,5 ± 203,5	0,161

DCV- doença cardiovascular; ITB- índice de pressão tornozelo-braquial; PA- pressão arterial.

Algumas diferenças significativas foram observadas entre sobreviventes e não sobreviventes. Pacientes que foram a óbito eram mais velhos ($p=0,003$). Também foram observadas algumas diferenças em relação ao metabolismo ósseo: pacientes não sobreviventes apresentaram maiores níveis de cálcio ($p=0,023$) e menores níveis de fósforo ($p=0,045$). A albumina foi mais baixa e a proteína C reativa mais alta no grupo de não sobreviventes, mas não atingiram significância estatística. Nenhuma outra diferença bioquímica foi identificada para diferenciar pacientes sobreviventes e não sobreviventes. Da mesma forma, nós não encontramos nenhuma outra diferença entre sobreviventes e não sobreviventes tanto em variáveis demográficas como sexo quanto em marcadores de risco cardiovascular como história de diabetes, história familiar de doença cardiovascular, hipertensão e níveis pressóricos. O ITB, analisado inicialmente como variável contínua foi similar comparando sobreviventes e não sobreviventes ($p=0,864$).

Do mesmo modo que previamente dividimos o ITB em três categorias, baixo ($<0,9$), normal ($0,9$ a $1,3$) e alto ($>0,9$), o fizemos novamente para análise de sobrevida. A Figura 6 mostra uma curva de Kaplan-Meier identificando significativa diferença de sobrevida de acordo com a categoria do ITB. Um menor risco de mortalidade foi observado entre pacientes com ITB normal, comparando com os dois outros grupos (baixo e alto). A média de sobrevida no

grupo com ITB baixo foi de $17,0 \pm 2,1$ meses (95% intervalo de confiança 12,9-21,3). A média de sobrevida no grupo com ITB normal foi de $21,1 \pm 0,8$ meses (95% intervalo de confiança 19,6-22,6). Finalmente, a média de sobrevida de pacientes no grupo com ITB alto foi de $16,1 \pm 1,5$ meses (95% intervalo de confiança 13,1-19,0).

Figura 6. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com a categoria do ITB. Um menor risco de mortalidade foi observado no grupo ITB normal, 0.9-1.3 [linha verde]; Log-rank $p=0,002$; Maior risco de mortalidade foi observado no grupo ITB baixo, <0,9 e alto, >1,3 [linhas vermelha e preta, respectivamente].

Análise de regressão de Cox foi realizada para identificar fatores associados à mortalidade (Tabela 13). As variáveis incluídas neste modelo foram todas as que obtiveram $p < 0,1$ na análise univariada: idade, albumina, proteína C reativa, fósforo e cálcio. Com esta análise, observamos que a maior idade esteve associada à mortalidade. O cálcio maior também se mostrou associado a um maior risco de mortalidade, mesmo em um modelo ajustado pela idade. A albumina foi um fator protetor contra mortalidade.

Tabela 13. Análise de regressão de Cox.

Variável	Risco relativo (95% Intervalo de confiança)	P
Modelo 1		0,013 (modelo total)
Idade (1 ano)	1,029 (1,006 - 1,053)	0,013
Modelo 2		0,005 (modelo total)
Idade (1 ano)	1,036 (1,011 - 1,061)	0,004
Albumina	0,556 (0,328 - 0,942)	0,029
Modelo 3		0,002 (modelo total)
Idade (1ano)	1,034 (1,010 - 1,060)	0,006
Cálcio	1,594 (1,057 - 2,403)	0,026
Albumina	0,501 (0,299 - 0,841)	0,009

Uma vez que tanto o ITB baixo como o ITB alto se mostraram preditores de mortalidade na nossa amostra, agrupamos estas duas categorias em uma nova curva de sobrevida. Fizemos uma análise de regressão de cox, desta vez incluindo no modelo o ITB como variável categórica normal ou variável categórica alterada. (Tabela 14).

Os resultados confirmaram idade e cálcio como variáveis independentes associadas ao risco de mortalidade. Nesta mesma análise, observamos que o ITB normal (entre 0,9 e 1,3) protege contra mortalidade no modelo sem ajuste (modelo 1). Quando o cálcio foi adicionado ao modelo, o ITB normal continuou como fator protetor (modelo 2). Mesmo quando o modelo foi ajustado para idade e cálcio, o ITB normal ainda se mostrou um importante fator protetor de mortalidade (modelo 3).

Tabela 14. Análise de regressão de Cox incluindo ITB como variável categórica.

Variável	Risco relativo (95% Intervalo de confiança)	P
Modelo 1		0,002 (modelo total)
ITB normal	0,326 (0,159 - 0,670)	0,002
Modelo 2		0,0001 (modelo total)
Cálcio	1,742 (1, 203 – 2,520)	0,003
ITB normal	0,255 (0,122 – 0,534)	0,0001
Modelo 3		0,0001 (modelo total)
Idade (1ano)	1,022 (1,003 - 1,043)	0,026
ITB normal	0,249 (0,118 - 0,524)	0,0001
Cálcio	1,724 (1,181 - 2,515)	0,005

A Figura 7 mostra graficamente a curva de sobrevida com o ITB normal e alterado (baixo e alto agrupados). A média de sobrevida no grupo de pacientes com ITB normal foi de $21,1 \pm 0,8$ meses (95% intervalo de confiança 19,6-22,6) e a média de sobrevida no grupo de pacientes com ITB alterado foi de $16,3 \pm 1,2$ meses (95% intervalo de confiança 13,9-18,7)

Figura 7. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de acordo com a categoria do ITB normal (0,9 – 1,3) ou alterado (<0,9 e >1,3). Um menor risco de mortalidade foi observado no grupo ITB normal [linha azul]; Log-rank $p = 0,0001$; Maior risco de mortalidade foi observado no grupo ITB alterado [linha vermelha].

5. DISCUSSÃO

5. Discussão

5.1. Dados clínicos, exames laboratoriais basais e exames complementares para obtenção do risco cardiovascular

Neste estudo, uma população de 123 pacientes incidentes em hemodiálise foi analisada. Sabidamente pacientes incidentes em hemodiálise apresentam altas taxas de mortalidade. Associado a este fato, outros fatores de risco encontrados na população de estudo podem ter corroborado para a alta taxa de mortalidade observada (25% da amostra). A maior parte desta população de estudo foi constituída de homens e portadores de hipertensão arterial. Além disso, 40,6% dos pacientes eram diabéticos, com um percentual não desprezível de história de tabagismo (21,1%) e sedentarismo (51,6%). Um fator que comprova o alto risco cardiovascular desta população é a presença de doença coronariana em 19,5% dos casos. Também chama a atenção a alta taxa de história familiar relacionada a risco cardiovascular, observada em 51,6% dos casos.

Um fator de risco cardiovascular tradicional como o colesterol não se mostrou um bom marcador no nosso estudo. Devemos levar em consideração que o colesterol é um fator de risco cardiovascular estabelecido na população geral, mas não em pacientes em diálise. Em geral pacientes dialíticos são excluídos de grandes estudos clínicos, o que não nos permite concluir baseado

em evidência. Por outro lado, o colesterol também pode refletir o padrão nutricional dos pacientes. Como em nossa amostra o colesterol foi relativamente normal ($168,5 \pm 44,6$ mg/dl), podemos supor que este dado mais do que marcar risco cardiovascular pode estar marcando um baixo padrão nutricional. Por se tratar de pacientes incidentes em diálise, muitos deles com história de hospitalização recente, estes achados são esperados.

Fatores de risco não tradicionais como marcadores inflamatórios também não discerniram sobreviventes e não sobreviventes no presente estudo. Entretanto, é importante salientar que a proteína C reativa estava um pouco elevada, com uma mediana de 14,6 mg/L. A albumina, outro marcador tanto do padrão nutricional quanto inflamatório encontrava-se nos limites inferiores da normalidade. Apesar de não atingir significância estatística ($p=0,069$). Este resultado é esperado, uma vez que a albumina baixa reflete menor padrão nutricional e mais inflamação, ambas as condições ligadas à maior mortalidade. O tamanho da amostra e o fato de termos apenas uma única medida inicial da albumina podem ter corroborado para este resultado. De qualquer forma, é importante salientar que mesmo uma única medida de albumina em um paciente incidente em diálise pode ser um importante marcador de mortalidade.

Por se tratar de pacientes incidentes em hemodiálise, não foi surpresa encontrar valores de hemoglobina e hematócritos baixos. A anemia não se demonstrou um marcador de mortalidade no presente estudo. Entretanto, notamos que a hemoglobina média era baixa na maioria dos pacientes, com

média de 9,2 g/dl entre os pacientes sobreviventes e 9,4 g/dl entre os pacientes não sobreviventes. É provável que estes níveis tenham se normalizado durante o período de seguimento dos pacientes, com o uso de ferro e eritropoietina, não sendo capazes, portanto de marcar a mortalidade. Infelizmente, não pudemos comprovar este fato, uma vez que somente os níveis basais, no momento da inclusão do paciente, foram avaliados.

De particular interesse desse estudo, que avalia o ITB, foi a história de doença arterial obstrutiva periférica, observada em 19,5% dos casos. Esta alta incidência pode ser justificada pelo alto índice de pacientes diabéticos na amostra, além do fato de que a população incidente em diálise reúne comorbidades que justificam e confirmam que a população incidente em diálise é caracterizada pela presença de outras comorbidades que levam ao risco aumentado de DAOP. Este grupo de pacientes com DAOP tem importantes implicações na medida pré e pós diálise do ITB, o que será discutido adiante.

Em relação às doenças de base, não diferente do que se observa na literatura mundial e em dados da população em diálise no Brasil, diabetes, hipertensão e glomerulopatias representaram as três principais causas de perda de função renal (37, 38). Juntas, hipertensão e diabetes foram responsáveis por mais de 60% dos casos de perda de função renal.

5.2. Obtenção do ITB pelo método oscilométrico de medida de pressão arterial em pacientes incidentes em hemodiálise.

O nosso estudo conseguiu implementar e realizar as medidas simultâneas de pressão arterial em membros superior e inferior à direita e membros superior e inferior à esquerda, por meio de um método simples.

Nenhum desconforto foi relatado por nenhum paciente. Além disso, somente 4 pacientes não puderam ser incluídos no estudo, o que demonstra a ampla aplicabilidade do método.

A execução do protocolo não interferiu com a rotina da sala de diálise, uma vez que as medidas pré diálise foram feitas após 5 minutos do início da sessão, mais uma vez denotando a aplicabilidade do método na prática clínica. As medidas pós diálise ocorreram nos últimos 5 minutos da sessão, com o paciente ainda posicionado na poltrona.

5.3. Avaliação da reprodutibilidade do método oscilométrico da medida do ITB em pacientes incidentes em hemodiálise

Como parte inicial e de extrema importância para o presente estudo, a avaliação da reprodutibilidade das medidas de pressão foi realizada. Pudemos observar boa concordância entre valores de pressão, e, consequentemente de ITB, obtidos dos lados direito e esquerdo, assim como o ITB obtido nos dias consecutivos de diálise.

Até onde vai nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que descreve e quantifica a confiabilidade intra-observador da avaliação do ITB em um grupo de pacientes incidentes em hemodiálise, além da comparação pré e pós diálise. A validação intra-observador é extremamente importante, pois é um método observador-dependente.

Tanto a pressão arterial sistólica quanto a pressão arterial diastólica foram avaliadas. Todas as correlações entre as medidas nos tempos 1, 2 e 3 foram significantes, com coeficiente de correlação mínimo de 0,42 e máximo de 0,71. ANOVA comparando dias diferentes e dimídios diferentes se mostrou com valor de p acima de 0,05, o que nos permitiu concluir que o método foi reprodutível.

O ponto mais importante na comparação de melhor momento para análise do ITB foi testar a diferença nas medidas pré e pós diálise. Comparando o ITB obtido pré e pós diálise, através de ANOVA, nenhuma diferença foi observada. Ou seja, os ITBs obtidos tanto pré como pós diálise foram comparáveis. Nossos resultados demonstraram uma boa relação entre ITB pré e pós diálise, através do uso de dois dispositivos oscilométricos automáticos simultaneamente.

Entretanto, nosso grande questionamento clínico foi verificar se especificamente em pacientes com história de DAOP, ocorre variação entre ITB pré e pós diálise. Apesar de não termos encontrado justificativa estatística para a avaliação deste subgrupo de pacientes com história de DAOP, julgamos

conveniente prosseguir pela implicância clínica. Deste modo, observamos que não havia nenhuma diferença quando levamos em conta o ITB obtido do lado esquerdo. Porém, ao analisar o ITB obtido do lado direito, observamos que pacientes com história de DAOP apresentaram o ITB pré diálise ($p=0,013$) e uma tendência a apresentar o ITB pós diálise também menor que pacientes sem história de DAOP ($p=0,059$). Nenhuma diferença foi observada comparando ITB pré e pós diálise nos pacientes sem história de DAOP. Em relação aos pacientes com história de DAOP, não houve diferença no ITB pré vs. pós diálise no lado esquerdo ($p=0,794$). No entanto, essa diferença foi de significância limítrofe no lado direito ($p=0,088$). O ITB neste caso tende a aumentar pós diálise, partindo de $1,06 \pm 0,30$ e chegando a $1,11 \pm 0,27$ pós diálise. Em outras palavras, é possível que em pacientes com história de DAOP o ITB pode variar se compararmos as medidas pré e pós diálise. Isto pode ter relevância clínica e até mesmo mudar a classificação do ITB, fazendo com que deixemos de avaliar pacientes em risco. A razão para esse achado não é clara. Uma possível explicação é que a doença periférica assimétrica pode afetar a pressão arterial em um membro mais do que em outros, e em nossos pacientes com DAOP, pressão arterial pós-diálise sofreu influência no cálculo do ITB.

Portanto, em pacientes com história de DAOP, devemos estar cientes dessa possibilidade e o ITB deve ser avaliado com cautela. Exceto nesta situação específica, nossos achados apontam para um cálculo de ITB pré e pós

diálise semelhantes, a despeito do comprometimento hemodinâmico que possa ocorrer durante a sessão de diálise.

O ITB pode ser medido pela técnica de Doppler (considerado um método padrão-ouro) ou por uma pressão de manguito pneumático. O uso do Doppler para o diagnóstico de DAOP é limitada devido ao tempo e treinamento necessários. A confiabilidade do ITB medido por medidores de pressão arterial automáticos tem sido estudada com resultados conflitantes na população em geral (39).

Outro aspecto importante verificado durante a realização deste projeto foi a mudança na classificação do ITB conforme avaliamos pré ou pós diálise. Apesar de globalmente não termos encontrado diferenças significativas nas médias de ITB pré e pós diálise, pequenas variações individuais ocorreram e inclusive, fizeram alguns pacientes mudarem de classificação do ITB. As mudanças ocorreram em todos os sentidos, entre ITB baixo, alto e normal. Através desta avaliação, verificamos que utilizando o ITB pré diálise poderíamos englobar uma maior percentagem de pacientes com ITB alterado (baixo e alto) e então este foi o ITB escolhido para as análises realizadas durante o período de seguimento dos pacientes. Nenhum parâmetro específico foi identificado para explicar o comportamento de mudança de classificação. Nenhum aspecto clínico ou demográfico analisado foi relacionado a este fato. Entretanto, um ponto importante observado foi verificar que a maior parte dos pacientes que foram a óbito encontrava-se no grupo que apresentou mudança

na classificação do ITB. É difícil explicar este fato baseado somente nos aspectos analisados no presente estudo. Talvez, o fato de o paciente variar o ITB, a ponto de mudar o parâmetro de classificação denote uma maior disautonomia, o que poderia ser um marcador de mortalidade. Porém, isso foge dos objetivos e métodos propostos neste estudo e ainda carecem de estudos adicionais.

Deixando os detalhes de lado, ao tornar o ITB mais acessível na prática clínica diária, com um método simples, um número maior de pacientes com DAOP poderão ser diagnosticados. Uma vez que é prático, simples e fácil de realizar, o ITB com dois dispositivos oscilométricos usados simultaneamente, pode ser repetido mais vezes durante o seguimento clínico do paciente.

Os resultados do estudo indicam que, a medida do ITB pela técnica oscilométrica com dois dispositivos usados simultaneamente é reprodutível e simples. A validade e a reprodutibilidade da mensuração do ITB intra-observador e avaliação inter-períodos foram altas. Com o método proposto em nosso estudo, os médicos podem, portanto, facilmente executar a medida do ITB na prática nefrológica diária e à beira do leito.

5.4. Seguimento

Através de contato telefônico, nós conseguimos alta taxa de sucesso no contato dos pacientes por um período de até 24 meses. Perdemos o contato somente de 4 pacientes, o que tornou nossa amostra bastante representativa.

Trinta e um óbitos foram identificados durante o período do estudo, o que representa 25% da amostra. Este índice é compatível com a alta taxa de mortalidade esperada para uma população incidente em diálise.

O número de óbitos foi maior nos grupos de ITB baixo e alto, comparando o grupo com ITB normal. Este achado corrobora para uma aplicabilidade clínica e validação do método, uma vez que pudemos reproduzir aqui os mesmos resultados obtidos com o uso de outras formas de obtenção do ITB (Doppler e aparelho oscilométrico específico para medidas simultâneas de pressão arterial).

Em nosso estudo, nenhuma comorbidade como hipertensão, diabetes, doença coronariana ou doença cerebrovascular foi associada com maior mortalidade. Da mesma forma, marcadores tradicionais de risco cardiovascular como colesterol, pressão arterial, tabagismo e sedentarismo também não se associaram com maior mortalidade. Estes resultados são inesperados, uma vez que sabidamente são marcadores de mortalidade. Uma possível explicação pode ser relacionada ao tempo de acompanhamento de 2 anos, que pode ser insuficiente para o impacto destas comorbidades. Por outro lado, o fato destas comorbidades terem sido homoganeamente distribuídas nos três diferentes grupos de ITB, reforça a idéia de que o ITB, antes mesmo que outro marcador clínico pode prever a mortalidade. Portanto, com este método simples, pacientes com risco cardiovascular podem ser identificados precocemente. Se a

intervenção preventiva nestes casos mudaria o prognóstico destes pacientes ainda permanece sem resposta.

Comparando sobreviventes e não sobreviventes, notamos que os não sobreviventes eram mais velhos, com idade média de 61,2 anos. Este dado é esperado, porém deve-se salientar que de qualquer forma, esta idade média é considerada menor que o que se espera de sobrevida para a população brasileira geral.

Entre os não sobreviventes o fósforo era mais baixo e o cálcio mais alto. Este dado é contrário à literatura, que aponta a hiperfosfatemia como marcador de mortalidade em pacientes em diálise. Infelizmente nosso trabalho tem apenas a medida basal em um único momento destes pacientes. É possível que estes valores tenham se alterado durante o período de acompanhamento e mudado completamente este perfil. Para tentar explicar este achado, o padrão nutricional destes pacientes pode ser implicado, pelo menos no que se refere ao fósforo. Por se tratar de pacientes recém-hospitalizados, em início da terapia dialítica, o fósforo mais baixo pode refletir uma menor ingestão alimentar. O cálcio, por sua vez pode estar marcando calcificação vascular, contribuindo para uma maior mortalidade (40). Entretanto, estas possíveis explicações não satisfazem completamente, tanto que o cálcio continuou como um preditor independente de mortalidade em análise multivariada. O PTH, apesar de não ter sido estatisticamente diferente entre sobreviventes e não sobreviventes foi em média 200pg maior entre os sobreviventes. Por este motivo, resolvemos,

através de uma nova análise, tentar achar respostas para este resultado intrigante. Para descartar se o cálcio era realmente um marcador independente ou, se na verdade ele marcava uma alteração do metabolismo ósseo-mineral, tendo também o PTH como parte do processo, nova análise multivariada foi feita incluindo o PTH no modelo (Tabela 15).

Após esta nova análise, verificamos que o cálcio na verdade não era um marcador independente de mortalidade, uma vez que perdia a significância em um modelo que incluía PTH e produto $\text{Ca} \times \text{P}$. Talvez, os pacientes que sobreviveram no presente estudo eram mais propensos a apresentar doença óssea hiperdinâmica e os que não sobreviveram eram mais propensos a apresentar doença óssea adinâmica. Contudo, estas são somente especulações e ficamos limitados a conclusões mais precisas, uma vez que somente uma medida inicial, no início da diálise foi utilizada.

Tabela 15. Análise de regressão de Cox incluindo PTH no modelo.

Variável	Risco relativo (95% Intervalo de confiança)	P
Idade (1ano)	1, 030 (1, 006 - 1, 055)	0, 013
Ca x Fósforo	1, 121 (0, 858 – 1, 464)	0, 404
Cálcio	0, 880 (0, 213 – 3, 635)	0, 860
Fósforo	0, 355 (0, 035 -3, 631)	0, 382
PTH	1, 000 (0, 998 – 1, 001)	0, 568

Como estratificamos os pacientes em três grupos de ITB e as maiores taxas de mortalidade foram observadas nos grupos da extremidade (ITB baixo e alto), não conseguimos associar o ITB com mortalidade, quando analisamos esta variável como medida contínua dos dados. A diferença na sobrevida foi evidenciada pela curva de Kaplan-Meier, mostrando melhor sobrevida nos pacientes com ITB normal (entre 0,9 e 1,3) e curvas praticamente sobrepostas para o ITB alto e baixo.

A média de sobrevida dos pacientes com ITB normal foi pelo menos 5 meses maior que a de pacientes com ITB alterado.

Algumas limitações do nosso estudo podem ser consideradas na interpretação desses resultados. Variabilidade observada pode ser diferente em

medições obtidas em condições diferentes daquelas de nosso estudo. Nosso estudo não aborda a precisão das medições de pressão arterial feita com o monitor Omron Corp. Apenas um tipo de manguito de pressão arterial automática foi usado. Assim, não podemos extrapolar os resultados de forma sistemática para outros dispositivos disponíveis no mercado.

Em resumo, a nossa técnica de medição do ITB apresentou variabilidade intra-observador baixa. Além disso, o ITB obtido a partir de medida da pressão arterial pré ou pós-diálise foi comparável, o que pode trazer novas opções de avaliação de rotina do ITB. Pacientes com história de DAOP devem ter as medidas de ITB avaliados com mais cautela, incluindo medidas no lado direito e esquerdo, bem como a pré e pós diálise. Embora considerado um teste de rotina, uma grande quantidade de trabalho adicional é necessária antes que um consenso possa ser alcançado para uma técnica padronizada na obtenção do ITB.

Alguns dados novos puderam ser obtidos com o nosso trabalho e podem assim ser listados:

1. Descrevemos pela primeira vez uma técnica simples de obtenção do ITB, utilizando ao mesmo tempo dois aparelhos oscilométricos de medida de pressão arterial.
2. Nossa técnica conseguiu discernir o risco de mortalidade de acordo com o ITB baixo, normal ou alto.

-
3. Pela primeira vez descrevemos a aplicabilidade do ITB em uma população incidente em hemodiálise, cuja taxa de mortalidade é ainda maior comparada à população prevalente.

6. CONCLUSÕES

6. Conclusões

- 6.1. O ITB baixo ($<0,9$) e o ITB alto ($>1,3$) foram associados a uma maior mortalidade no grupo estudado de pacientes incidentes em hemodiálise;
- 6.2. As medidas de ITB foram validadas intra-observador, com boas correlações entre lado direito e esquerdo, assim como nos três dias consecutivos de medidas;
- 6.3. Não encontramos diferença significativa entre as medidas de ITB obtidas pré e pós diálise na população estudada;
- 6.4. O ITB pré diálise do lado direito foi menor em pacientes com DAOP.
- 6.5. Os pacientes incidentes em hemodiálise estudados apresentaram alto risco cardiovascular, evidenciado pela prevalência de diabetes, hipertensão e doença coronariana, aliados a hábitos de risco cardiovascular como tabagismo e sedentarismo;
- 6.6. Os pacientes incidentes em hemodiálise estudados não apresentaram alto risco cardiovascular de acordo com fatores não tradicionais, evidenciado por valores apenas levemente aumentados de proteína C reativa, níveis dentro da normalidade de cálcio, fósforo e PTH na maioria dos pacientes;
- 6.7. Nenhum marcador de risco cardiovascular conhecido foi relacionado com a mortalidade na população estudada;

7. ANEXOS

ANEXO I**DADOS CLÍNICOS**

Iniciais do nome do paciente

Diabetes Mellitus	
Insuficiência Cardíaca	
Infarto do Miocárdio	
Doença cérebro vascular	
Doençacoronariana	
Hipertensão arterial sistêmica	
Insuficiência vascular periférica	

Tabagista Atual ()

Ex- Tabagista ()

História Familiar

DCV ()

Causas de doença renal crônica

Nefroesclerose Hipertensiva	
Nefropatia Diabética	
Nefropatia obstrutiva	
Doença Renal Policística do Adulto	
Glomerulonefrite crônica	
Lupus	
Outras	
Desconhecida	

ANEXO II

DESENHO DO ESTUDO

8. REFERÊNCIAS

8. Referências

1. Held PJ, Brunner F, Odaka M, Garcia JR, Port FK, Gaylin DS. Five-year survival for end-stage renal disease patients in the United States, Europe, and Japan, 1982 to 1987. *Am J Kidney Dis.* 1990; 15: 451–7.
2. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al. Association of co morbid conditions and mortality in haemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14:3270–7.
3. European Renal Association EDTA. Annual Report. 2007
4. Carmine Zoccali, Francesca Mallamaci and Giovanni Tripepi Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease *Kidney International.* 2003; 63, S105–S.
5. Pocock, SJ, McCormack, V, Gueyffier, F, et al: A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ.* 2001; 323: 75–81. 110.
6. Mohler ER III: Peripheral Arterial Disease: Identification and Implications. *Arch Intern Med.* 2003; 163(19): 2306-2314.

-
7. Lange S, Trampisch HJ, Haberl R, Darius H, Pittrow D, Schuster A, von Stritzky B, Tepohl G, Allenberg JR, Diehm C: Excess 1-year cardiovascular risk in elderly primary care patients with a low ankle-brachial index (ABI) and high homocysteine level. *Atherosclerosis*. 2005; 178(2): 351-357.
 8. Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT: Ankle systolic pressure measurements in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg*. 1969; 56: 676.
 9. Harm H, Feringa, Jeroen J, Sanne H, Virginie H, Abdou E, Karagiannis S, Vidakovic R, Schouten O, Boersma E, Poldermans D: A prognostic risk index for long- term mortality in patients with peripheral arterial disease. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (22): 2482-2489.
 10. Pasqualini L, Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Siepi D, Innocente S, Ciuffetti G, Mannarino E: Renal dysfunction predicts long-term mortality in patients with lower extremity arterial disease. *J Intern Med*. 2007; 262(6): 668-77.
 11. Aronow WS, AhnC: Prevalence of Coexistence of coronary Artery Disease, Peripheral Arterial Disease, and Atherothrombotic Brain Infarction in Men and Women > 62 years of age. *Am J Cardiol*. 1994; 74: 64-65.

-
12. Ness J, Aronow WS: Prevalence of Coexistence of coronary Artery Disease, Ischemic stroke, and Peripheral Arterial Disease in Older Persons, mean age 80 years, in an Academic Hospital – based Geriatrics Practice. *J Am Geriatr Soc.* 1999; 47:1255-6.
 13. Price PF, Mowbray PI, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG: Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1999; 20:344-353.
 14. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Crique MH, Dolan NC, Chan C, Celic L, Pearce WH, Schneider JR, Sharma L, Clark E, Gibson D, Martin GJ: Leg symptoms in peripheral arterial disease: Associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA* 2000; 286: 1599-1606.
 15. Guallar E, Silbergeld EK, Navas-Acien A, Malhotra S, Astor BC, Sharrett AR, Schwartz BS: Confounding of the relation between homocysteine and peripheral arterial disease by lead, cadmium, and renal function. *Am J Epidemiol* 2006; 15; 163 (8): 700-8.
 16. Shankar A, Li J, Nieto FJ, Klein BE, Klein R, Association between C-reactive protein level and peripheral arterial disease among US adults without cardiovascular disease, diabetes, or hypertension. *Am Heart J.* 2007; 54(3): 495-501.

-
17. Paraskevas KI, Baker DM, Vrentzos GE, Mikhailidis DP: The role of fibrinogen and fibrinolysis in peripheral arterial disease. *Thromb Res.* 2008; 122(1):1-12.
 18. Selvin E, Erlinger TP: Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000, *Circulation* 2004; 10; 110(6): 738-43.
 19. Khawaja FJ, Bailey KR, Turner ST, Kardia SL, Mosley TH Jr, Kullo IJ: Association of novel risk factors with the ankle brachial index in African American and non-Hispanic white populations. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82(6):709-16.
 20. Murabito JM, Evans JC, Nieto K, Larson MG, Levy D, Wilson PW: Prevalence and clinical correlates of peripheral arterial disease in the Framingham Offspring Study. *Am Heart J.* 2002; 143(6): 961-5.
 21. Regensteiner JG, Hiatt WR, Coll JR, Criqui MH, Treat-Jacobson D, McDermott MM, Hirsch AT: The impact of peripheral arterial disease on health-related quality of life in the Peripheral Arterial Disease Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival (PARTNERS). *Program Vasc Med.* 2008; 13 (1): 15-24.

-
22. Canziani MEF: Doenças Cardiovasculares na doença renal crônica. *J Bras Nefrol* XXVI (3) - Supl, 1, 2004
23. Deo R, Fyr CL, Fried LF, Newman AB, Harris TB, Angleman S, Green C, Kritchevsky SB, Chertow GM, Cummings SR, Shlipak MG: Health ABC study, Kidney dysfunction and fatal cardiovascular disease-an association independent of atherosclerotic events: results from the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study. *Am Heart J*. 2008; 155(1):62-8.
24. Pavison AM: Editorial: Complications arising in patients on long-term hemodialysis. *Kidney Int*. 1993; 43 (suppl 41): S40-S41.
25. Yeo FE, Villines TC, Bucci JR, Taylor AJ, Abbott KC: Cardiovascular risk in stage 4 and 5 nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2004; 11(2): 116-33.
26. Ramsay LE: The hypertension detection and follow-up program: 17 years on. *JAMA* 2007; 8; 277(2): 167-70.
27. Walker M, Whincup PH, Shaper AG: The British Regional Heart Study 1975-2004. *Int J Epidemiol*. 2004; 33(6): 1185-92.
28. Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL, Strandness DE Jr, Taylor LM: Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996; 94: 3026- 49.

-
29. Sacks D, Bakal C, Beatty PT, Becker GJ, Cardella JF, Raabe RD, Wiener HM, Lewis CA, Standards: Position Statement on the Use of Ankle Brachial Index in the Evaluation of Patients with Peripheral Vascular Disease. *Vasc Interv Radiol*. 2003; 14: S389.
30. Ono K, Tsuchida A, Kawai H, Matsuo H, Wakamatsu R, Maezawa A, Yano S, Kamada T, Nojima Y: Ankle-Brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14: 1591 – 1598.
31. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Cushman M et al. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke and total mortality: the cardiovascular health study. *Arch Intern Med*. 2001; 161(9): 1183-92.
32. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000; 355:865-72.
33. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull WHO*. 1962; 27:645-58.
34. Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, et al. Improved electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1994; 74: 714-9.

-
35. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. OPUS-TIMI 16 Investigators. *Am J Cardiol*, 2001; 87: 636–639.
36. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000; 355: 253-59.
37. Hofman, A., Grobbee, D. E., de Jong, P. T. & van den Ouweland, F. A. Determinants of disease and disability in the elderly: the Rotterdam Elderly Study. *Eur. J. Epidemiol*. 1991; 7:403-422.
38. Wang W, Lee, ET, Fabsitz RR, Devereux R, Best L, Welty TK, Howard BV. A Longitudinal Study of Hypertension, Risk Factors and Their Relation to Cardiovascular Disease. The Strong Heart Study. *Hypertension*. 2006; 47 (2): 403
39. Ogata H, Kumata-Maeta C, Shishido K, Mizobuchi M, Yamamoto M, Koiwa F, Kinugasa E, Akizawa T. Detection of peripheral artery disease by duplex ultrasonography among hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5(12): 2199-2206.

-
40. Zoccali C, Tripepi G, Mallamaci F: Predictors of cardiovascular death in ESRD: *Semin Nephrol.* 2005; 25 (6):358-362.
41. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, Venge P, Arnlöv J: Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2008; 358(20): 2107-16.
42. Sommerer C, Beimler J, Schwenger V, Hecke N, Katus AH, Giannitsis E, Zeier M: Cardiac biomarkers and survival in haemodialysis patients. *European Journal of clinical Investigation* 2007; 37: 350-356.
43. Coleman A, Freeman P, Steel S, Shennan A: Validation of the Omron 705 IT (HEM- 759-E) oscillometric blood pressure monitoring device according to the British Hypertension Society protocol. *Blood Press Monit.* 2006; 11 (1): 27-32.
44. Beckman JA, Higgins CO, Gerhard-Herman M: Automated oscillometric determination of the Ankle-Brachial Index provides accuracy necessary for office practice. *Hypertension* 2006; 47: 35-38.
45. Makdisse, M. Índice Tornozelo-Braquial, Importância e Uso Na Prática Clínica, 1ª edição, página 38, 2004.

-
46. United States Renal Data System. Excerpts from USRDS 2007 Annual Data Report. U.S. Department of Health and Human Services. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Am J Kidney Dis* 2008; 1(Suppl 1):1-320.
47. http://www.sbn.org.br/pdf/censo_SBN_2009_final.pdf
48. Hamel JF, Foucaud D, Fanello S. Comparison of the automated oscillometric method with the gold standard Doppler ultrasound method to access the ankle-brachial pressure index. *Angiology*. 2010; 61(5):487-91.
49. Heald, CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF: Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis* 2006; 189(1): 61-9.
50. Li J, Luo Y, Xu Y, Yang J, Zheng L, Hasimu B, Yu J, Hu D. Risk factors of peripheral arterial disease and relationship between low ankle - brachial index and mortality from all-cause and cardiovascular disease in Chinese patients with type 2 diabetes. *Circ J*. 2007; 71(3):377-81.
51. Ankle--brachial index, vascular calcifications and mortality in dialysis patients. Adragao T, Pires A, Branco P, Castro R, Oliveira A,

Nogueira C, Bordalo J, Curto JD, Prata MM. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; May 6.

52. Noordzij M, Cranenburg EM, Engelsman LF, Hermans MM, Boeschoten EW, Brandenburg VM, Bos WJ, Kooman JP, Dekker FW, Ketteler M, Schurgers LJ, Krediet RT, Korevaar JC: Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(5): 1662-166.

APÊNDICE

**When is the best moment to access Ankle-brachial index: pre or post
Hemodialysis?**

Zaida Noemy Cabrera Jimenez, Isac de Castro, Benedito Jorge Pereira,
Rodrigo Bueno de Oliveira, João Egidio Romão Junior, Rosilene Motta Elias*

From the Renal Division, Internal Medicine, Hospital das Clínicas,
University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

* Corresponding author

Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, 7º andar, São Paulo, SP, Brazil,
CEP 05403-000; Tel: 55-11-3085.5350 Fax: 55-11-30967683, Email:
rosilenemotta@hotmail.com

Background: Cardiovascular disease is an important cause of death in patients on dialysis. Peripheral arterial disease (PAD) is a prognostic factor for cardiovascular disease. Ankle-brachial index (ABI) is a non-invasive method used for the diagnosis of PAD. The difference between ABI pre and post dialysis was not yet formally tested, and it was the main objective of this study.

Methods: ABI was assessed by automated oscillometric device in incident patients on hemodialysis. All blood pressure (BP) readings were taken in triplicate pre and post dialysis, in three consecutive dialysis sessions (times 1, 2 and 3).

Results: 123 patients (85 men), age 53 ± 19 years were enrolled. We found no difference in ABI pre and post dialysis, either on the right or left side, as well in times 1, 2 and 3. In patients with history of PAD, the ABI pre vs. post dialysis was of borderline significance on the right side ($p=0.088$).

Conclusion: ABI measured pre and post dialysis presented low variability. The ABI in patients with history of PAD should be evaluating with caution. The applicability of the current method in predicting mortality among patients on hemodialysis therefore needs further investigation.

Introduction

Cardiovascular disease is the most common cause of death in patients with end-stage renal disease (ESRD) [1, 2]. It is well known that the diagnosis of peripheral arterial disease (PAD) is a prognostic factor of cardiovascular disease [3, 4]. The easiest and commonly used non-invasive method for the diagnosis of PAD is the measurement of the ankle-brachial index (ABI) [5]. Having a low ABI ratio (<0.9) is an independent risk factor for cardiovascular disease including fatal and nonfatal complications [6, 7]. Recently, higher ABI (>1.3) was also associated with cardiovascular morbidity and mortality [8, 9].

With respect to patients on hemodialysis, few studies have shown that ABI is associated with mortality [10] and ventricular hypertrophy [11, 12]. In these studies, ABI was assessed by an ABI-form device or a Doppler but without distinguishing pre and post dialysis. As of yet, there is no consensus of agreement on the methodology for ABI [13], a lack of consensus on standardization, and the accuracy and repeatability of ABI readings has certainly been questioned in the literature [14]. Also, thus far, the best moment to access ABI, pre or post dialysis, is not well defined.

Hemodynamic changes can occur during hemodialysis, which can modify vascular and autonomic properties and impact on blood pressure. A variable amount of fluid is removed by ultrafiltration during hemodialysis. Even when the patient did not experience any hemodynamic impairment, a redistribution of fluid from interstitial to intracellular compartment occurred. There are significant

drops in extracellular fluid from the trunk, legs, and arms, but the magnitude is greatest from the legs [15]. As the ABI represents the ratio of the ankle to brachial systolic pressure [16], it can be affected by dialysis resulting in a different value comparing pre and post dialysis. There has been no study, to our knowledge, comparing ABI obtained pre and post dialysis until this point. The aims of this study were: first, provide an opportunity to compare ABI pre and post dialysis, different days, as well right and left side, addressing separately patients with history of PAD; second, ascertain the reliability of ABI measurement by two simultaneous oscillometric devices in a group of incident patients undergoing hemodialysis.

Methods

This study was designed to assess the applicability of ABI determination with the employment of an automated oscillometric blood pressure device, in incident patients on hemodialysis, comparing pre and post dialysis as well right and left side.

Study Population

This study prospectively included thrice-weekly hemodialysis incident patients, who were recruited from the hemodialysis clinic of the Hospital das Clinicas, São Paulo, Brazil, from February 2008 to January 2010. Demographic characteristics, smoking habitus and medical history of diabetes, hypertension and peripheral artery disease were recorded. To be eligible for this study,

patients had to have started regular hemodialysis within the past month.

Exclusion criteria were: major amputation in lower or upper limbs, and arteriovenous fistula in both arms and both legs. None of the subjects had atrial fibrillation, which can interfere with oscillometric measurement of blood pressure. All recruited patients were eligible for the study, agreed to participate, and signed the consent form. The research protocol was reviewed and approved by local the Ethic Board (under number 2603/08).

Ankle brachial pressure index measurement

All measurements were made in the same dialysis room, with controlled temperature ($22 \pm 2^\circ \text{C}$), with patients in sitting position with legs straight. The measurements were done by using two oscillometric devices (Omron Corp 705 CP Corp, Tokyo, Japan) simultaneously to measure blood pressure in upper and lower extremities. Standard calibration of the devices was performed just before study initiation and every 4 weeks during the recruitment process. Cuffs were comfortably set in place, adjusted to the arm above the cubital malleolus with the cuff directed towards the brachial artery trajectory, and directed toward the trajectory of the posterior tibial artery. One oscillometric pressure reading was taken in each extremity. For those cases with error(s), a second reading was tried. Each series of measurements was in the following order: right arm and leg (simultaneously), and left arm and leg (simultaneously). This sequence was only interrupted in case of the presence of an arteriovenous fistula. In this last case, only the contralateral limb was assessed. Measurements, pre dialysis,

were performed with the patient at rest in the supine position, after 5 minutes of the beginning of the session. Measurements, post dialysis, were performed in the last 5 minutes of the dialysis session. All blood pressure readings were taken in triplicate pre and post dialysis (three consecutive dialysis sessions: time 1, time 2 and time 3). The protocol was performed by the same examiner in all situations. During the study, only raw blood pressure values were recorded, and stored on a database for later ABI calculation.

ABI was calculated in 4 different situations: 1. three different measuring days; 2. right and left sides; 3. pre and post dialysis; and 4. presence or absence of PAD.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed into a systematic intra-observer variation within an observer repeated measurements using the same oscillometric monitor, in three separate examination days, 48 hours apart (time 1, time 2 and time 3), in the 3 consecutive dialysis sessions. Relationships between right and left side blood pressures, and between pre and post dialysis were examined by the Spearman's rho coefficient. Pair-wise t test was used to evaluate the effect of hemodialysis in ABI calculation (comparing pre and post dialysis). Blood pressure measurements on the right and left side in the consecutive sessions were compared by Friedman test. Coefficient of variation was obtained across these three different measurements days. Intra-observer correlation was obtained. A Bland-Altman plot was drawn to access the variability of all measurements pre and post dialysis. Data are presented as means $\pm$ SD, or

median, interquartile as appropriate. Qualitative variables are expressed as percentages. A p value ≤ 0.05 was considered significant. Analyses were performed with the use of SPSS 17.0.1 (SPSS Inc, Chicago, Ill).

Results

A total of 123 patients (38 women and 85 men) were enrolled in the study. Characteristics of the studied population are shown in Table 1. Intra-observer correlation was high ($r=0.85$).

ABI in different measuring days (time 1, 2 and 3):

The coefficient of variation value across 3 timings in pre and post dialysis, in right and left side, and in patients with history of PAD was less than 5.

ABI right vs. left side:

By pair-wise t test, using the first setting of measurements on the right and on the left sides, showed no difference in ABI (1.16 ± 0.24 vs. 1.17 ± 0.22 , $p=0.565$). Blood pressure measurements on the right side (rBP) and on the left side (lBP) in the consecutive sessions (times 1, 2 and 3) presented similar median: from 124 to 160mmHg for systolic rBP ($p=0.205$), from 69 to 92mmHg for diastolic rBP ($p=0.212$); from 125 to 158mmHg for systolic lBP ($p=0.982$), from 70 to 92mmHg for diastolic lBP ($p=0.160$). Univariable analysis revealed that the best correlation on the right side was between systolic blood pressure in

time 2 vs. time 3 ($r = 0.71$, $p < 0.001$), and on the left side, the best correlation was in systolic blood pressure between time 2 vs. time 3 ($r = 0.65$, $p < 0.001$).

ABI pre vs. post dialysis

The consecutive ABI calculated pre and post dialysis on the right and on the left sides are shown in Table 2. There was no significant difference comparing pre and post dialysis on the right side ($p = 0.152$) and on the left side ($p = 0.829$). The ABI obtained from the right side pre vs. post dialysis were correlated in times 1, 2 and 3 ($p < 0.001$). The same was observed on the left side, with significant correlation between ABI pre vs. post dialysis in times 1, 2 and 3 ($p < 0.001$). The ABI post dialysis obtained the best results by the Friedman Test in all sessions (times 1, 2 and 3) with $p = 0.831$. We found no difference in ABI obtained from measures of blood pressure pre vs. post dialysis in the entire population (Table 3). Figure 1 shows a Bland-Altman plot, comparing pre and post dialysis measures.

ABI in the presence or absence of PAD

History of PAD was observed in 24 patients (19.5%). Eighteen of these patients were men (75%) and 20 of these patients presented diabetes (83.3%). Comparison between patients with and without history of PAD is shown in Table 4. Patients with history of PAD presented lower ABI pre dialysis on the right side ($p = 0.013$). There was no other significant difference between patients with and without history of PAD. We found no difference between ABI pre and post dialysis in patients without history of PAD for both right and left sides ($p = 0.497$

and $p=0.939$, respectively), in patients without history of PAD. Regarding patients with history of PAD, there was no difference in ABI pre vs. post dialysis on the left side ($p=0.794$). However, this difference was of borderline significance on the right side ($p=0.088$).

Discussion

This study demonstrates for the first time a comparison between ABI pre and post dialysis. Our results demonstrated a good relationship between ABI pre and post dialysis, measured using two automatic oscillometric devices simultaneously. Our technique seems to be fairly reproducible, as indicated by high correlation coefficients. To our knowledge, this is the first study that describes and quantifies intra-observer reliability of ABI assessments in a group of incident patients on hemodialysis, as well pre and post dialysis.

ABI determination in clinical practice can be performed by using a properly validated simple oscillometric device. Intra-observer validation is extremely important as is a method observer-dependent. Observer variability has been a problem ever since blood pressure measurements began as far back as the 1940s. We focused on the difference between pre and post dialysis, and the difference between consecutive sessions of dialysis. We found no difference comparing blood pressure obtained from 3 consecutive dialysis sessions (times 1, 2 and 3). However, the most important result came from the fact that no difference in ABI, pre and post dialysis was observed, mainly for

patients without history of PAD. The difference between ABI pre and post dialysis in patients with history of PAD, was not significant on the left side but was of borderline significance on the right side. The reason why this tendency was observed is unclear. One possible explanation is that asymmetric peripheral disease could affect the blood pressure more in one limb than in others, and in our PAD patients, blood pressure post dialysis had an influence on the ABI calculation. Therefore, in patients with history of PAD, we should be aware of this possibility and the ABI should be evaluated with caution. Except in this specific situation, our findings point to similar ABI calculation even after dialysis, despite of hemodynamic impairment that could be happen. Besides, the pre dialysis assessment occurred in the first 5 minutes after the session has already begun. Therefore, no delay in dialysis room routine is justified as it relates to ABI measurement.

The ABI can be measured by the Doppler technique (considered a gold-standard method) or by a pneumatic pressure cuff. The use of Doppler-measured ABI for PAD diagnosis is limited because of time and required training. The reliability of ABI measured by automatic blood pressure cuffs has been studied with conflicting results in the general population [17-21]. The Doppler technique to access ABI is described as gold standard method. However, the oscillometric technique is not a contrasting method. By making ABI more accessible in daily clinical practice, a greater number of patients with established PAD may be diagnosed. Since it is practical, simple, and easy to

perform, ABI with two simultaneously oscillometric devices can be repeated more often during clinical follow-up and for research proposals. The results of the present study indicate that, the measurement of ABI by oscillometric technique using two devices simultaneously is reproducible and simple. The validity and reproducibility of the measurement of ABI intra-observer and inter-period evaluation was high with a low SD for measurement difference. With the method proposed in our study, physicians can therefore easily perform ABI in the daily nephrology practice or at bedside.

A few limitations of our study may be considered in interpreting these findings. Observed variability may be different in measurements obtained under conditions that differ from those in our study. Our study did not address the accuracy of blood pressure measurements taken with the Omron Corp device. Only one type of automatic blood pressure cuff was used. Thus, we cannot systematically extrapolate our results to other devices available in the market.

In summary, our technique in measurement of ABI presented low intra-observer variability. Furthermore, ABI obtained from blood pressures measured pre or post dialysis was comparable, which can bring new options of routine evaluation of ABI. Therefore, it offers the potential to measure ABI in clinical practice, thereby improving both the detection and monitoring of PAD among patients on hemodialysis. Patients with history of PAD should have their ABI estimated with more concern, including measurements on the right and left side, as well pre and post dialysis. Although regarded as a routine test, a great deal

of further work is required before a consensus can be reached on a standardized technique for ABI. Moreover, the applicability of the current method in predicting mortality among patients on hemodialysis therefore needs further investigation.

References

1. Foley, R.N., P.S. Parfrey, and M.J. Sarnak, Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1998. 32(5 Suppl 3): p. S112-9.
2. Kalantar-Zadeh, K., et al., Epidemiology of dialysis patients and heart failure patients. *Semin Nephrol*, 2006. 26(2): p. 118-33.
3. Pasternak, R.C., et al., Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group I: epidemiology. *Circulation*, 2004. 109(21): p. 2605-12.
4. Aboyans, V. and M.H. Criqui, Can we improve cardiovascular risk prediction beyond risk equations in the physician's office? *J Clin Epidemiol*, 2006. 59(6): p. 547-58.
5. Norgren, L., et al., TASC II section F on revascularization in PAD. *J Endovasc Ther*, 2007. 14(5): p. 743-4.
6. Heald, C.L., et al., Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis*, 2006. 189(1): p. 61-9.

7. Wild, S.H., et al., Low ankle-brachial pressure index predicts increased risk of cardiovascular disease independent of the metabolic syndrome and conventional cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care*, 2006. 29(3): p. 637-42.
8. Allison, M.A., et al., A high ankle-brachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 51(13): p. 1292-8.
9. Resnick, H.E., et al., Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation*, 2004. 109(6): p. 733-9.
10. Ono, K., et al., Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2003. 14(6): p. 1591-8.
11. Fu, W., et al., Reverse correlation between ankle-brachial index and left ventricular hypertrophy in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*, 2006. 11(1): p. 9-14.
12. O'Hare, A.M., et al., Peripheral vascular disease risk factors among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2002. 13(2): p. 497-503.
13. Al-Qaisi, M., et al., Ankle brachial pressure index (ABPI): An update for practitioners. *Vasc Health Risk Manag*, 2009. 5: p. 833-41.

14. Osmundson, P.J., et al., Reproducibility of noninvasive tests of peripheral occlusive arterial disease. *J Vasc Surg*, 1985. 2(5): p. 678-83.
15. Lindsay, R.M., et al., Hemodynamic and volume changes during hemodialysis. *Hemodial Int*, 2003. 7(3): p. 204-8.
16. Mohler, E.R., 3rd, Peripheral arterial disease: identification and implications. *Arch Intern Med*, 2003. 163(19): p. 2306-14.
17. MacDonald, E., et al., Are automated blood pressure monitors accurate enough to calculate the ankle brachial pressure index? *J Clin Monit Comput*, 2008. 22(5): p. 381-4.
18. Diehm, N., et al., Oscillometric measurement of ankle-brachial index in patients with suspected peripheral disease: comparison with Doppler method. *Swiss Med Wkly*, 2009. 139(25-26): p. 357-63.
19. MacDougall, A.M., et al., Oscillometric measurement of ankle-brachial index. *Can J Cardiol*, 2008. 24(1): p. 49-51.
20. Mehlsen, J., N. Wiinberg, and C. Bruce, Oscillometric blood pressure measurement: a simple method in screening for peripheral arterial disease. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2008. 28(6): p. 426-9.
21. Pan, C.R., et al., Comparison of three measures of the ankle-brachial blood pressure index in a general population. *Hypertens Res*, 2007. 30(6): p. 555-61.

Figure Legend:

Figure 1. Bland-Altman scatter plot of the differences between pre and post dialysis ankle brachial index (ABI), accessed by oscillometric device. Dotted lines represent upper (0.33) and lower (-0.32) limits of agreement.

Table 1. Characteristics of the studied population.

Variable	
Age, years	53 ± 19
Male Gender, %	68.5
Hypertension, %	99.2
Diabetes, %	43
Smoking habitus, %	29.3
Systolic Blood Pressure, mmHg	140.3 (128.2 / 155.0)
Diastolic Blood Pressure, mmHg	80.0 (70.0 / 89.0)
Values are expressed as %, Mean±SD or Median interquartis.	

Table 2. ABI values on the right and left sides, pre and post dialysis

	Time 1	Time 2	Time 3
Right side			
ABI pre dialysis	1.18 (1.03, 1.33)	1.18 (1.05, 1.20)	1.18 (1.07, 1.29)
ABI post dialysis	1.18 (1.09, 1.31)	1.16 (1.03, 1.28)	1.20 (1.08, 1.30)
Left side			
ABI pre dialysis	1.19 (1.04, 1.31)	1.18 (1.05, 1.30)	1.19 (1.09, 1.32)
ABI post dialysis	1.20 (1.08, 1.29)	1.17 (1.06, 1.28)	1.21 (1.09, 1.33)
Values are expressed as Median interquartis.			

Table 3.Correlation of ABI pre and post dialysis in each measurement day.

	Significance
Right side	
Time 1 post vs. time 1 pre	0.161
Time 2 post vs. time 2 pre	0.582
Time 3 post vs. time 3 pre	0.114
Left side	
Time 1 post vs. time 1 pre	0.890
Time 2 post vs. time 2 pre	0.933
Time 3 post vs. time 3 pre	0.623

By Wilcoxon Signed Ranks Test.

Table 4.Ankle-brachial Index according to history of Peripheral Artery Disease.

	With History of PAD N=24	Without History of PAD N=99	p
Right side			
ABI pre dialysis	1.07 (0.90, 1.29)	1.19 (1.08, 1.33)	0.013
ABI post dialysis	1.19 (1.01, 1.29)	1.18 (1.09, 1.32)	0.205
Left side			
ABI pre dialysis	1.08 (0.91, 1.34)	1.20 (1.06, 1.31)	0.166
ABI post dialysis	1.13 (1.02, 1.26)	1.20 (1.10, 1.30)	0.301

Values are expressed as Median interquartis. PAD, peripheral artery disease.