

FELICIANO CHANANA PAQUISSI

A razão neutrófilos linfócitos está associada à maior gravidade das alterações do índice tornozelo braquial entre pacientes em hemodiálise em Angola

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

Programa: Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Hugo Abensur

São Paulo

2022

FELICIANO CHANANA PAQUISSI

A razão neutrófilos linfócitos está associada à maior gravidade das alterações do índice tornozelo braquial entre pacientes em hemodiálise em Angola

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

Programa: Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Hugo Abensur

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Paquissi, Feliciano Chanana

A razão neutrófilos linfócitos está associada à maior gravidade das alterações do índice tornozelo braquial entre pacientes em hemodiálise em Angola / Feliciano Chanana Paquissi. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Nefrologia.
Orientador: Hugo Abensur.

Descritores: 1.Doença renal crônica 2.Hemodiálise
3.Doença arterial periférica 4.Índice tornozelo-
braquial 5.Biomarcadores 6.Neutrófilos 7.Linfócitos
8.Angola

USP/FM/DBD-465/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

*À minha querida mãe **Rebelina Bimbi Paquissi**, pelos valores e princípios ensinados; dentre os quais o princípio de sempre lutar para conquistar primeiro o **útil**; e depois poder desfrutar deliciosamente quando a conquista se tornar **agradável**.*

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus, o Rei dos reis, o único guia da alta performance nas Jornadas frutíferas da vida. Ainda preciso receber muita massagem nestes joelhos e pés sujeitos à fadiga. Mas, guiado por Ele, já sei o que é percorrer uma milha na vida... A Ele tributo toda a glória.

Ao meu querido orientador Professor Dr. Hugo Abensur, pela paciência, e espírito de Mestre, reconhecendo potencial e sempre agindo para a melhor expressão fenotípica deste potencial. Eternamente grato!

À comissão Executiva da Clínica Girassol, aos Diretores Adriana Sebastião, Pedro Reais, e Edna Cunha, pelo apoio.

Ao Prof. Dr. Francisco Belmiro Rosa, Presidente do Conselho de Administração da Clínica Multiperfil, pela acessibilidade e apoio assegurado.

Aos Drs. Aires Pereira Africano e Matadi Daniel, Presidente do Conselho de Administração e Diretor Clínico do CHPA, respectivamente pelo acesso e apoio. Ao amigo e chefe, Rui Africano, pelo incentivo e assumir a causa como ela é de fato — nossa.

Aos companheiros Feliciano Raul, João Eduardo Evaristo, Domingos Capitango Domingos, pela cooperação, cada um no seu tempo.

Às colegas Hady Miguel, Nzunzi Erika Mfinda, pelo incentivo e companheirismo.

Aos meus irmãos Abílio Paquissi e Arlindo Paquissi, pela participação ativa na concretização do projeto; e às queridas irmãs pelo incentivo.

Aos sobrinhos Almeida Cuvinje e Arcanjo Cuvinje, pelo verdadeiro espírito de mão na massa.

Ao Dr. Mário Gomes da Silva, pelo apoio, e à Dra Felicidade Manuel, Diretora Clínica do Centro de Hemodiálise da Clínica do Exército pelo apoio, e pela desburocratização.

Ao Dr. Simão Canga, chefe do Serviço de Nefrologia da Clínica Multiperfil pelo acesso e apoio.

Aos profissionais (Médicos e Enfermeiros) das unidades de hemodiálise da Clínica Girassol, Multiperfil, Clínica do Exército, Hospital Militar Principal, Centro do Huambo, e Centro de Hemodiálise Pluribus África (CHPA) pela colaboração.

Aos queridos Pedro e Eliana, secretários da Pós graduação, pela disponibilidade e prestatividade nas mais variadas necessidades burocráticas.

Aos colegas, amigos Valdano Manuel, Adilson de Oliveira e Walter da Graça, pelo incentivo e jornada compartilhada.

Por fim, agradeço aos pacientes, pela gentileza de consentir participar do estudo, se expondo aos procedimentos da pesquisa, e partilhando com verdade e confiança informações pessoais sobre a doença. Por isso, são dignos do reconhecimento de cooperadores na minha formação como pesquisador.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Estratégia está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento da publicação:

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

Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com *List Of Journals Indexed In Index Medicus*.

Referências: para elaboração das referências foi utilizado o gerenciador de referências *Paperpile no estilo Vancouver-NIH reference*.

Sumário

Lista de figuras e gráficos

Lista de tabelas

Abreviaturas, símbolos e siglas

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 Doença renal crônica- generalidades	17
1.2 Interação entre aterosclerose e a doença renal crônica.	17
1.3 Doença arterial periférica como manifestação de aterosclerose	18
1.4 Doença arterial periférica nos pacientes com doença renal crônica	19
1.5 Aterosclerose e inflamação- generalidades	20
1.5.1 A diversidade dos marcadores da inflamação na aterosclerose: células, fatores solúveis, e fenômenos específicos	21
1.6 Razão neutrófilos linfócitos como marcador celular de inflamação	21
1.6.1 Razão neutrófilos linfócitos como marcador de inflamação na aterosclerose	22
1.6.2 Razão neutrófilos linfócitos na DAP	22
1.6.3 Razão neutrófilos linfócitos na DRC	22
1.6.3.1 RNL e DRC não dialítica	22
1.6.3.2 RNL e DRC em diálise	23
1.7 Justificativa e interesse científico	25
2. OBJETIVOS	27
2.1 Objetivo geral	27
2.2 Objetivos específicos	27
3. MATERIAIS E MÉTODOS	29
3.1 Tipo e população do estudo	29
3.2 Variáveis do estudo e procedimentos de coleta de dados	30
3.3 O exame vascular	30

3.4 Os exames de sangue	33
3.5 Análise estatística	33
3.6 Implicações éticas	34
4. RESULTADOS	36
4.1 Características demográficas e clínicas da população estudada	36
4.2 Prevalência de doença arterial periférica, gravidade e associação com idade e diabetes.	36
4.3 Associação entre razão neutrófilos linfócitos e doença arterial periférica	36
4.3.1 Maior gravidade da doença arterial periférica nos tercis superiores da razão neutrófilos linfócitos	37
4.4 Doença arterial periférica e tempo de hemodiálise, diabetes, e hipertensão.	37
4.5 Doença arterial periférica e perfil lipídico.	38
4.6 Associação entre parâmetros hematológicos (plaquetas, e hemoglobina) com DAP.	38
4.6.1 Associação entre a razão plaquetas/HDL-c e doença arterial periférica. ..	39
4.7 Doença arterial periférica e marcadores da doença mineral óssea e outros	39
5. DISCUSSÃO	50
5.1 Prevalência da doença arterial periférica e associação com diabetes, idade e hipertensão.	50
5.2 Associação entre doença arterial periférica e razão neutrófilos linfócitos.	52
5.3 Associação entre doença arterial periférica e tempo em hemodiálise, diabetes, e hipertensão.	53
5.4 Outros achados relevantes	53
5.6 Limitações e perspectivas.	54
6. CONCLUSÕES	58
7. REFERÊNCIAS	60
8. ANEXOS	71

Lista de figuras e gráficos

Figura 1- Representação esquemática da interação entre os fatores de risco tradicionais e os relacionados à doença renal crônica no leito vascular, sob uma base inflamatória, na promoção de aterosclerose.	24
Figura 2 Mapa de Angola, e representação das províncias com pacientes incluídos no estudo	29
Figura 3 Foto do aparelho medidor de pressão oscilométrico (Omron M6 Comfort) ...	32
Figura 4 Demonstração do Procedimento de aferição da pressão arterial nos membros superiores e inferiores.	32
Gráfico 1. Distribuição dos pacientes incluídos por centro de hemodiálise.	43
Gráfico 2- Distribuição dos pacientes incluídos de acordo com a etiologia da DRC....	43
Gráfico 3- Representação gráfica do valor médio da RNL nos pacientes com e sem DAP.	44
Gráfico 4 - Representação gráfica da prevalência de DAP em diferentes tercís da RNL	44
Gráfico 5- Aumento da gravidade da doença arterial periférica em função do tercíl da RNL	45
Gráfico 6- Relação entre duração da HAS antes do início da hemodiálise e prevalência de DAP	45
Gráfico 7- Representação gráfica da relação inversa entre a concentração do HDL-c (em tercís) e a prevalência de DAP.	46
Gráfico 8 - Representação gráfica dos parâmetros hematológicos (plaquetas), comparando pacientes com e sem doença arterial periférica.	46
Gráfico 9- Representação gráfica da relação direta entre a contagem de plaquetas (em quartis) e a prevalência de DAP.	47
Gráfico 10- Representação gráfica da razão plaquetas/HDL-c (em quartis) e a prevalência de DAP.	47
Gráfico 11 - Representação gráfica dos marcadores séricos da DMO-DRC (Ca e P), comparando pacientes com e sem doença arterial periférica.	48
Gráfico 12 - Representação gráfica dos marcadores séricos da DMO-DRC (PTH), comparando pacientes com e sem doença arterial periférica.	48

Lista de tabelas

Tabela 1- Características demográficas e clínicas da população estudada, de acordo com a presença ou não de doença arterial periférica.	40
--	----

Abreviaturas, símbolos e siglas

AAS	ácido acetil salicílico
BCC	Bloqueador de canal de cálcio
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina II
CT	Colesterol total
DAP	Doença arterial periférica
DM	Diabetes mellitus
DMO-DRC:	doença mineral óssea da doença renal crônica
DP:	desvio padrão.
DRC	Doença renal crônica
FGF-23	fator de crescimento de fibroblasto 23;
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HD	Hemodiálise
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IBP	Inibidor de bomba de prótons
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IIQ	Intervalo Interquartil
ITB	Índice tornozelo-braquial
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
PAS	pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
PTH	Paratormônio
RNL	Razão neutrófilos/ linfócitos
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
eTFG	filtração glomerular estimada
TRS	terapia de substituição renal

RESUMO

Paquissi FC. A razão neutrófilos linfócitos está associada à maior gravidade das alterações do índice tornozelo braquial entre pacientes em hemodiálise em Angola [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: A doença renal crônica (DRC) apresenta prevalência crescente nos países em desenvolvimento, e representa uma carga significativa na mortalidade cardiovascular, principalmente por doença aterosclerótica. A doença arterial periférica (DAP) é uma das manifestações da aterosclerose, que cursa com importante resposta inflamatória sistêmica; e está associada ao aumento da mortalidade por causa vascular e não vascular. A DRC, por sua vez, cursa com o aumento da resposta inflamatória, e aceleração da aterosclerose, além de partilhar outros fatores de riscos com a DAP. A presença de ambos (DAP e DRC) está associada a um aumento significativo das hospitalizações e da mortalidade cardiovascular ou por todas as causas. Este trabalho teve como objetivo avaliar a relação entre a razão neutrófilos/linfócitos e a presença e gravidade de DAP entre pacientes em hemodiálise em Angola. **Métodos:** Realizou-se um estudo transversal, envolvendo pacientes com idade entre 40 e 80 anos, atendidos em seis (6) centros de hemodiálise em Angola. A DAP foi avaliada pelo índice tornozelo braquial (ITB); e para avaliar a inflamação usou-se a razão neutrófilos linfócitos (RNL) como biomarcador. **Resultados:** O estudo incluiu 348 pacientes, uma mediana de 52 anos (IIQ 45,75 - 59), 62,07% do sexo masculino. A prevalência de DAP foi de 25,29% (n=88; IC 95%: 21-30.11%); e sem diferença significativa entre homens e mulheres (24.07% vs. 27.27%, p= 0.58). Dentre os pacientes com DAP, 60.23% tinham doença leve (ITB 0.71-0.9), e 39.77% doença moderada a severa (ITB < 0.7). Os fatores de risco associados à ocorrência de DAP foram a idade (≥ 55 anos) (OR=2.36, IC 95%: 1.44 - 3.85, p=0.001), diabetes (OR=2.60, IC 95%: 1.51 - 4.47, p=0.001), e LDL-c >110 mg/dl (OR=2.41, IC 95%: 1.21- 4.81, p=0.02). A inflamação sistêmica crônica, aferida pela RNL, esteve associada à maior gravidade da DAP, com aumento progressivo da proporção de doença moderada a severa à medida que se eleva a categoria da RNL (13.64, 40.91, e 73.91%, para o 1º, 2º, e 3º tercís respectivamente). Além disso, pacientes no 2º e 3º tercís da RNL apresentaram risco significativo para

DAP moderada a severa em comparação com os do 1º tercil (57.78% versus 13.64%; OR ajustado=8.67, IC 95% 2.98 - 25.20, p=0.00003). **Conclusões:** a prevalência de DAP é elevada entre pacientes em hemodiálise em Angola, sendo mais prevalente entre diabéticos, pacientes com idade \geq 55 anos; e é mais grave nas categorias mais altas da RNL.

Palavras-chave: Doença renal crônica. Hemodiálise. Doença arterial periférica. Índice tornozelo-braquial. Biomarcadores. Neutrófilos. Linfócitos. Angola.

ABSTRACT

Paquissi FC. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with the severity of ankle-brachial index changes among hemodialysis patients in Angola [tese]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) has an increasing prevalence in developing countries and represents a significant burden on cardiovascular mortality due to atherosclerotic disease. Peripheral arterial disease (PAD) is a clinical manifestation of atherosclerosis and shares many features with CKD, including increased inflammatory response and the consequent atherosclerosis acceleration. The presence of both (PAD and CKD) is associated with a significant increase in hospitalizations and either cardiovascular or all-cause mortality. This study aimed to evaluate the prevalence of PAD and the role of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) on its occurrence and severity among patients in hemodialysis (HD) in Angola. **Methods:** A cross-sectional study involving patients aged 40 and older from six (6) HD centers in Angola. PAD was evaluated by ankle-brachial index (ABI), and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) was used as a biomarker to assess inflammation. **Results:** The study included 348 patients, a median of 52 years (IQR 45.75 - 59), and 62.07% were men. The prevalence of PAD was 25,29% (n=88; 95% CI: 21-30.11%), without difference between sex. Among patients with PAD, 60,23% had mild (ABI 0.71-0.9), while 39.77% had moderate to severe disease (ABI < 0.7). The risk factors for PAD were age (≥ 55 years) (OR=2.36, 95% CI: 1.44 - 3.85, $p=0.001$), diabetes (OR=2,60, 95% CI: 1.51 - 4.47, $p=0.001$), and an LDL-c >110 mg/dl (OR=2.41, 95% CI: 1.21- 4.81, $p=0.02$). Chronic systemic inflammation assessed by NLR was associated with PAD severity, with a progressive increase in the proportion of moderate to severe disease as increased NLR levels (13.64, 40.91, and 73.91%, for the 1st, 2nd, and 3rd tertiles, respectively; p for trend = 0.0001). In addition, belonging to the 2nd and 3rd tertiles of NLR conferred a significant risk for moderate to severe disease compared to those in the 1st tertile (57.78% versus 13.64%; adj OR=8.67, 95% CI 2.98 - 25.2, $p=0.00003$). **Conclusions:** the prevalence of PAD is high among HD patients in Angola, being more

prevalent among patients with diabetes, aged 55 and older, and is more serious in higher NLR categories.

Keywords: Chronic kidney disease. Hemodialysis. Peripheral arterial disease. Ankle-brachial index. Biomarkers. Neutrophils. Lymphocytes. Angola.

1 INTRODUÇÃO



1. INTRODUÇÃO

1.1 Doença renal crônica- generalidades

A doença renal crônica (DRC) é um importante componente das doenças crônicas não transmissíveis, que em 2017 estimava-se afetar mais de 700 milhões de pessoas no mundo ¹. Do ano de 1990 a 2016, a prevalência e a mortalidade atribuíveis à DRC aumentaram 87% e 93% respectivamente ². A DRC é definida como o declínio da função renal para uma taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) abaixo de 60ml/min/1,73m² ou presença de marcadores de lesão estrutural, como albuminúria ou hematuria, durante, pelo menos, três meses ³. A DRC é classificada em cinco estádios, sendo o último (eTFG \leq 15 ml/min/1,73m²) o que requer terapia de substituição renal (TRS), podendo ser diálise peritoneal, hemodiálise, ou transplante renal ^{3,4}. Em Angola a modalidade de TRS mais usada é hemodiálise.

1.2 Interação entre aterosclerose e a doença renal crônica.

A presença de DRC em qualquer estágio está associada ao aumento de mortalidade geral e cardiovascular principalmente por doença aterosclerótica ^{5,6}. Isso ocorre pela partilha dos fatores de risco tradicionais como hipertensão e diabetes ⁴; bem como pela aceleração da aterosclerose decorrente daqueles fatores relacionados à DRC como albuminúria ^{7,8}, os elementos do metabolismo mineral ósseo como cálcio, hiperfosfatemia, PTH, conforme demonstrado em estudos clínicos e experimentais ^{9,10}. Isso é reforçado pela evidência de que outros elementos do metabolismo mineral ósseo como o FGF-23 (fibroblast growth factor 23) e deficiência de klotho estão associado à calcificação das artérias coronárias, aferida de forma não invasiva com tomografia

computadorizada ^{11,12}. Além disso, estão associada ao aumento da incidência de eventos em pacientes com doença cardíaca coronariana estável, bem como mortalidade cardiovascular ^{13,14}. Nos pacientes em hemodiálise, isto é agravado pois aos factores anteriores mencionados, se acresce o impacto das toxinas urêmicas ¹⁵, a disfunção do HDL-c ^{16,17}; estresse oxidativo ^{17,18}, as variabilidades da pressão e ganho interdialítico ^{19,20}, a labilidade pressórica e hipotensão intradialítica ^{21,22}, dentre outros, o que faz da doença cardiovascular no sujeito com DRC uma entidade com espectro próprio ²³.

1.3 Doença arterial periférica como manifestação de aterosclerose

A doença arterial periférica (DAP) é uma manifestação da aterosclerose, que representa uma carga importante na morbidade e mortalidade cardiovascular ²⁴⁻²⁶. De 2000 a 2010, o número de pessoas com a doença aumentou 28,7% e 13,1% em países de baixa e alta renda, respectivamente ²⁷. No Brasil afeta cerca de 10,5% das pessoas com idade média de 44 anos ²⁸; 36,4% nos sujeitos maiores de 75 anos ²⁹; podendo chegar até 90,76% nos pacientes com doença arterial coronariana conhecida ³⁰. A presença de DAP é um importante marcador de risco cardiovascular ^{25,26,31,32}; e está associada ao aumento da mortalidade por causa vascular e não vascular ^{33,34}. Dentre os seus principais factores de risco estão a idade avançada (>65 anos), tabagismo, diabetes, hipertensão, e doença renal crônica ^{3,35-37}. Outros factores de risco são dislipidemia ³⁸, deficiência de vitamina D ^{39,40}, hiper-homocisteinemia ^{41,42}, e raça/etnia negra ^{40,43}. A DAP pode ser avaliada por uma medida não invasiva — o índice tornozelo-braquial (ITB). O ITB obtém-se dividindo a maior pressão arterial sistólica (PAS) (tibial posterior e pediosa) de cada membro inferior pela maior PAS dos braços ⁴⁴. Um ITB \leq 0,90 ou maior que 1,4 em pelo menos um dos membros é critério diagnóstico da DAP ⁴⁵.

1.4 Doença arterial periférica nos pacientes com doença renal crônica

Nos pacientes com doença renal crônica (DRC), a prevalência de DAP foi de 24% em uma amostra do “National Health and Nutrition Examination Survey” (NHANES); e mesmo após ajuste para os fatores de risco tradicionais, a DRC permaneceu como fator de risco independente para DAP (*Odds Ratio* [OR] 2.5, $p=0.011$)⁴⁶. Naqueles em hemodiálise, a prevalência foi de 25,3% como encontrado no estudo DOPPS⁴⁷. Neste estudo, o tempo em hemodiálise manteve correlação significativa com a prevalência de DAP mesmo após correção para os fatores de risco cardiovasculares tradicionais⁴⁷. Além disso, o diagnóstico de DAP foi associado com maior risco de mortalidade por todas as causas (Risco relativo [RR] = 1,36; $p < 0,0001$), mortalidade cardiovascular (HR = 1,43; $p < 0,0001$), hospitalização por todas as causas (HR = 1,19; $p < 0,0001$), e hospitalização por eventos cardiovasculares maiores (*Hazard Ratio* [HR] = 2,05; $p < 0,0001$)⁴⁷. Em outros estudos tem sido demonstrado que a presença combinada de DAP e DRC está associada ao aumento significativo de mortalidade comparado à presença isolada de DRC, DAP, ou ausência de ambas as condições (mortalidade 45, 28, 26, e 18%, respectivamente)⁴⁸. Em uma coorte, usando um modelo multivariado, a DAP fez parte das 5 variáveis preditoras de mortalidade precoce nos pacientes em diálise crônica (HR 1.88; IC 95% 1.24, 2.84), junto à idade avançada, desnutrição, e demência⁴⁹. Este valor foi também mostrado em um estudo com pacientes brasileiros onde o índice tornozelo-braquial foi um preditor significativo de mortalidade em diálise (RR 3.66; $p=0.001$)⁵⁰.

1.5 Aterosclerose e inflamação- generalidades

Nos últimos anos, a literatura tem ressaltado o valor da inflamação sistêmica crônica como um elemento importante para o desenvolvimento, progressão, e prognóstico da aterosclerose ^{25,51-53}; e mais recentemente como alvo terapêutico aterosclerose, tomando como exemplo o bloqueio da IL-1 β com canakinumab, que mostrou benefício em vários desfechos clínicos em paciente com o tratamento padrão já otimizado ^{52,54,55}. A DAP, em particular, tem se mostrado ser a manifestação aterosclerótica que guarda maior relação com a inflamação sistêmica ⁵⁶. Vários desbalanços nos marcadores inflamatórios, tanto celulares como marcadores solúveis, têm se mostrado úteis em estudos clínicos na predição de risco e prognóstico de pacientes com DAP ^{57,58}; bem como naqueles com aterosclerose em outros leitos vasculares como cerebral e coronário ⁵⁹⁻⁶¹. A DRC por sua vez cursa com o aumento da resposta inflamatória ⁶²⁻⁶⁴. Adicionalmente, a DRC cursa com a disfunção de sistemas como o da vitamina D ^{65,66}, e das lipoproteínas de alta densidade (HDL-c) ^{64,67-69}, ambos conhecidos como importantes na imunomodulação e resposta anti-inflamatória ^{16,17,70}. Pelo que a inflamação crônica, parece fazer parte do link entre a DRC e a aceleração da aterosclerose e ocorrência eventos cardiovasculares nestes pacientes ^{64,67,68}. A [figura 1](#) representa esquematicamente a interação entre os fatores de risco tradicionais e os relacionados à DRC no leito vascular na promoção da aterosclerose.

1.5.1 A diversidade dos marcadores da inflamação na aterosclerose: células, fatores solúveis, e fenômenos específicos

O papel da inflamação na aterosclerose é diversificado envolvendo elementos celulares, fatores solúveis, e fenômenos específicos da resposta inflamatória imune. O

espectro dos elementos celulares vai desde a clássica célula espumosa, representando os macrófagos e o sistema mononuclear fagocitário no geral ^{71,72}, linfócitos ^{71,73}, aos neutrófilos ⁷⁴; e diversas subpopulações fenotípicas destas células ^{73,75}. Os fatores solúveis como citocinas, quimiocinas e seus receptores ^{54,76}, espalhados nas mais variadas proporções nos leitos vasculares e com diferentes especificidades locais nesta distribuição, inferindo papéis diferentes ⁷⁶. Fenômenos específicos da resposta inflamatória e imune como a formação de NETs (neutrophil extracellular traps) são também descritos desempenhar papel importante na disfunção endotelial na aterosclerose e trombose ^{74,77}.

1.6 Razão neutrófilos linfócitos como marcador celular de inflamação

A RNL tem emergido com força significativa como preditor de desfecho em muitas doenças, desde doenças cardiovasculares ⁷⁸, câncer ^{79,80}, e outras doenças crônicas como hepatites virais ^{81,82}, e doenças metabólicas ⁸³⁻⁸⁵. Os Neutrófilos representam a célula efetora mais básica da resposta imunológica⁸⁶. Isto deve estar na base da amplitude do seu papel prognóstico como biomarcador, pois aumenta em diferentes contextos da necessidade de defesa, transcendendo desde contextos de resposta imune geral e rudimentar à resposta mais elaborada e específica ^{86,87}. Os linfócitos, em contrapartida, têm entre as suas subpopulações as células reguladoras ou coordenadoras da resposta imune ^{88,89}. Pelo que, a RNL expressa o desbalanço ou a desproporcionalidade numérica entre as células efetoras e as células reguladoras da resposta imune ⁸⁴. Sendo este desbalanço, em sua generalidade, um fenômeno comum nas distintas entidades em que a RNL tem se mostrado ser fator prognóstico ⁷⁷.

1.6.1 Razão neutrófilos linfócitos como marcador de inflamação na aterosclerose

Dentre os marcadores inflamatórios, a razão neutrófilos/linfócitos (RNL), definida como a razão entre a contagem absoluta de neutrófilos e linfócitos, tem ganhado espaço como um biomarcador com desempenho considerável na estratificação e prognóstico da doença cardiovascular aterosclerótica no geral ⁹⁰⁻⁹² e em particular da DAP ⁹²⁻⁹⁴. Em uma amostra representativa do NHANES, incluindo 9.427 sujeitos, a RNL média foi 2.15 na população geral, sendo significativamente maior em indivíduos que relataram diabetes, doença cardiovascular, ou tabagismo, do que aqueles que não relataram essas condições ⁹⁵

1.6.2 Razão neutrófilos linfócitos na DAP

Na DAP a RNL elevada está associada a maior mortalidade ^{94,96}; maior prevalência de isquemia crítica ⁹⁷; e foi o maior preditor de mortalidade, em pacientes com isquemia crítica submetidos à intervenção percutânea infrapoplíteia ⁹⁸.

1.6.3 Razão neutrófilos linfócitos na DRC

1.6.3.1 RNL e DRC não dialítica

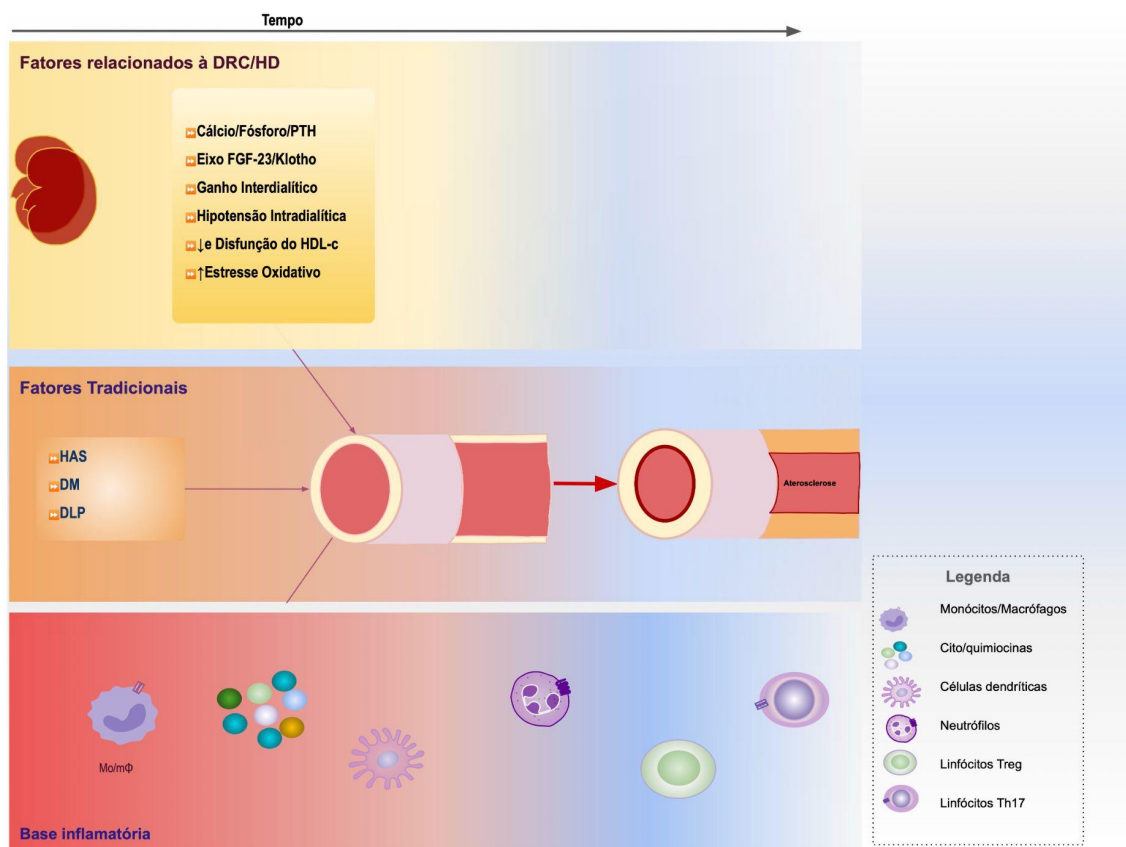
Em relação a DRC, um estudo que seguiu 388 pacientes diabéticos por 3 anos, a proporção de pacientes que atingiu o desfecho primário do estudo (queda da taxa de filtração glomerular estimada [eTFG] > 12 mL/min e atingir eTFG < 60 mL/min/1.73 m² no período de seguimento) foi maior naqueles com o valor da RNL no terceiro e segundo tercis do que aqueles no primeiro (11,5% e 8,7% versus 2,7% respectivamente, P 0.0164) ⁹⁹. Em outros estudos com pacientes diabéticos aqueles com a RNL acima da mediana (≥ 1.68) apresentaram maior albuminúria, maior creatinina e menor eTFG ¹⁰⁰; e

o valor tem se mostrado maior naqueles com nefropatia diabética do que aqueles sem ¹⁰¹.

1.6.3.2 RNL e DRC em diálise

Em um estudo com 120 pacientes em hemodiálise a RNL esteve correlacionada com resistência à eritropoetina, e outros marcadores inflamatórios. Esteve inversamente correlacionada com com os níveis de albumina, que sabidamente influencia a mortalidade em diálise ¹⁰². Em outro estudo com 56 pacientes dialíticos submetidos à tomografia para avaliação de calcificação vascular a RNL esteve correlacionada com os escores de calcificação peri-aórtica e coronária ¹⁰³.

Figura 1- Representação esquemática da interação entre os fatores de risco tradicionais e os relacionados à doença renal crônica no leito vascular, sob uma base inflamatória, na promoção de aterosclerose.



DM: Diabetes mellitus; DRC: Doença renal crônica; FGF-23: fator de crescimento de fibroblasto 23; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; HD: Hemodiálise; HDL: Lipoproteína de alta densidade; PTH: Paratormônio.

1.7 Justificativa e interesse científico

A mortalidade por causa cardiovascular continua alta entre pacientes em hemodiálise; e representa um desafio para os profissionais que lidam com estes pacientes. Os fatores de risco tradicionais como hipertensão arterial, diabetes mellitus mantêm o seu papel na aterosclerose. A eles, se acresce o impacto das condições específicas da DRC como parâmetros da DMO-DRC, toxinas urêmicas, disfunção do HDL-c, estresse oxidativo. Estes fatores, sob uma base de inflamação crônica de baixo grau, exercem efeitos sinérgicos na aceleração da aterosclerose, e os desfechos cardiovasculares consequentes. Pelo que, o uso combinado da RNL (como biomarcador inflamatório) e do ITB (como marcador clínico de aterosclerose [DAP]), pode ser uma ferramenta útil na avaliação de aterosclerose e risco cardiovascular entre os pacientes em hemodiálise nos países de baixa renda. Não encontramos nenhum estudo com população angolana focando o papel destes dois simples marcadores na determinação do risco cardiovascular entre pacientes em hemodiálise.

Este estudo visa esclarecer o papel da razão neutrófilos/linfócitos nas alterações do índice tornozelo-braquial, tentando correlacionar a RNL e parâmetros específicos da DRC com a ocorrência e gravidade de DAP entre pacientes em hemodiálise em Angola.

2 OBJETIVOS



2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a relação entre a razão neutrófilos/linfócitos e a presença e gravidade de DAP entre pacientes em hemodiálise em Angola.

2.2 Objetivos específicos

1. Determinar a prevalência de DAP entre pacientes em hemodiálise em Angola, e os principais fatores associados.
2. Correlacionar as classes de gravidade da doença arterial periférica com as categorias da RNL.
3. Correlacionar as classes de gravidade da doença arterial periférica com os parâmetros da DMO-DRC, ajustando para possíveis variáveis de confusão

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo e população do estudo

Trata-se de um estudo transversal, cuja amostra total foi constituída por 348 sujeitos, atendidos em 6 centros de hemodiálise (selecionados por conveniência), sendo cinco da capital, e um da província do Huambo [Sul do País) ([figura 2](#)). Angola é um país da África Subsaariana, cuja área é de 1.246.700 km², e a população estimada para 2021 é de 31 milhões de habitantes (base Censo 2014). Na época da estruturação do projeto de pesquisa o país dispunha de 11 centros de hemodiálise, que atendiam cerca de 1.490 pacientes. Destes centros, 8 são estatais, e três são da iniciativa privada, sendo sete situados na capital, e 4 nas províncias do interior do país.

Figura 2 Mapa de Angola, e representação das províncias com pacientes incluídos no estudo¹



¹ Clarence-Smith WG. Angola. Encyclopedia Britannica. 2022. URL: <https://www.britannica.com/place/Angola> (Accessed 10 December 2022).

Foram incluídos todos os indivíduos com idade igual ou superior a 40 anos, em hemodiálise há pelo menos 3 meses. Foram excluídos aqueles com qualquer dificuldade de medir a pressão arterial nos 4 membros, como amputação de um dos membros (por outra causa diferente de DAP), presença de material sintético como órteses, ou fístula arteriovenosa funcionante bilateral; assim como aqueles com condições clínicas que alteram o diferencial leucocitário como infecção aguda corrente ou recente, história de uma doença inflamatória em atividade, HIV, e uso corrente de corticoides.

3.2 Variáveis do estudo e procedimentos de coleta de dados

A recolha de dados incluiu um questionário básico com perguntas abertas, os exames de sangue, e o exame vascular. O questionário consistiu em perguntas básicas sobre idade, história médica pessoal, incluindo doenças como infarto ou acidente cerebrovascular prévios, angina, diabetes, hipertensão, doença inflamatória aguda atual ou recente, medicações, tabagismo e história familiar de doenças cardiovascular. O questionário foi aplicado por um único entrevistador, e todos os procedimentos do estudo foram realizados pelo mesmo pesquisador nas próprias unidades de diálise, em local reservado, no período de Setembro de 2017 a Fevereiro de 2022.

3.3 O exame vascular

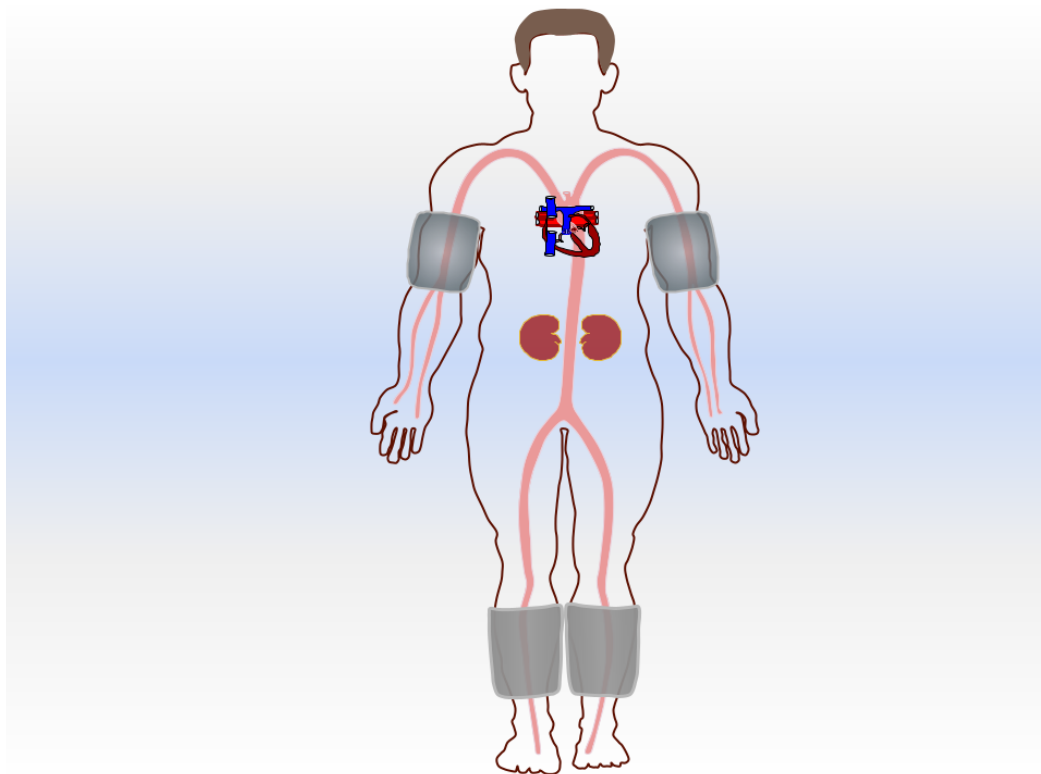
O exame vascular foi realizado antes ou depois de uma das sessões de diálise da semana, conforme disponibilidade, visto que não há variabilidade significativa no ITB em função do momento da hemodiálise, segundo mostrado por estudo prévio⁵⁰. A aferição foi feita com o paciente na posição supina, após repouso de pelo menos 5 minutos, e aferiu-se em simultâneo a pressão arterial sistólica (PAS) na artéria braquial,

em ambos os membros superiores (ou apenas 1 membro nos pacientes com fístula arteriovenosa), e em ambos os membros inferiores, usando aparelhos de pressão automáticos, pelo método oscilométrico (Omron M6 Comfort [HEM-7221-E; Omron Healthcare Co., Ltd.]) [figura 3](#) e [4](#), validados para uso em vários contextos clínicos, segundo o protocolo internacional da Sociedade Europeia de hipertensão ^{104,105}, e com boa reprodutibilidade e baixa variabilidade intra-observador para esse fim ⁵⁰. O ITB para cada membro inferior foi calculado dividindo a maior PAS (tibial posterior e pediosa) de cada membro pela maior PAS dos braços, segundo o guia americano específico ⁴⁴. A DAP foi definida como um ITB $\leq 0,90$ ou maior que 1,4 em pelo menos um dos membros ou revascularização prévia para DAP ⁴⁵. Os sujeitos com DAP foram estratificados em três categorias de gravidade de acordo com o valor do ITB: leve (ITB entre 0.70-0.9); moderada (ITB entre 0.4-0.69); e severa ou isquemia crítica (ITB $<0,4$).

Figura 3 Foto do aparelho medidor de pressão oscilométrico (Omron M6 Comfort)



Figura 4 Demonstração do Procedimento de aferição da pressão arterial nos membros superiores e inferiores.



3.4 Os exames de sangue

Uma amostra de sangue venoso periférico foi colhida através do acesso vascular de hemodiálise no início da sessão, conforme os procedimentos de rotina mensal. O exame de sangue principal do estudo, o hemograma, foi feito pelo método automatizado e microscopia, nos laboratórios dos Hospitais a que as unidades de hemodiálise estão vinculadas. A razão neutrófilos/linfócitos foi obtida dividindo o número absoluto de neutrófilos pelo de linfócitos. Os pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com os valores de RNL (1º, 2º, e 3º tercís).

Outros parâmetros de laboratório, de periodicidade mensal como proteína C reativa, Cálcio, fósforo, também foram coletados sempre que disponíveis. Já para os exames feitos numa periodicidade menor como perfil lipídico, albumina sérica, tomou-se o mais próximo da data da aferição, dentro de um intervalo de 3 meses (e seis meses para o perfil lipídico).

3.5 Análise estatística

Todos os dados foram armazenados em uma base de dados comum e submetidos a estatística descritiva segundo as variáveis específicas. Procedeu-se o cálculo da prevalência da DAP na amostra geral, e específica por idade, e sexo. A associação da DAP e seus fatores de riscos foi avaliada pelo *odds ratio*, com o intervalo de confiança a 95%. A avaliação da associação entre RNL e DAP foi feita também em função de outras variáveis como tempo em hemodiálise e presença de diabetes.

A relação entre as alterações da RNL e a DAP foi também avaliada pela prevalência de DAP em cada tercil da RNL. Enquanto, o impacto da RNL na gravidade

da DAP foi avaliado pela prevalência das categorias de gravidade do ITB (leve, moderada, e severa ou isquemia crítica) em cada tercil da RNL. A comparação entre os grupos foi feita utilizando-se o qui-quadrado bicaudal para as variáveis categóricas. Para as variáveis contínuas, utilizou-se o teste t de Student bicaudal e o teste U de Mann-Whitney, conforme apropriado, com o intervalo de confiança a 95%. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). As análises foram realizadas com o programa Openepi versão 2.3.1 (domínio público).

3.6 Implicações éticas

O projeto da pesquisa foi submetido à análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde de Angola; e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP). O estudo foi conduzido de acordo com os fundamentos estabelecidos na Declaração de Helsinki (1964), ementa de Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong Kong (1989). Todos os participantes foram informados sobre os objetivos e métodos do estudo. Os procedimentos do estudo só foram realizados, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelos participantes ou seus responsáveis.

4 RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Características demográficas e clínicas da população estudada

Foram incluídos 348 pacientes, de 6 centros de hemodiálise, com idade entre 40 e 80 anos; com a mediana de 52 anos (IIQ 45,75 - 59), sendo 62,07% do sexo masculino, sem diferença de idade entre os gêneros, e todos negros. As características demográficas e clínicas da população estudada estão apresentadas na [tabela 1](#). A distribuição dos pacientes por centro de proveniência é apresentada no [gráfico 1](#); e no [gráfico 2](#) a distribuição de acordo com a etiologia da DRC (conforme o conhecimento do paciente).

4.2 Prevalência de doença arterial periférica, gravidade e associação com idade e diabetes.

A prevalência da DAP foi de 25.29% (n=88; IC 95%: 21-30.11%; sem diferença significativa entre homens e mulheres (24.07% vs. 27.27%; OR=0.84, p= 0.58). Dentre os pacientes com DAP, 60.23% tinham doença leve, 7.95% moderada, e 31,82% severa ou isquemia crítica. Os fatores de risco associada à ocorrência de DAP foram a idade (\geq 55 years) (OR=2.36, IC 95%: 1.44 - 3.85, p=0.001), diabetes (OR=2.60, IC 95% CI: 1.51 - 4.47, p=0.001).

4.3 Associação entre razão neutrófilos linfócitos e doença arterial periférica

O hemograma estava disponível para 265 pacientes. Não houve diferença significativa na média da RNL entre os pacientes com DAP e sem DAP (média \pm DP 2.25 \pm 1.32 vs. 2.16 \pm 1.20; p=0.43) ([gráfico 3](#)). Similarmente, não houve variação

significativa da prevalência de DAP com o aumento do tercil da RNL, conforme representado no [gráfico 4](#).

4.3.1 Maior gravidade da doença arterial periférica nos tercís superiores da razão neutrófilos linfócitos

Apesar da prevalência de DAP não sofrer influência da RNL, nos pacientes com DAP, a RNL elevada esteve associada à maior gravidade da DAP, e à medida que se elevou a categorias da RNL houve aumento progressivo da proporção de DAP moderada a severa (13.64, 40.91, e 73.91% para o primeiro, segundo, e terceiro tercís respectivamente, p para a tendência = 0.0001). Paralelamente, pacientes no 2º e 3º tercís da RNL apresentaram risco significativo de DAP moderada a severa em comparação com aqueles no 1º tercil (57.78% versus 13.64%; OR aj=8.67, IC 95% 2.98 - 25.2, $p=0.00003$) ([gráfico 5](#)). Além disso, pacientes com DAP moderada ou isquemia crítica apresentaram uma média significativamente maior de RNL em comparação com aqueles com DAP leve (média \pm DP 2.87 \pm 1.66 vs. 1.78 \pm 0.67; $p < 0.001$).

4.4 Doença arterial periférica e tempo de hemodiálise, diabetes, e hipertensão.

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao tempo em hemodiálise; duração de diabetes (total e antes do início da HD); e duração da hipertensão. No entanto, em relação à hipertensão, sua duração antes do início da hemodiálise parece manter alguma relação com a prevalência de DAP, quando categorizado em tercís ([gráfico 6](#)). Quando comparados aos do 1º tercil, pacientes do 3º tercil apresentaram risco maior de DAP (36.23% versus 21.17%; OR=2.12; IC 95% 1.12- 4.01; $p=0.03$). Não houve diferença significativa entre o 1º e 2º tercís.

4.5 Doença arterial periférica e perfil lipídico.

Em relação ao perfil lipídico, os pacientes com DAP apresentaram maior média de LDL-c em relação àqueles sem (123,01 ± 42,70 vs. 109,45 ± 34,12; p< 0,026), com aumento paralelo do risco de DAP naqueles com LDL-c >110 mg/dl e LDL-c >110 mg/dl (OR=2.41, IC 95% CI: 1.21- 4.81, p=0.02). No que concerne ao HDL-c, os dados apontam para uma relação inversa com DAP, pois categorizada em tercís, houve queda da prevalência de DAP nos pacientes pertencentes ao 3º tercíl (HDL-c ≥ 50,65 mg/dl) em comparação com aqueles nas categorias mais baixas (16.44% versus 30.34%; X²=4.92; p= 0.040) ([gráfico 7](#)), conferindo a eles significativa proteção (OR: 0.45; IC 95%: 0.22 - 0.92; p=0.04). Não houve associação significativa entre DAP e o colesterol total. Apenas quatro pacientes relataram tabagismo corrente ou nos antecedentes pessoais.

4.6 Associação entre parâmetros hematológicos (plaquetas, e hemoglobina) com DAP.

Os pacientes com DAP apresentaram uma média significativamente maior na contagem de plaquetas em comparação com aqueles sem DAP (média ± DP 202.982,14 ± 65.881,52 vs 175.065,48 ± 49.961,43; p< 0.001) ([gráfico 8](#)). Quando os pacientes foram categorizados em quartis pela contagem de plaquetas, o aumento da categoria esteve associado ao aumento progressivo na prevalência de DAP (14.29, 20.75, 23.73, e 41,07%, para o 1º, 2º, 3º e 4º quartis respectivamente; p para a tendência= 0.02) ([gráfico 9](#)). Esta tendência se traduziu no risco significativo de DAP nos pacientes do 3º e 4º em

relação aos do 1º e 2º quartis (32,17% versus 17,43%; OR=2.25; IC 95% 1.20 - 4.22; $p=0.02$). Em relação à hemoglobina, não houve diferença significativa entre os grupos.

4.6.1 Associação entre a razão plaquetas/HDL-c e doença arterial periférica.

Uma variável derivada, a razão plaquetas/HDL-c (RPH-c), obtida dividindo a contagem de plaquetas pela concentração de HDL-c mostrou associação significativa com DAP, mais do que o uso isolado de cada variável componente. Assim, à medida que se eleva a categoria da (RPH-c) houve aumento progressivo da prevalência de DAP (12.24, 22.92, 27.08, e 37.50%, para o 1º, 2º, 3º e 4º quartis respectivamente; p para a tendência= 0.002) ([gráfico 10](#)). Em termos de estimativa de risco, isso se traduziu quase no dobro do risco nos pacientes no 3º e 4º quartis da RPH-c em comparação com aqueles no 1º e 2º quartis (32.29% versus 17.53%; OR=2.24; IC 95% 1.14 - 4.41; $p < 0.02$).

4.7 Doença arterial periférica e marcadores da doença mineral óssea e outros

Não houve diferenças significativas nas concentrações séricas de cálcio, fósforo, e PTH entre os pacientes com ou sem DAP, conforme mostrado nos [gráficos 11](#) e [12](#). Igualmente, não houve diferenças significativas nas concentrações séricas de PCR e Albumina.

Tabela 1- Características demográficas e clínicas da população estudada, de acordo com a presença ou não de doença arterial periférica.

Característica	Total (n=348)	Pacientes sem DAP (n=260)	Pacientes com DAP (n=88)	Valor de p
Idade, anos	53,06 (9,15)	51,97 (8,77)	56,28 (9,50)	0.0001^a
Sexo				
Masculino, n (%)	216 (62,07)	164 (63,08)	52 (59,09)	0.58 ^b
Feminino, n (%)	132 (37,93)	96 (36,92)	36 (40,91)	0.58 ^b
Etiologia da DRC				
Hipertensão, n (%)	221 (63,50)	173 (66,54)	48 (54,55)	0.058 ^b
Diabetes, n (%)	28 (8,05)	17 (6,54)	11 (12,50)	0.12 ^b
Hipertensão +Diabetes, n (%)	36 (10,34)	19 (7,31)	17 (19,32)	0.003^b
Outras, n (%)	29 (8,33)	22 (8,46)	7 (7,95)	0.94 ^b
Desconhecida, n (%)	34 (9,77)	29 (11,15)	5 (5,68)	0.19 ^b
Comorbidades				
Hipertensão, n (%)	329 (94,54)	245 (94,23)	84 (95,45)	0.88 ^b
Diabetes, n (%)	76(21,84)	45 (17,31)	31 (35,23)	0.001^b
Acesso vascular atual, n (%)				
Cateter de Longa duração, n (%)	69 (19,83)	47 (18,08)	22 (25)	0.21 ^b
Fístula Arterio-venosa, n (%)	279 (80,17)	213 (81,92)	66 (75,00)	0.21 ^b
Parâmetros hematológicos e inflamatórios				
Leucócitos/ mm ³	5.296,56 ± 1.626,26	5.210,45 ± 1.529,73	5.551,01 ± 1.859,66	0.137 ^a
Neutrófilos/ mm ³	2.992,69 ± 1.179,38	2.908,74 ± 1.102,85	3.240,78 ± 1.350,82	0.045 ^a
Linfócitos/ mm ³	1531,28 ± 568,02	1.510,77 ± 559,51	1.591,88 ± 588,31	0.312 ^a
RNL	2,19 ± 1,21	2.16 ± 1.17	2.25 ± 1.32	0.426 ^a
Plaquetas / mm ³	182.044,64 ± 55.707,53	175.065,48 ± 49.961,43	202.982,14 ± 65.881,52	0.001^a
Hemoglobina g/dl	10,70 ± 1,89	10,78 ± 1,84	10,47 ± 2,01	0.245 ^a
PCR mg/dl	1,2 (± 1,89)	1,15 (± 2,06)	1,31 (± 1,25)	0.66 ^a
Duração de comorbidades e HD				
Tempo de HD em meses	48 (24 - 84)	51 (25,5 -84,0)	46,5 (22 - 82,50)	0.62 ^c
Tempo Total de HAS em meses	111,5 (60 - 190,5)	108 (60 - 180)	120 (64,5 - 240)	0.131 ^c

Tabela 1- Características demográficas e clínicas da população estudada, de acordo com a presença ou não de doença arterial periférica (continuação).

Tempo de HAS antes de HD	84 (30 - 171,75)	72 (24 - 144)	121,5 (39 - 228)	0.016^c
Tempo total de DM em meses	175 (95 - 240)	132 (84 - 239)	204 (100 - 251)	0.080 ^c
Tempo de DM antes de HD	168 (108-225)	136 (96-204)	168 (114-222)	0.222 ^c
Parâmetros bioquímicos/metabólicos				
Albumina, g/dl	3,95 ± 0,37	3,96 ± 0,37	3,89 ± 0,38	0.22 ^a
Colesterol Total, mg/dl	177 ± 42,55	174,20 ± 39,64	185,52 ± 49,39	0.09 ^a
Colesterol LDL, mg/dl	112,70 ± 36,82	109,45 ± 34,12	123,01 ± 42,70	0.026^a
Colesterol HDL, mg/dl	46,55 ± 19,18	47,26 ± 18,36	44,49± 21,24	0.351 ^a
Parâmetros da DMO-DRC				
Cálcio total, mg/dl	8,71 ± 0,73	8.66 ± 0.73	8,83 ± 0.73	0.13 ^a
Fósforo sérico, mg/dl	4,04 ± 1,53	4.05 ± 1.54	4,01 ± 1,48	0.86 ^a
PTH, pg/ml	778 (351 - 1.513)	804 (379 - 1.558)	691 (314 - 1389)	0.275 ^c
Medicações, n (%)				
IECA/BRA	184 (52,87)	143 (55,00)	41 (46,59)	0,21 ^b
AAS	56 (16,09)	40 (15,38)	16 (18,18)	0,65 ^b
BCC	190 (54,60)	143 (55,00)	47 (53,41)	0,89 ^b
Betabloqueador	64 (18,39)	51 (19,62)	13 (14,77)	0,39 ^b
Diuréticos	12 (3,45)	11 (4,23)	1 (1,14)	0,30 ^b
Estatinas	26 (7,47)	18 (6,92)	8 (9,09)	0,66 ^b
Insulina	16 (4,60)	9 (3,46)	7 (7,95)	0.14 ^b
IBP	50 (14,37)	37 (14,23)	13 (14,77)	0,95 ^b
Calcitriol	91 (26,15)	71 (27,31)	20 (22,73)	0,48 ^b
Carbonato de cálcio	155 (44,54)	117 (45,00)	38 (43,18)	0,76 ^b
Colecalciferol	6 (1,72)	2 (0,77)	4 (4,55)	0,06 ^b
Cinacalcet	70 (20,11)	50 (19,23)	20 (22,73)	0,58 ^b

Tabela 1- Características demográficas e clínicas da população estudada, de acordo com a presença ou não de doença arterial periférica (continuação).

Sevelamer	40 (11,49)	28 (10,77)	12 (13,64)	0,59 ^b
Sulfato Ferroso, n(%)	24 (6,90)	19 (7,31)	5 (5,68)	0,78 ^b
Ácido Fólico	124 (35,63)	90 (34,62)	34 (38,64)	0,58 ^b
Vitaminas do Complexo B	87 (25,00)	67 (25,77)	20 (22,73)	0,66 ^b

AAS: ácido acetil salicílico. BCC: Bloqueador de canal de cálcio. BRA: Bloqueador do receptor da angiotensina II. DAP: doença arterial periférica. DM: Diabetes mellitus. DMO-DRC: doença mineral óssea da doença renal crônica. DP: desvio padrão. HAS: Hipertensão arterial sistêmica. HD: Hemodiálise. HDL: Lipoproteína de alta densidade. IBP: Inibidor de bomba de prótons. IECA: Inibidor da enzima conversora da angiotensina. LDL: Lipoproteína de baixa densidade. PCR: proteína C reativa. PTH: Paratormônio. RNL: Razão neutrófilos/linfócitos. ^a Teste t de Student (Média ± Desvio padrão); ^b Qui-quadrado; ^c Mann-Whitney (Mediana e Intervalo Interquartil). Os valores de $p < 0,05$ são reportados em negrito.

Gráfico 1. Distribuição dos pacientes incluídos por centro de hemodiálise.

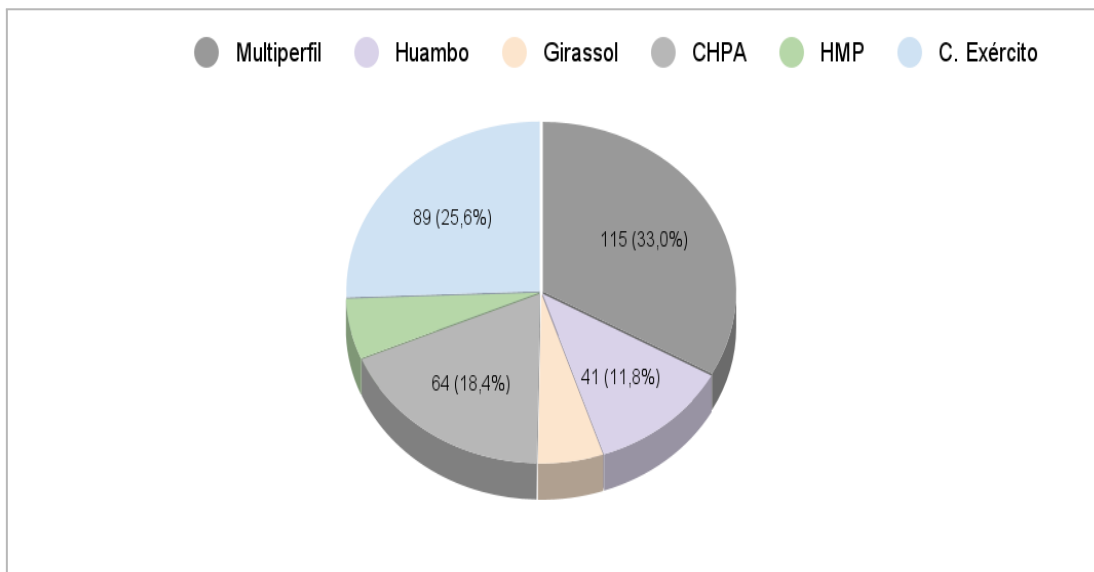


Gráfico 2- Distribuição dos pacientes incluídos de acordo com a etiologia da DRC.

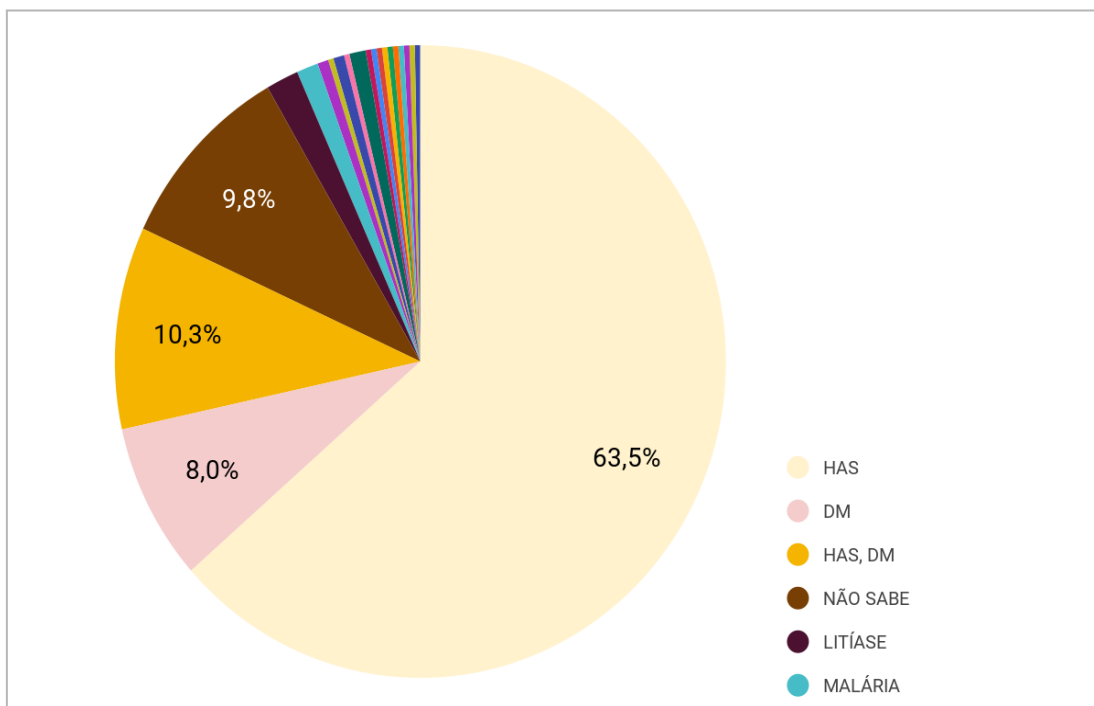


Gráfico 3- Representação gráfica do valor médio da RNL nos pacientes com e sem DAP.

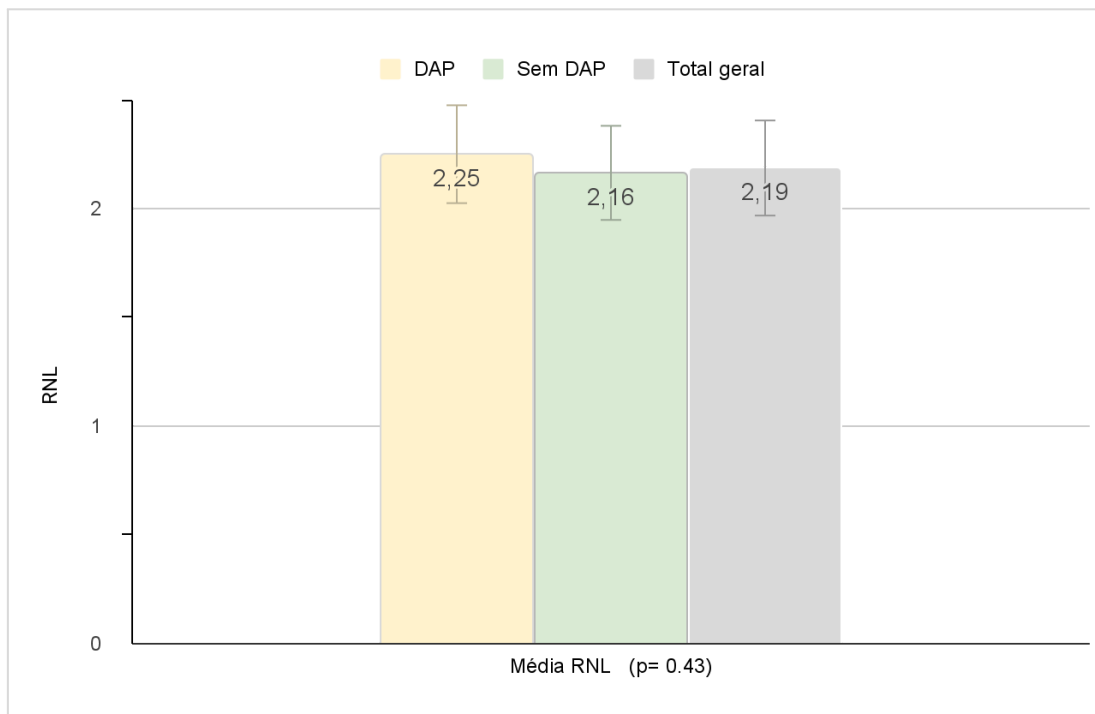


Gráfico 4 - Representação gráfica da prevalência de DAP em diferentes tercis da RNL

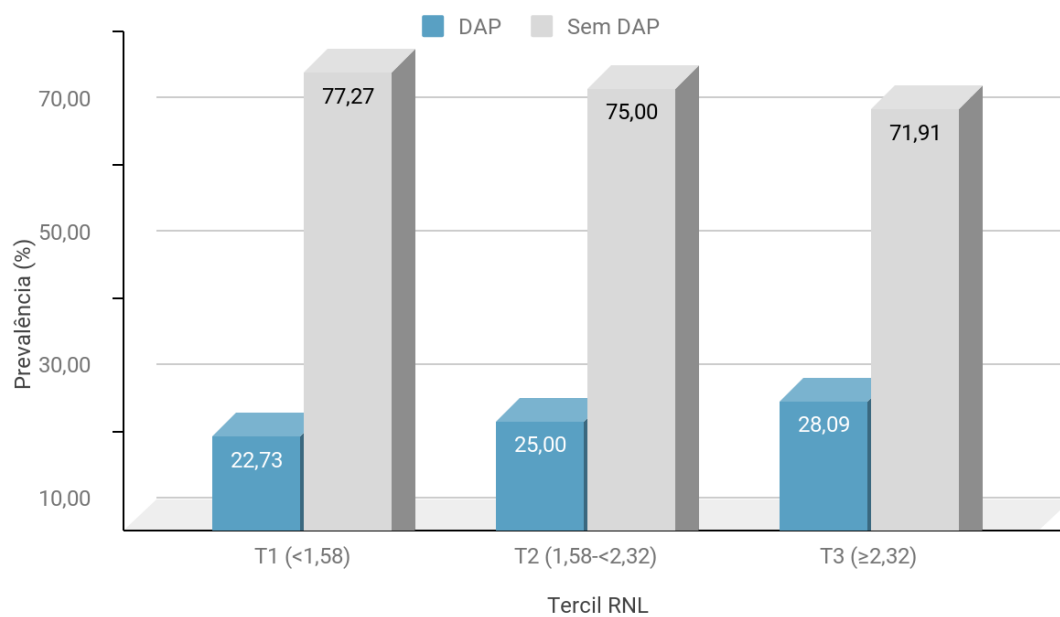


Gráfico 5- Aumento da gravidade da doença arterial periférica em função do tercil da RNL

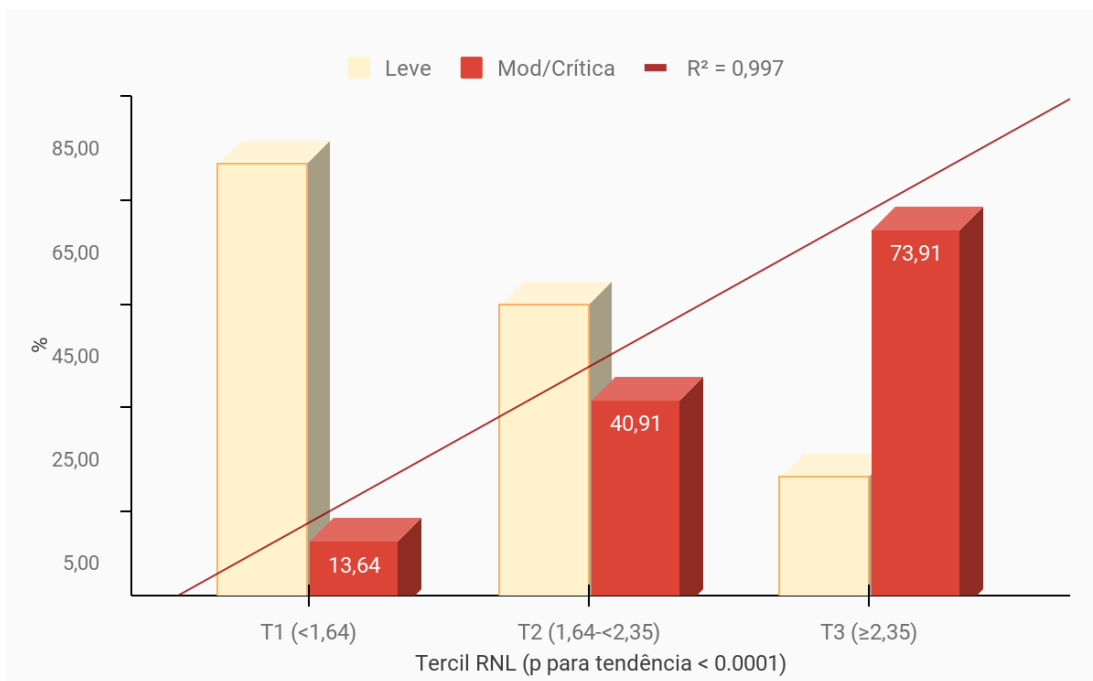


Gráfico 6- Relação entre duração da HAS antes do início da hemodiálise e prevalência de DAP

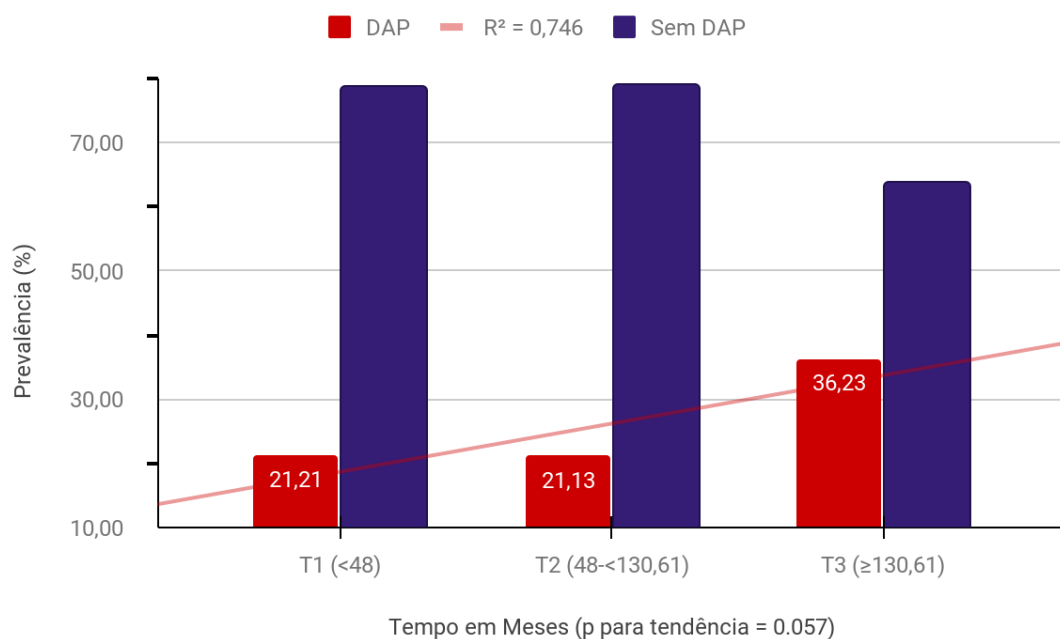


Gráfico 7- Representação gráfica da relação inversa entre a concentração do HDL-c (em tercís) e a prevalência de DAP.

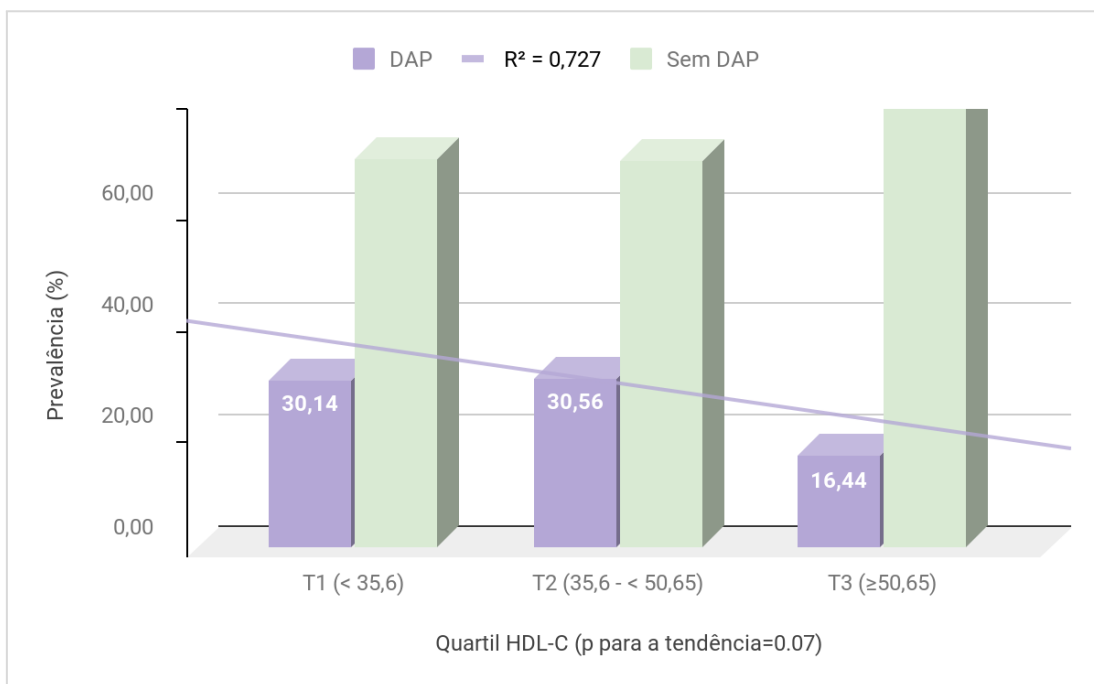


Gráfico 8 - Representação gráfica dos parâmetros hematológicos (plaquetas), comparando pacientes com e sem doença arterial periférica.

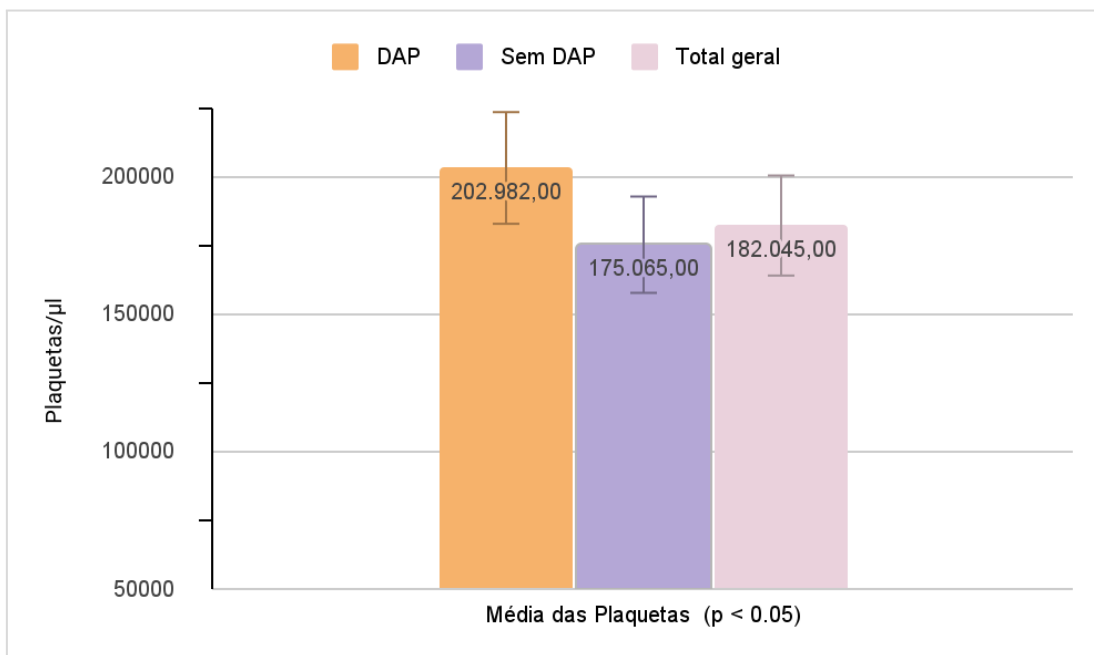


Gráfico 9- Representação gráfica da relação direta entre a contagem de plaquetas (em quartis) e a prevalência de DAP.

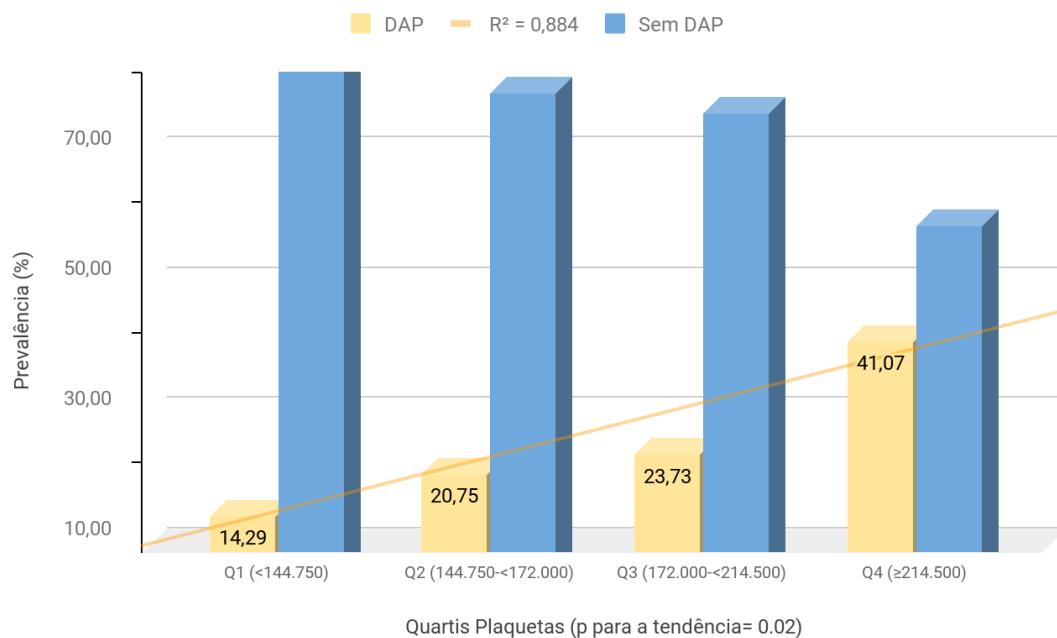


Gráfico 10- Representação gráfica da razão plaquetas/HDL-c (em quartis) e a prevalência de DAP.

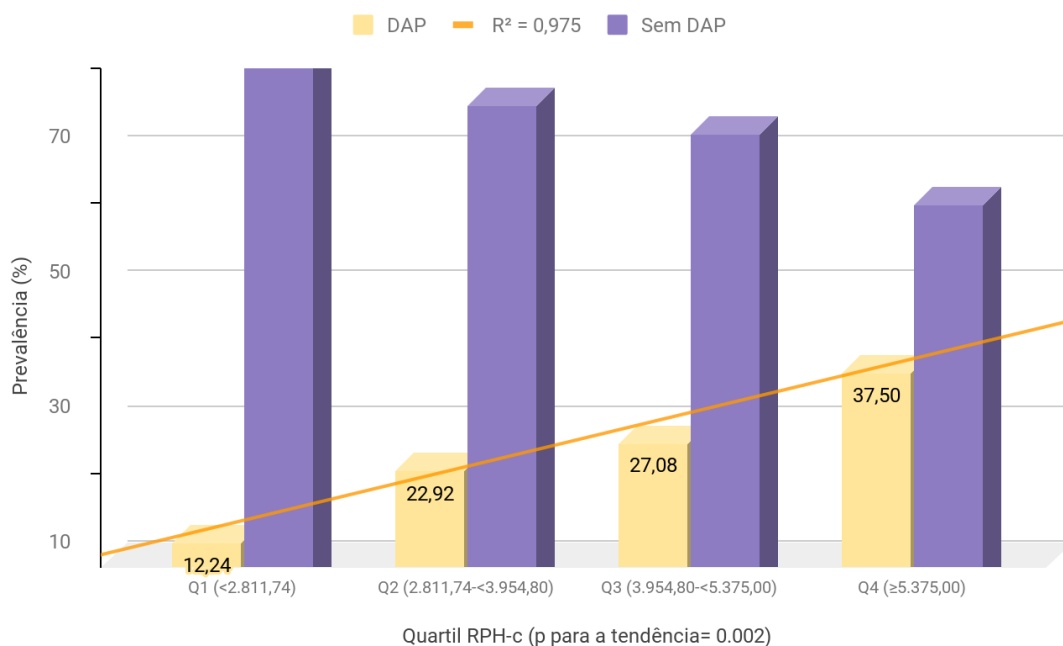


Gráfico 11 - Representação gráfica dos marcadores séricos da DMO-DRC (Ca e P), comparando pacientes com e sem doença arterial periférica.

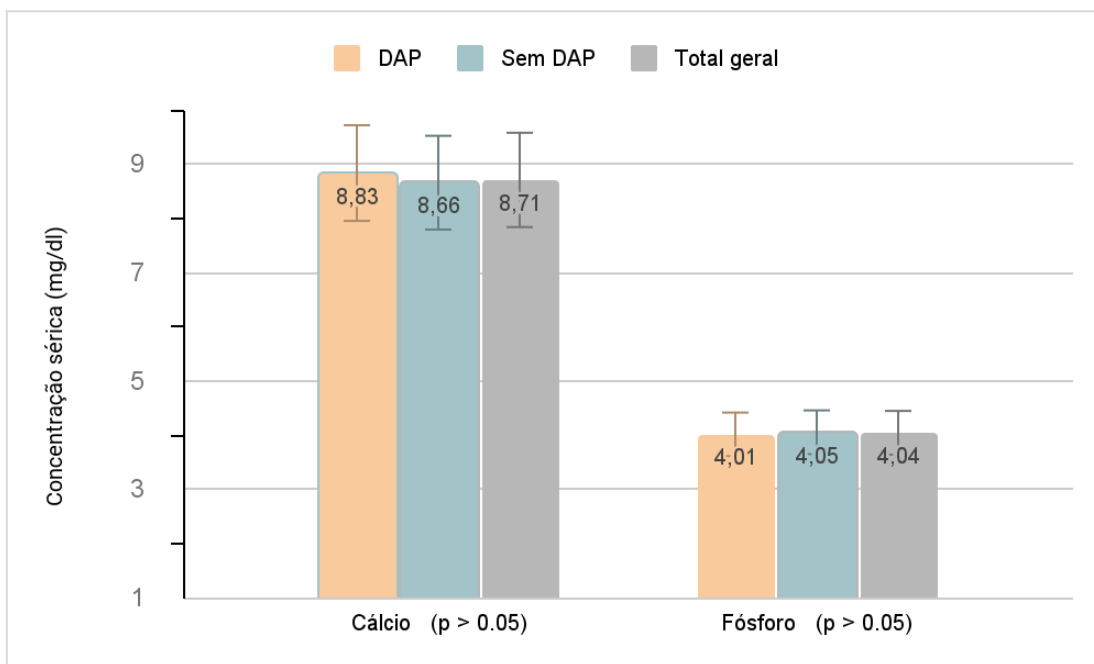
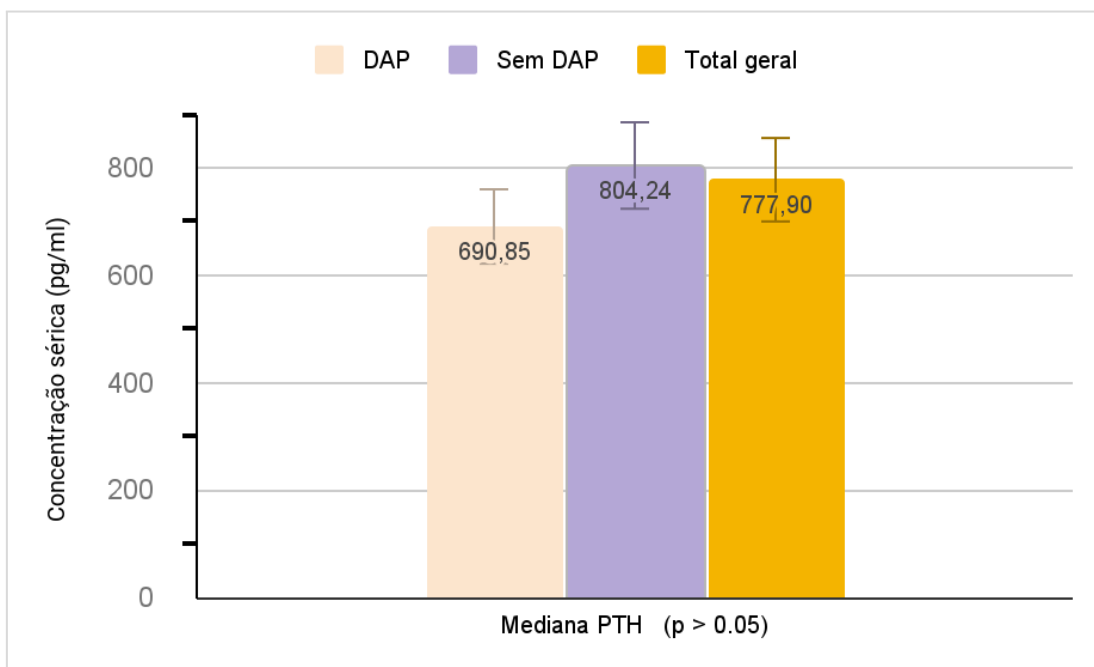


Gráfico 12 - Representação gráfica dos marcadores séricos da DMO-DRC (PTH), comparando pacientes com e sem doença arterial periférica.



5 DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo a avaliar a prevalência de doença arterial periférica entre pacientes em hemodiálise em Angola, os seus fatores de risco, e o efeito da inflamação crônica, expressa pela razão neutrófilos/linfócitos. Nosso estudo traz três achados-chave. Em primeiro lugar, a prevalência da DAP neste grupo foi de 25.29%; os principais fatores de risco para DAP foram a idade avançada, LDL-c elevada, diabetes e tempo de hipertensão antes da HD, sendo também a DM e HAS as principais etiologias da DRC. Em segundo lugar, a doença arterial periférica foi associada à inflamação crônica, sendo mais grave nas categorias mais altas da RNL. Finalmente, os baixos níveis de HDL-c e contagem de plaquetas elevadas foram associados significativamente à ocorrência de DAP, com melhor tradução quando combinados num índice derivado a razão plaquetas/HDL-c (RPH-c).

5.1 Prevalência da doença arterial periférica e associação com diabetes, idade e hipertensão.

No presente estudo encontramos uma prevalência de DAP de 25.29%. Este resultado está de acordo com os resultados da maioria dos estudos na população em diálise ¹⁰⁶⁻¹⁰⁸, particularmente os de outros países da região, onde a prevalência pode chegar a 52% nos indivíduos de risco como diabéticos e com DRC ¹⁰⁹. No entanto, apesar de estar na faixa de prevalência encontrada em países desenvolvidos, como os 25,3% do estudo DOPPS nos Estados Unidos ¹¹⁰, há uma diferença a ter em conta se ajustarmos para a idade média da população estudada, que é significativamente mais baixa no presente do que nos estudos europeus e americanos ¹⁰⁶. A alta prevalência, para a idade, encontrada no presente estudo pode ser explicada pelo fato de que fatores de

risco, como hipertensão e diabetes, ainda apresentam baixas taxas de tratamento e controle entre a população ¹¹¹⁻¹¹³. Adicionalmente, estudos de rigidez arterial têm mostrado que esta ocorre de forma precoce na população de raça negra do que em outras etnias ¹¹⁴. De qualquer maneira, levanta uma grande preocupação visto que em estudo publicado recentemente, que avaliou a carga atribuída a DAP no ano de 2019, a DRC foi o principal contribuinte para o óbito relacionado à DAP na faixa etária de 40 a 59 anos, especialmente em mulheres ¹¹⁵.

No presente estudo, as principais etiologias da DRC foram a hipertensão e diabetes, tendo a DM, assim como a idade maior do que 55 anos, se comportado também como fator de risco para DAP. Estes achados estão de acordo com os outros estudos tanto em população geral como naqueles em hemodiálise ^{35,36,47}. Além disso, este resultado é esperado diante do perfil de Angola em relação à abordagem de doenças crônicas não transmissíveis, em que a combinação de diagnóstico tardio, baixa taxa de tratamento e controle servem de substrato para a ocorrência precoce de lesões de órgãos-alvo como DRC e aterosclerose ¹¹³. Esses dados fornecem uma visão valiosa sobre a prevalência de doença arterial periférica entre pacientes em Hemodiálise em Angola, e na região subsaariana em geral, conhecida como palco de alta taxa de prevalência dos fatores de risco, baixa taxa de conhecimento, tratamento, e controle ^{112,113}, agravado pela escassez de estudos epidemiológicos, e baixa implementação de políticas para as doenças não-comunicáveis ^{116,117}. No caso da hipertensão, a associação não teve significância estatística, o que pode ser explicado pela alta taxa de desconhecimento, e diagnóstico tardio ^{112,113}, o que certamente se reflete na qualidade da informação colhida. Quanto ao peso da idade na ocorrência de DAP na população do

nosso estudo, também está de acordo com a literatura ^{118,119}. A idade combina rigidez arterial, e alterações da imunossenescência que também são aceleradas pela DRC ¹²⁰.

5.2 Associação entre doença arterial periférica e razão neutrófilos linfócitos.

No presente estudo a ocorrência de DAP não esteve associada à inflamação sistêmica crônica aferida pela RNL; sem aumento progressivo na prevalência à medida que se subia no tercil da RNL. Tais achados não estão alinhados com outras pesquisas, que têm encontrado associação entre a prevalência de DAP e a RNL, bem como outros marcadores inflamatórios como PCR ^{58,61}. Estes achados devem refletir as diferenças nas referências de normalidade nos parâmetros hematológicos atribuídas a raça¹²¹. Estando documentado que o negro africano apresenta proporcionalmente uma menor contagem de neutrófilos e mais linfócitos em comparação com asiáticos e europeus^{121,122}. Esse conjunto acaba afetando o desempenho da RNL na sensibilidade e especificidade, perdendo a capacidade de discriminar os doentes dos não doentes, por se tratar de um marcador derivado, afetado por mudanças tanto no denominador quanto numerador.

No entanto, este estudo revela que entre os doentes, a RNL esteve associada à gravidade de DAP, com aumento progressivo da proporção de doença moderada a severa à medida que se subia no tercil da RNL. Este achado corrobora com outros estudos que encontraram maior prevalência de isquemia crítica em função da RNL tanto na população geral ⁹⁷, bem como naqueles submetidos à intervenção percutânea infrapoplíteia ⁹⁸. Partindo do princípio de que a aterosclerose é uma doença sistêmica, a associação entre RNL e gravidade da DAP encontrada neste estudo, pode ser uma janela do que está acontecendo em outros territórios vasculares; conforme encontrado em

pacientes dialíticos submetidos à tomografia, em que a RNL esteve correlacionada com os escores de calcificação peri-aórtica e coronária ¹⁰³.

5.3 Associação entre doença arterial periférica e tempo em hemodiálise, diabetes, e hipertensão.

Dentre as análises de associações, o tempo em hemodiálise, tempo de comorbidades como hipertensão e diabetes não tiveram significância como fatores de risco para DAP. Estes achados não estão alinhados com a literatura, como os resultados do estudo DOPPS em que o tempo em hemodiálise manteve correlação significativa com a prevalência de DAP mesmo após correção para os fatores de risco cardiovasculares tradicionais ⁴⁷. Pode ser que esta diferença seria possível com amostra e tempo de seguimento maior, visto que a diferença de tempo médio de HD no presente estudo em relação aos estudos referenciados é significativa.

5.4 Outros achados relevantes

Dentre os outros achados relevantes está a contagem plaquetária significativamente maior entre os pacientes com DAP em comparação com aqueles sem a doença; o que vai ao encontro com os achados da literatura ^{123,124}. Este achado, pode estar subjacente à cadeia de eventos que envolve maior atividade inflamatória, ativação endotelial, elevação da contagem e atividade plaquetária, conforme demonstrado em um estudo recente sendo as plaquetas apontadas como contribuintes do maior risco cardiovascular entre os sujeitos com DRC e DAP submetido a revascularização de membros inferiores ¹²⁵. Os níveis elevados de LDL-c também mantiveram relação com DAP, que está alinhado com o bem conhecido papel do LDL-c na aterogênese ³⁸. Outro

achado que vale a pena ressaltar é a relação inversa entre HDL-colesterol e DAP, demonstrando o efeito protetor dos níveis altos de HDL-c, diante do seu conhecido papel no metabolismo do colesterol. A literatura tem ressaltado que, no contexto de DRC, ocorre a perda dessa proteção tanto pela diminuição do nível sérico como pela disfunção de HDL-c ^{16,69}.

Em relação à medicação recebida, não houve diferença entre os grupos em nenhuma classe de fármacos. Salientar que apenas 7,45% dos pacientes relataram tomar estatinas, o que pode ser devido a dois fatores principais. O primeiro é a lacuna que existe na literatura em relação ao benefício líquido nesta população, ensaios clínicos não achando redução significativa nos eventos e mortalidade cardiovascular ^{126,127}. Mas, um estudo recente em pacientes em hemodiálise com DAP, mostrou benefício, com diferença estreita, na redução da mortalidade cardiovascular; levantando o questionamento se a presença de DAP seria o fator que mudaria a antiga equação de estatina em hemodiálise ¹²⁸. O segundo fator, e talvez o mais importante, é o niilismo terapêutico que ainda permeia a DAP, sendo a mais subtratada dentre as manifestações ateroscleróticas ¹²⁹, como demonstrado em um grande estudo no qual dos 250.103 pacientes com DAP, apenas 20,5% recebiam estatina de alta intensidade, 40% recebiam de baixa intensidade e 40% nenhuma estatina ¹³⁰.

5.6 Limitações e perspectivas.

Este estudo tem como limitações, aquelas inerentes ao desenho; pelo que as associações encontradas não necessariamente representam uma relação causal entre os fatores de risco e os desfechos, visto que ambos foram aferidos ao mesmo tempo. Por outro lado, não é possível aferir num estudo transversal que valor a presença de DAP e

RNL alterada agrega no prognóstico para desfechos clínicos a longo prazo como mortalidade, eventos cardiovasculares, e hospitalizações. Além disso, quando o ITB é maior que 1.40, a literatura recomenda que o diagnóstico de DAP, em um paciente suspeito, deve ser baseado em métodos adicionais, como o índice dedo do pé-braquial ou imagem ^{131,132}. No entanto, de momento, não foi possível cumprir com esta recomendação no nosso contexto. Pacientes com ITB >1,4 foram considerados portadores de DAP pelo fato dessa condição estar associada a eventos vasculares ^{133,134} e por se tratar de uma população de alto risco para calcificações vasculares. Preferimos aumentar a sensibilidade (e conseqüente perda de especificidade) à exclusão de pacientes de alto risco. Assim, a prevalência encontrada pode estar superestimada em algum grau. Por fim, a limitação decorrente do uso do método oscilométrico. No entanto, a literatura tem reconhecido esse método como uma alternativa para o rastreamento das alterações do ITB em grupos de alto risco, com acurácia diagnóstica aceitável, com a vantagem de ser mais viável e menos demorado do que o doppler padrão, particularmente em contextos como este, onde há falta de recursos materiais e pessoal com treinamento específico ^{135,136}.

Estudos futuros com desenhos longitudinais, como coorte, poderão nos permitir avaliar o quão a presença combinada de DAP e RNL podem prever o risco de desfechos clínicos a longo prazo como mortalidade por todas as causas, mortalidade cardiovascular, hospitalização por todas as causas, amputação de membro inferior, e por eventos cardiovasculares maiores. Esta perspectiva ganha relevo pelo facto de no estudo de Cohen et al. ⁴⁹, usando um modelo multivariado, a DAP ter feito parte das 5 variáveis preditoras de mortalidade precoce nos pacientes em diálise crônica, junto à idade

avançada, desnutrição, e demência. Noutro estudo a presença combinada de DAP e DRC foi associada ao aumento significativo de mortalidade comparado à presença isolada de DRC ou DAP, ou ausência de ambas as condições⁴⁸.

6 CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

Neste estudo envolvendo pacientes em hemodiálise em Angola, a prevalência de doença arterial periférica foi de 25.29%; sendo a diabetes, a idade superior a 55 anos, e LDL-c elevado os principais fatores de risco para DAP. Encontrou-se associação entre o marcador de inflamação crônica, a RNL e a DAP sendo essa mais grave nas categorias elevadas da RNL.

7 REFERÊNCIAS



7. REFERÊNCIAS

- 1 Cockwell P, Fisher L-A. The global burden of chronic kidney disease. *Lancet* 2020;662–4.
- 2 Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, *et al.* Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int* 2018;**94**:567–81.
- 3 Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, *et al.* The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;**80**:17–28.
- 4 Kalantar-Zadeh K, Jafar TH, Nitsch D, Neuen BL, Perkovic V. Chronic kidney disease. *Lancet* 2021;**398**:786–802.
- 5 Lim CC, Teo BW, Ong PG, Cheung CY, Lim SC, Chow KY, *et al.* Chronic kidney disease, cardiovascular disease and mortality: A prospective cohort study in a multi-ethnic Asian population. *Eur J Prev Cardiol* 2015;**22**:1018–26.
- 6 Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, *et al.* Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;**375**:2073–81.
- 7 Lees JS, Welsh CE, Celis-Morales CA, Mackay D, Lewsey J, Gray SR, *et al.* Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease. *Nat Med* 2019;**25**:1753–60.
- 8 Rabelink TJ, de Zeeuw D. The glycocalyx--linking albuminuria with renal and cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol* 2015;**11**:667–76.
- 9 Lutsey PL, Alonso A, Michos ED, Loehr LR, Astor BC, Coresh J, *et al.* Serum magnesium, phosphorus, and calcium are associated with risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr* 2014;**100**:756–64.
- 10 Custódio MR, Koike MK, Neves KR, dos Reis LM, Graciolli FG, Neves CL, *et al.* Parathyroid hormone and phosphorus overload in uremia: impact on cardiovascular system. *Nephrol Dial Transplant* 2012;**27**:1437–45.
- 11 Hu MC, Shi M, Zhang J, Quiñones H, Griffith C, Kuro-o M, *et al.* Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;**22**:124–36.
- 12 Unsal A, Kose Budak S, Koc Y, Basturk T, Sakaci T, Ahabap E, *et al.* Relationship of fibroblast growth factor 23 with left ventricle mass index and coronary calcification in chronic renal disease. *Kidney Blood Press Res* 2012;**36**:55–64.
- 13 Udell JA, Morrow DA, Jarolim P, Sloan S, Hoffman EB, O'Donnell TF, *et al.* Fibroblast growth factor-23, cardiovascular prognosis, and benefit of angiotensin-converting enzyme inhibition in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:2421–8.
- 14 Lutsey PL, Alonso A, Selvin E, Pankow JS, Michos ED, Agarwal SK, *et al.* Fibroblast growth factor-23 and incident coronary heart disease, heart failure, and cardiovascular mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Am*

- Heart Assoc* 2014;**3**:e000936.
- 15 Chang Y-C, Lin Y-L, Lai Y-H, Wang C-H, Hsu B-G. Serum -Cresyl Sulfate Level Is an Independent Marker of Peripheral Arterial Stiffness as Assessed Using Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Patients with Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Stage 3 to 5. *Toxins* 2022;**14**.: <https://doi.org/10.3390/toxins14040287>.
 - 16 Holzer M, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, El-Gamal D, Binder V, Wadsack C, *et al*. Uremia alters HDL composition and function. *J Am Soc Nephrol* 2011;**22**:1631–41.
 - 17 Kennedy DJ, Tang WHW, Fan Y, Wu Y, Mann S, Pepoy M, *et al*. Diminished antioxidant activity of high-density lipoprotein-associated proteins in chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc* 2013;**2**:e000104.
 - 18 Podkowińska A, Formanowicz D. Chronic Kidney Disease as Oxidative Stress- and Inflammatory-Mediated Cardiovascular Disease. *Antioxidants (Basel)* 2020;**9**.: <https://doi.org/10.3390/antiox9080752>.
 - 19 Sarafidis PA, Loutradis C, Karpetas A, Tzanis G, Bikos A, Raptis V, *et al*. The association of interdialytic blood pressure variability with cardiovascular events and all-cause mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2019;**34**:515–23.
 - 20 Cabrera C, Brunelli SM, Rosenbaum D, Anum E, Ramakrishnan K, Jensen DE, *et al*. A retrospective, longitudinal study estimating the association between interdialytic weight gain and cardiovascular events and death in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2015;**16**:113.
 - 21 Stefánsson BV, Brunelli SM, Cabrera C, Rosenbaum D, Anum E, Ramakrishnan K, *et al*. Intradialytic hypotension and risk of cardiovascular disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;**9**:2124–32.
 - 22 Flythe JE, Inrig JK, Shafi T, Chang TI, Cape K, Dinesh K, *et al*. Association of intradialytic blood pressure variability with increased all-cause and cardiovascular mortality in patients treated with long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2013;**61**:966–74.
 - 23 Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation* 2021;**143**:1157–72.
 - 24 Smolderen KG, Wang K, de Pouvourville G, Brüggengjürgen B, Röther J, Zeymer U, *et al*. Two-year vascular hospitalisation rates and associated costs in patients at risk of atherothrombosis in France and Germany: highest burden for peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;**43**:198–207.
 - 25 Vidula H, Tian L, Liu K, Criqui MH, Ferrucci L, Pearce WH, *et al*. Biomarkers of inflammation and thrombosis as predictors of near-term mortality in patients with peripheral arterial disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2008;**148**:85–93.
 - 26 Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, *et al*. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010;**56**:1506–12.
 - 27 Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, *et al*. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;**382**:1329–40.
 - 28 Makdisse M, Pereira A da C, Brasil D de P, Borges JL, Machado-Coelho GLL,

- Krieger JE, *et al.* Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq Bras Cardiol* 2008;**91**:370–82.
- 29 Makdisse M, Ramos LR, Moreira F, Oliveira A, Berwanger O, Moscardi A, *et al.* A risk score for predicting peripheral arterial disease in individuals 75 years or older. *Arq Bras Cardiol* 2007;**88**:630–6.
- 30 Gabriel SA, Serafim PH, Freitas CEM de, Tristão CK, Taniguchi RS, Beteli CB, *et al.* Peripheral arterial occlusive disease and ankle-brachial index in patients who had coronary angiography. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2007;**22**:49–59.
- 31 Woo SY, Joh JH, Han S-A, Park H-C. Prevalence and risk factors for atherosclerotic carotid stenosis and plaque: A population-based screening study. *Medicine* 2017;**96**:e5999.
- 32 Hussein AA, Uno K, Wolski K, Kapadia S, Schoenhagen P, Tuzcu EM, *et al.* Peripheral arterial disease and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:1220–5.
- 33 Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, *et al.* Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;**300**:197–208.
- 34 Luo YY, Li J, Xin Y, Zheng LQ, Yu JM, Hu DY. 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 hypertension. *J Hum Hypertens* 2007;**21**:461–6.
- 35 Su H-M, Lin T-H, Hsu P-C, Lee C-S, Lee W-H, Chen S-C, *et al.* Association of chronic kidney disease and peripheral artery disease with inappropriate left ventricular mass. *PLoS One* 2012;**7**:e48422.
- 36 Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, Pera G, Toran P, Sorribes M, *et al.* The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health* 2010;**10**:38.
- 37 Matsushita K, Ballew SH, Coresh J, Arima H, Ärnlöv J, Cirillo M, *et al.* Measures of chronic kidney disease and risk of incident peripheral artery disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;**5**:718–28.
- 38 Eraso LH, Fukaya E, Mohler ER 3rd, Xie D, Sha D, Berger JS. Peripheral arterial disease, prevalence and cumulative risk factor profile analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2014;**21**:704–11.
- 39 Li D-M, Zhang Y, Li Q, Xu X-H, Ding B, Ma J-H. Low 25-Hydroxyvitamin D Level Is Associated with Peripheral Arterial Disease in Type 2 Diabetes Patients. *Arch Med Res* 2016;**47**:49–54.
- 40 Rapson IR, Michos ED, Alonso A, Hirsch AT, Matsushita K, Reis JP, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with incident peripheral artery disease among white and black adults in the ARIC study cohort. *Atherosclerosis* 2017;**257**:123–9.
- 41 Kumakura H, Fujita K, Kanai H, Araki Y, Hojo Y, Kasama S, *et al.* High-sensitivity C-reactive Protein, Lipoprotein(a) and Homocysteine are Risk Factors for Coronary Artery Disease in Japanese Patients with Peripheral Arterial Disease. *J Atheroscler Thromb* 2015;**22**:344–54.
- 42 Rong D, Liu J, Jia X, Al-Nafisee D, Jia S, Sun G, *et al.* Hyperhomocysteinaemia is an independent risk factor for peripheral arterial disease in a Chinese Han population. *Atherosclerosis* 2017;**263**:205–10.

- 43 Kumar A, Mash B, Rupesinghe G. Peripheral arterial disease - high prevalence in rural black South Africans. *S Afr Med J* 2007;**97**:285–8.
- 44 Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, *et al.* Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;**126**:2890–909.
- 45 Peach G, Griffin M, Jones KG, Thompson MM, Hinchliffe RJ. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. *BMJ* 2012;**345**:e5208.
- 46 O’Hare AM, Glidden DV, Fox CS, Hsu C-Y. High prevalence of peripheral arterial disease in persons with renal insufficiency: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation* 2004;**109**:320–3.
- 47 Ostchega Y, Paulose-Ram R, Dillon CF, Gu Q, Hughes JP. Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors in persons aged 60 and older: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *J Am Geriatr Soc* 2007;**55**:583–9.
- 48 Liew YP, Bartholomew JR, Demirjian S, Michaels J, Schreiber MJ Jr. Combined effect of chronic kidney disease and peripheral arterial disease on all-cause mortality in a high-risk population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;**3**:1084–9.
- 49 Cohen LM, Ruthazer R, Moss AH, Germain MJ. Predicting six-month mortality for patients who are on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;**5**:72–9.
- 50 Jimenez ZNC, Pereira BJ, Romão JE Jr, Makida SC da S, Abensur H, Moyses RMA, *et al.* Ankle-brachial index: a simple way to predict mortality among patients on hemodialysis--a prospective study. *PLoS One* 2012;**7**:e42290.
- 51 Mozos I, Malainer C, Horbańczuk J, Gug C, Stoian D, Luca CT, *et al.* Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol* 2017;**8**:1058.
- 52 Bäck M, Yurdagül A Jr, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol* 2019;**16**:389–406.
- 53 Gisterå A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol* 2017;**13**:368–80.
- 54 Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, *et al.* Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;**377**:1119–31.
- 55 Chan NC, Xu K, de Vries TAC, Eikelboom JW, Hirsh J. Inflammation as a Mechanism and Therapeutic Target in Peripheral Artery Disease. *Can J Cardiol* 2022;**38**:588–600.
- 56 Rein P, Saely CH, Silbernagel G, Vonbank A, Mathies R, Drexel H, *et al.* Systemic inflammation is higher in peripheral artery disease than in stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2015;**239**:299–303.
- 57 Criqui MH, Ho LA, Denenberg JO, Ridker PM, Wassel CL, McDermott MM. Biomarkers in peripheral arterial disease patients and near- and longer-term mortality. *J Vasc Surg* 2010;**52**:85–90.
- 58 Vidula H, Tian L, Liu K, Criqui MH, Ferrucci L, Guralnik JM, *et al.* Comparison of effects of statin use on mortality in patients with peripheral arterial disease with versus without elevated C-reactive protein and d-dimer levels. *Am J Cardiol* 2010;**105**:1348–52.
- 59 Meissner J, Irfan A, Twerenbold R, Mueller S, Reiter M, Haaf P, *et al.* Use of

- neutrophil count in early diagnosis and risk stratification of AMI. *Am J Med* 2011;**124**:534–42.
- 60 Zazula AD, Précoma-Neto D, Gomes AM, Krukliis H, Barbieri GF, Forte RY, *et al.* An assessment of neutrophils/lymphocytes ratio in patients suspected of acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2008;**90**:31–6.
- 61 van Wijk DF, Boekholdt SM, Wareham NJ, Ahmadi-Abhari S, Kastelein JJP, Stroes ESG, *et al.* C-reactive protein, fatal and nonfatal coronary artery disease, stroke, and peripheral artery disease in the prospective EPIC-Norfolk cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;**33**:2888–94.
- 62 Qiu H, Ji C, Liu W, Wu Y, Lu Z, Lin Q, *et al.* Chronic Kidney Disease Increases Atrial Fibrillation Inducibility: Involvement of Inflammation, Atrial Fibrosis, and Connexins. *Front Physiol* 2018;**9**:1726.
- 63 Carmona A, Guerrero F, Jimenez MJ, Ariza F, Agüera ML, Obrero T, *et al.* Inflammation, Senescence and MicroRNAs in Chronic Kidney Disease. *Front Cell Dev Biol* 2020;**8**:739.
- 64 Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Lemke H-D, Tribouilloy C, *et al.* Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;**77**:550–6.
- 65 Franca Gois PH, Wolley M, Ranganathan D, Seguro AC. Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Recent Evidence and Controversies. *Int J Environ Res Public Health* 2018;**15**.: <https://doi.org/10.3390/ijerph15081773>.
- 66 Cianciolo G, Cappuccilli M, Tondolo F, Gasperoni L, Zappulo F, Barbuto S, *et al.* Vitamin D Effects on Bone Homeostasis and Cardiovascular System in Patients with Chronic Kidney Disease and Renal Transplant Recipients. *Nutrients* 2021;**13**.: <https://doi.org/10.3390/nu13051453>.
- 67 Rodríguez-Carrio J, Carrillo-López N, Ulloa C, Martín-Carro B, Rodríguez-Suárez C, Naves-Díaz M, *et al.* Novel Immune Cell Subsets Exhibit Different Associations With Vascular Outcomes in Chronic Kidney Disease Patients-Identifying Potential Biomarkers. *Front Med* 2021;**8**:618286.
- 68 Cachofeiro V, Goicochea M, de Vinuesa SG, Oubiña P, Lahera V, Luño J. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2008:S4–9.
- 69 Rysz J, Gluba-Brzózka A, Rysz-Górzynska M, Franczyk B. The Role and Function of HDL in Patients with Chronic Kidney Disease and the Risk of Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci* 2020;**21**.: <https://doi.org/10.3390/ijms21020601>.
- 70 Kruit A, Zanen P. The association between vitamin D and C-reactive protein levels in patients with inflammatory and non-inflammatory diseases. *Clin Biochem* 2016;**49**:534–7.
- 71 Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage Phenotype and Function in Different Stages of Atherosclerosis. *Circ Res* 2016;**118**:653–67.
- 72 Gibson MS, Domingues N, Vieira OV. Lipid and Non-lipid Factors Affecting Macrophage Dysfunction and Inflammation in Atherosclerosis. *Front Physiol* 2018;**9**:654.
- 73 Gao Q, Jiang Y, Ma T, Zhu F, Gao F, Zhang P, *et al.* A critical function of Th17 proinflammatory cells in the development of atherosclerotic plaque in mice. *J Immunol* 2010;**185**:5820–7.
- 74 Qi H, Yang S, Zhang L. Neutrophil Extracellular Traps and Endothelial

- Dysfunction in Atherosclerosis and Thrombosis. *Front Immunol* 2017;**8**:928.
- 75 Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 2020;**17**:387–401.
- 76 Gleissner CA. Macrophage Phenotype Modulation by CXCL4 in Atherosclerosis. *Front Physiol* 2012;**3**:1.
- 77 Klopff J, Brostjan C, Eilenberg W, Neumayer C. Neutrophil Extracellular Traps and Their Implications in Cardiovascular and Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci* 2021;**22**.: <https://doi.org/10.3390/ijms22020559>.
- 78 Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, *et al*. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;**11**:55–9.
- 79 Li S, Zou J, Liu C, Jiao X, Gong J, Li J, *et al*. Baseline derived neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker for non-colorectal gastrointestinal cancer patients treated with immune checkpoint blockade. *Clin Immunol* 2020;**212**:108345.
- 80 Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, Aune D, Evangelou E, Berlanga-Taylor AJ. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *BMC Med* 2020;**18**:360.
- 81 Coskun BDO, Dizdar OS, Baspınar O, Ortaköylüoğlu A. Usefulness of the Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet Morphologic Parameters in Predicting Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis C Patients. *Ann Clin Lab Sci* 2016;**46**:380–6.
- 82 Zhao Z, Liu J, Wang J, Xie T, Zhang Q, Feng S, *et al*. Platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) are associated with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Int Immunopharmacol* 2017;**51**:1–8.
- 83 Wan H, Wang Y, Fang S, Chen Y, Zhang W, Xia F, *et al*. Associations between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Diabetic Complications in Adults with Diabetes: A Cross-Sectional Study. *J Diabetes Res* 2020;**2020**:6219545.
- 84 Paquissi FC. Immune Imbalances in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From General Biomarkers and Neutrophils to Interleukin-17 Axis Activation and New Therapeutic Targets. *Front Immunol* 2016;**7**:490.
- 85 Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils Actively Contribute to Obesity-Associated Inflammation and Pathological Complications. *Cells* 2022;**11**.: <https://doi.org/10.3390/cells11121883>.
- 86 Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol* 2020;**108**:377–96.
- 87 Rosales C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? *Front Physiol* 2018;**9**:113.
- 88 Sharma A, Rudra D. Emerging Functions of Regulatory T Cells in Tissue Homeostasis. *Front Immunol* 2018;**9**:883.
- 89 Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. *Nat Immunol* 2017;**18**:612–21.
- 90 Arbel Y, Shacham Y, Ziv-Baran T, Laufer Perl M, Finkelstein A, Halkin A, *et al*. Higher neutrophil/lymphocyte ratio is related to lower ejection fraction and higher long-term all-cause mortality in ST-elevation myocardial infarction patients. *Can J Cardiol* 2014;**30**:1177–82.
- 91 Wang X, Zhang G, Jiang X, Zhu H, Lu Z, Xu L. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients

- undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis* 2014;**234**:206–13.
- 92 Paquissi FC. The role of inflammation in cardiovascular diseases: the predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease. *Ther Clin Risk Manag* 2016;**12**:851–60.
- 93 Shah N, Parikh V, Patel N, Patel N, Badheka A, Deshmukh A, *et al.* Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in prediction of coronary heart disease mortality: insights from the National Health and Nutrition Examination Survey-III. *Int J Cardiol* 2014;**171**:390–7.
- 94 Erturk M, Cakmak HA, Surgit O, Celik O, Aksu HU, Akgul O, *et al.* Predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio for long-term cardiovascular mortality in peripheral arterial occlusive disease. *J Cardiol* 2014;**64**:371–6.
- 95 Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS One* 2014;**9**:e112361.
- 96 Spark JJ, Sarveswaran J, Blest N, Charalabidis P, Asthana S. An elevated neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts mortality in chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2010;**52**:632–6.
- 97 Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its association with critical limb ischemia in PAOD patients. *PLoS One* 2013;**8**:e56745.
- 98 Chan C, Puckridge P, Ullah S, Delaney C, Spark JJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker of outcome in infrapopliteal percutaneous interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2014;**60**:661–8.
- 99 Azab B, Daoud J, Naeem FB, Nasr R, Ross J, Ghimire P, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of worsening renal function in diabetic patients (3-year follow-up study). *Ren Fail* 2012;**34**:571–6.
- 100 Akbas EM, Demirtas L, Ozcicek A, Timuroglu A, Bakirci EM, Hamur H, *et al.* Association of epicardial adipose tissue, neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with diabetic nephropathy. *Int J Clin Exp Med* 2014;**7**:1794–801.
- 101 Huang W, Huang J, Liu Q, Lin F, He Z, Zeng Z, *et al.* Neutrophil-lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy. *Clin Endocrinol* 2015;**82**:229–33.
- 102 Pineault J, Lamarche C, Bell R, Lafrance J-P, Ouellet G, Leblanc M, *et al.* Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio With Inflammation and Erythropoietin Resistance in Chronic Dialysis Patients. *Can J Kidney Health Dis* 2017;**4**:2054358117735563.
- 103 Turkmen K, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Erdur FM, Tonbul HZ. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and vascular calcification in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int* 2014;**18**:47–53.
- 104 Topouchian J, Agnoletti D, Blacher J, Youssef A, Chahine MN, Ibanez I, *et al.* Validation of four devices: Omron M6 Comfort, Omron HEM-7420, Withings BP-800, and Polygreen KP-7670 for home blood pressure measurement according to the European Society of Hypertension International Protocol. *Vasc Health Risk Manag* 2014;**10**:33–44.
- 105 Chahine MN, Topouchian J, Zelveian P, Hakobyan Z, Melkonyan A, Azaki A, *et al.* Validation of BP devices QardioArm in the general population and Omron M6

- Comfort in type II diabetic patients according to the European Society of Hypertension International Protocol (ESH-IP). *Med Devices* 2018;**11**:11–20.
- 106 Aščerić RR, Dimković NB, Trajković GŽ, Ristić BS, Janković AN, Durić PS, *et al.* Prevalence, clinical characteristics, and predictors of peripheral arterial disease in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol* 2019;**20**:281.
- 107 Matsuzawa R, Aoyama N, Yoshida A. Clinical Characteristics of Patients on Hemodialysis With Peripheral Arterial Disease. *Angiology* 2015;**66**:911–7.
- 108 Garimella PS, Hart PD, O'Hare A, DeLoach S, Herzog CA, Hirsch AT. Peripheral artery disease and CKD: a focus on peripheral artery disease as a critical component of CKD care. *Am J Kidney Dis* 2012;**60**:641–54.
- 109 Johnston LE, Stewart BT, Yangni-Angate H, Veller M, Upchurch GR Jr, Gyedu A, *et al.* Peripheral Arterial Disease in Sub-Saharan Africa: A Review. *JAMA Surg* 2016;**151**:564–72.
- 110 Ostchega Y, Paulose-Ram R, Dillon CF, Gu Q, Hughes JP. Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors in persons aged 60 and older: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *J Am Geriatr Soc* 2007;**55**:583–9.
- 111 Pires JE, Sebastião YV, Langa AJ, Nery SV. Hypertension in Northern Angola: prevalence, associated factors, awareness, treatment and control. *BMC Public Health* 2013;**13**:90.
- 112 Pedro JM, Brito M, Barros H. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension, diabetes and hypercholesterolaemia among adults in Dande municipality, Angola. *Cardiovasc J Afr* 2018;**29**:73–81.
- 113 Paquissi FC, Cuvinje ABP, Cuvinje AB, Paquissi AM. Hypertension among Outpatients at a General Hospital in South Angola: Prevalence, Awareness, Treatment, and Control. *Clin Med Insights Cardiol* 2016;**10**:111–6.
- 114 Vitalis A, Lip GYH, Kay M, Vohra RK, Shantsila A. Ethnic differences in the prevalence of peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017;**15**:327–38.
- 115 Liu W, Yang C, Chen Z, Lei F, Qin J-J, Liu H, *et al.* Global death burden and attributable risk factors of peripheral artery disease by age, sex, SDI regions, and countries from 1990 to 2030: Results from the Global Burden of Disease study 2019. *Atherosclerosis* 2022;**347**:17–27.
- 116 Dalal S, Beunza JJ, Volmink J, Adebamowo C, Bajunirwe F, Njelekela M, *et al.* Non-communicable diseases in sub-Saharan Africa: what we know now. *Int J Epidemiol* 2011;**40**:885–901.
- 117 Allen LN, Nicholson BD, Yeung BYT, Goiana-da-Silva F. Implementation of non-communicable disease policies: a geopolitical analysis of 151 countries. *Lancet Glob Health* 2020;**8**:e50–8.
- 118 Amidou SA, Houehanou YC, Houinato SD, Aboyans V, Sonou A, Saka D, *et al.* Epidemiology of lower extremity artery disease in a rural setting in Benin, West Africa: The TAHES study. *Int J Cardiol* 2018;**267**:198–201.
- 119 Villain C, Metzger M, Combe C, Fouque D, Frimat L, Jacquelinet C, *et al.* Prevalence of atheromatous and non-atheromatous cardiovascular disease by age in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2020;**35**:827–36.
- 120 Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, *et al.* Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? *Front Immunol* 2017;**8**:1960.

- 121 Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, Tisdale JF, Rodgers GP. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann Intern Med* 2007;**146**:486–92.
- 122 Lawrie D, Coetzee LM, Becker P, Mahlangu J, Stevens W, Glencross DK. Local reference ranges for full blood count and CD4 lymphocyte count testing. *S Afr Med J* 2009;**99**:243–8.
- 123 Zhu X, Li G, Li S, Gong Z, Liu J, Song S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width-to-platelet ratio predict cardiovascular events in hemodialysis patients. *Exp Ther Med* 2020;**20**:1105–14.
- 124 Chen S-C, Lee M-Y, Huang J-C, Tsai Y-C, Mai H-C, Su H-M, *et al*. Platelet to Lymphocyte Percentage Ratio Is Associated With Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity in Hemodialysis. *Medicine* 2016;**95**:e2727.
- 125 Cofer LB, Soomro QH, Xia Y, Luttrell-Williams E, Myndzar K, Charytan DM, *et al*. Platelet Activity and Cardiovascular Risk in CKD and Peripheral Artery Disease. *Kidney Int Rep* 2022;**7**:2242–50.
- 126 Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Asmus H-G, Krämer W, *et al*. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Press Res* 2004;**27**:259–66.
- 127 Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, *et al*. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;**360**:1395–407.
- 128 Lo H-Y, Lin Y-S, Lin DS-H, Lee J-K, Chen W-J. Association of Statin Therapy With Major Adverse Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With End-stage Kidney Disease and Peripheral Artery Disease Receiving Maintenance Dialysis. *JAMA Netw Open* 2022;**5**:e2229706.
- 129 Nelson AJ, Haynes K, Shambhu S, Eapen Z, Cziraky MJ, Nanna MG, *et al*. High-Intensity Statin Use Among Patients With Atherosclerosis in the U.S. *J Am Coll Cardiol* 2022;**79**:1802–13.
- 130 Hess CN, Cannon CP, Beckman JA, Goodney PP, Patel MR, Hiatt WR, *et al*. Effectiveness of Blood Lipid Management in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2021;**77**:3016–27.
- 131 Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, *et al*. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;**126**:2890–909.
- 132 Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, *et al*. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017;**69**:e71–126.
- 133 Allison MA, Hiatt WR, Hirsch AT, Coll JR, Criqui MH. A high ankle-brachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *J Am Coll Cardiol* 2008;**51**:1292–8.
- 134 Hendriks EJE, Westerink J, de Jong PA, de Borst GJ, Nathoe HM, Mali WPTM, *et al*. Association of High Ankle Brachial Index With Incident Cardiovascular Disease and Mortality in a High-Risk Population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016;**36**:412–7.
- 135 Herráiz-Adillo Á, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Martínez-Vizcaíno V,

- Pozuelo-Carrascosa DP, Notario-Pacheco B. The accuracy of an oscillometric ankle-brachial index in the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2017;**71**.: <https://doi.org/10.1111/ijcp.12994>.
- 136 Hageman D, van den Houten MML, Pesser N, Gommans LNM, Scheltinga MRM, Teijink JAW. Diagnostic accuracy of automated oscillometric determination of the ankle-brachial index in peripheral artery disease. *J Vasc Surg* 2021;**73**:652–60.

8 ANEXOS





8. ANEXOS

REPÚBLICA DE ANGOLA
MINISTÉRIO DA SAÚDE

COMITÉ DE ÉTICA

Parecer sobre o projecto de pesquisa intitulado «**O efeito combinando da razão Neutrófilos Linfócitos e Índice Tornozelo Braquial em prever desfechos Cardiovasculares entre Pacientes em Hemodiálise em Angola**», submetido a este Comité pelo Sr. Feliciano Chanana Paquissi, Licenciado em Medicina.

A leitura e análise da proposta do protocolo em epígrafe, permitiu ao Comité de Ética constatar que, o parecer é «**Positivo**» porque o seu estudo faz parte das acções de prevenção da mortalidade cardiovascular dos pacientes em hemodiálise.

Contudo, deve afirmar-se que qualquer possibilidade ou vontade de publicação de dados advindos do estudo, deve ser primeiro e solicitado ao Ministério da Saúde bem como ao Comité de Ética do mesmo.

LUANDA, AOS 10 DE ABRIL DE 2017

A COORDENADORA

DRA. JOANA FILIPA M. M. AFONSO
“BIOMÉDICA”

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O Efeito Combinado da Razão Neutrófilos Linfócitos e Índice Tornozelo-Braquial em Prever Desfechos Cardiovasculares entre Pacientes em Hemodiálise em Angola

Pesquisador: Hugo Abensur

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 65609717.6.0000.0065

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.056.292

Apresentação do Projeto:

Trata-se de 2ª relatoria, de projeto com finalidade acadêmica, doutorado, a ser realizado na Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica da FMUSP.

A coleta de dados será realizada em Angola e não haverá envio de material humano ao Brasil.

O caráter da cooperação é intelectual e não haverá suporte financeiro internacional, o que dispensa o encaminhamento à CONEP.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo da pesquisa é estudar o papel do uso da razão neutrófilos linfócitos, e do índice tornozelobraquial alterado, na predição de eventos cardiovasculares entre os pacientes em hemodiálise em Angola.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores afirmam que os procedimentos previstos no projeto não apresentam riscos à vida dos pacientes, sendo previsto desconforto na coleta de sangue para as análises laboratoriais. Entre os benefícios, o estudo tem o potencial de contribuir para o conhecimento científico sobre o assunto, e melhorar a assistência, pela capacidade de prever eventos passíveis de receberem intervenções precoces.

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

**USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP**



Continuação do Parecer: 2.056.292

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A coleta de dados incluirá um questionário básico (idade, sexo, história médica pessoal, hábitos de vida, e história familiar de doença cardiovascular), medidas de diferentes variáveis como o peso, altura, índice de massa corporal, glicemia capilar e pressão arterial. Estão previstos exames vascular e laboratorial (hemograma) para a definição da DAP. Os pesquisadores afirmam que os procedimentos serão realizados nas Unidades de Diálise e que os profissionais de saúde serão treinados. Subentende-se que não haverá envio de material humano de Luanda para o Brasil.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados, incluindo carta de anuência do responsável pelo Centro Clínico de Luanda - Angola e a aprovação pelo Comitê de ética local, de Luanda (Angola).

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto preenche requisitos para aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_876996.pdf	14/04/2017 13:52:45		Aceito
Outros	Parecer_Comite_de_etica_Angola_10_04_17.pdf	14/04/2017 13:51:10	Hugo Abensur	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Efeito_Combinado_RNL_ITB_Prever_De_Efechos_Cardiovasculares_Hemodialis_e_Angola.docx	11/03/2017 04:54:43	Hugo Abensur	Aceito
Outros	Cadastro_online.pdf	11/03/2017 04:49:02	Hugo Abensur	Aceito
Outros	termo_de_anuencia.pdf	11/03/2017 04:47:57	Hugo Abensur	Aceito
Outros	Termo_confidencialidade.pdf	11/03/2017 04:45:38	Hugo Abensur	Aceito
Outros	FICHA_NLR_ITB.pdf	11/03/2017 04:44:25	Hugo Abensur	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE_RNL_ITB.docx	11/03/2017 04:41:45	Hugo Abensur	Aceito

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 2.056.292

Justificativa de Ausência	TCLE_RNL_ITB.docx	11/03/2017 04:41:45	Hugo Abensur	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	11/03/2017 04:39:59	Hugo Abensur	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_RNL_ITB.docx	11/03/2017 04:25:08	Hugo Abensur	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	11/03/2017 04:12:51	Hugo Abensur	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 10 de Maio de 2017

Assinado por:

**Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador)**

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36

Bairro: PACAEMBU

CEP: 01.246-903

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3893-4401

E-mail: cep.fm@usp.br

Anexo 3- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO-HCFMUSP/ CLÍNICA GIRASSOL, LUANDA,
ANGOLA**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

TÍTULO DA PESQUISA - ***O Efeito Combinado da Razão
Neutrófilos Linfócitos e Índice Tornozelo Braquial em
Prever Desfechos Cardiovasculares entre Pacientes em
Hemodiálise em Angola***

PESQUISADOR PRINCIPAL - Hugo Abensur CARGO/FUNÇÃO - Nefrologista
..... CRM 45.816 DEPARTAMENTO/INSTITUTO - HC FMUSP Nefrologia

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Feliciano Chanana Paquissi Médico..... OMA
2689;

1. Convidamos o (a) Sr (a) para participar voluntariamente desta pesquisa, que visa avaliar O Efeito Combinado da Razão Neutrófilos Linfócitos e Índice Tornozelo Braquial em Prever Desfechos Cardiovasculares em Pacientes submetidos ao tratamento dialítico, nas unidades de Hemodiálise em Angola.

2. Justificativa e objetivos do estudo – A participação neste estudo permitirá que utilizemos seus dados para investigar qual o papel dos marcadores de inflamação e aterosclerose em Prever doenças Cardiovasculares (como infarto e trombose) em Pacientes em Hemodiálise; com a finalidade de contribuir no conhecimento científico sobre o assunto, e poder melhorar a assistência.

3. Procedimentos que serão realizados no estudo – será necessário passar por uma breve **entrevista** com os pesquisadores, na sua Unidade de Diálise, e responder a perguntas básicas sobre idade, história médica pessoal, incluindo doenças como infarto ou acidente cerebrovascular prévias, medicações em uso, história de tabagismo, e história familiar de doença cardiovascular. O estudo incluirá também **medição da pressão arterial nos 4 membros**, usando aparelhos de rotina; e consulta aos seus **exames de sangue** colhidos na rotina mensal, como hemograma, PCR, colesterol total, LDL, e HDL.

4. Possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa – pode ocorrer é um possível desconforto emocional ao lembrar e responder aos

questionamentos sobre a história pessoal e familiar de doenças; e desconforto da coleta de sangue.

5. Benefícios esperados para a participante – Apesar de você não ter nenhum benefício direto, esperamos que este estudo traga informações importantes no conhecimento científico sobre o valor dos marcadores de inflamação e aterosclerose em prever eventos cardiovasculares; e uma vez confirmada esta capacidade dos marcadores em prever eventos cardiovasculares, eles poderão ser usados como guias de tratamentos precoces, resultando na melhora da assistência.

6. Esclarecimento sobre o impacto de participar do estudo sobre a assistência dos participantes da pesquisa – A participação do estudo não causará nenhum prejuízo à minha saúde ou bem estar físico, social, psicológico, emocional, espiritual e cultural. E a minha desistência não interferirá na assistência médica que recebo da Unidade de Diálise.

7. Garantias de plena liberdade em participar, recusar-se, retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, e de sigilo e privacidade – É garantida a liberdade de deixar de participar do estudo, de retirar o consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Unidade. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação do paciente, ou qualquer outro dado que se julgue sigiloso.

8. Garantia de que a participante receberá uma via do termo de consentimento – O termo de consentimento será feito em duas vias, o pesquisador e o participante devem rubricar todas as vias, sendo que uma via permanecerá com a participante e a outra com o pesquisador.

9. Explicitação das garantias de ressarcimento por despesas decorrentes da pesquisa e explicitação da garantia de indemnização por eventuais danos decorrentes da pesquisa – Não há despesas pessoais para a participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Não é esperado nenhum dano que necessite de indemnização.

10. É compromisso do pesquisador utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa; e toda nova pesquisa só será realizada com aprovação do sistema CEP-CONEP.

11. Disponibilidade dos profissionais responsáveis pela pesquisa: Em qualquer etapa do estudo, o participante terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. Os investigadores são o Dr Feliciano Chanana Paquissi, Rua Comandante Gika 225, Departamento de Medicina, Clínica Girassol, Luanda, Angola Tel + 244924154254 email: fepaquissi@gmail.com e o Dr Hugo

Abensur, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255 - 5º andar - setor de Diálise Telefone(s) 55 11- 2661-7167. email: sabensur@usp.br. Dúvida ou alguma consideração sobre a ética da pesquisa, podem ser tiradas entrando em contato com o Comitê De Ética Em Pesquisa Da Faculdade De Medicina Da Universidade De São Paulo Av. Dr. Arnaldo, 251 - 21º andar - sala 36 Cerqueira César - São Paulo - SP CEP: 01246-000 Fone/Fax: 55+11+3893-4401/4407 E-mail: cep.fm@usp.br; ou ainda o Comitê de Ética em Pesquisa da Direccção Nacional de Saúde Pública de Angola; Rua 1º Congresso do MPLA, Caixa Postal 1228 C / Luanda-Angola. Tel:(244) 222-338596 ou 222-335936.

Fui suficientemente informado (a) a respeito do estudo “O Efeito Combinado da Razão Neutrófilos Linfócitos e Índice Tornozelo Braquial em Prever Desfechos Cardiovasculares entre Pacientes em Hemodiálise em Angola”. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Dr Feliciano Chanana Paquissi) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo um via de igual teor (conteúdo) e forma, rubricada pelo pesquisador.

Data ____/____/____

Assinatura do participante da pesquisa
e/ou responsável Legal

Data ____/____/____

Assinatura do Pesquisador Responsável
pela obtenção do consentimento

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PARTICIPANTE:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO: BAIRRO:
..... CIDADE

TELEFONE:

2. NOME DO RESPONSÁVEL LEGAL:

GRAU DE PARENTESCO

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO: BAIRRO:
..... CIDADE

TELEFONE:



FICHA DE DADOS

O Efeito Combinado da Razão Neutrófilos Linfócitos e Índice Tornozelo Braquial em Prever Desfechos Cardiovasculares entre Pacientes em Hemodiálise em Angola

1. IDENTIFICAÇÃO: FICHA NÚMERO: _____

Nome _____

Sexo: _____

Data de Nasc ___/___/____. Idade _____

Tempo de Início de HD _____ meses/anos

2. CAUSA DA PERDA DO RIM há quanto
tempo meses/anos

- a) HAS _____ meses/anos
- b) DM _____ meses/anos
- c) GNC _____ meses/anos
- d) PNC _____ meses/anos
- e) LITÍASE _____ meses/anos
- f) Tabagismo _____ meses/anos
- g) OUTRAS _____ meses/anos

3. COMORBIDADES: Diagnóstico há
quanto tempo meses/anos

- HAS _____ anos
- DM _____ anos
- DLP _____ anos
- IC FE ___% ___ anos
- Hepatopatia _____ anos
- Neoplasias _____ anos

4. REMÉDIOS EM USO :

- a) _____
- b) _____
- c) _____
- d) _____
- e) _____
- f) _____

5. PESO : _____ ALTURA: _____

6. PRESSÃO ARTERIAL MEMBROS SUPERIORES

Esquerdo: _____/_____

Direito: _____/_____

7. PRESSÃO ARTERIAL MEMBROS INFERIORES

Esquerdo: _____/_____

Direito : _____/_____

ITB: Esquerdo _____

ITB: Direito _____

- a) ITB: Maior pressão do tornozelo (pedioso ou tibial posterior) direito e esquerdo/menor pressão dos membros superiores(braquial)
- b) Normal: 0,9-1,3. Anormal: menor que 0,9 ou maior que 1,3 =DAP

8. MARCADORES INFLAMATÓRIOS

PCR: : _____
 Total de neutrófilos: _____
 Total de linfócitos: _____
 Razão (RNL): _____

QUARTIL RNL

a) _____
 b) _____
 c) _____
 d) _____

9. PERFIL LIPÍDICO E METABÓLICO

a) CT _____
 b) LDL _____
 c) HDL _____
 d) ALBUMINA _____

EXCLUÍDOS NO COMEÇO

() Amputação de membro _____
 () FAV bilateral _____
 () Uso de Corticóide _____
 () Infecção aguda corrente/recente _____
 () Doença inflamatória em atividade _____
 () HIV _____

PERDA DE SEGUIMENTO (E MOTIVOS)

() _____
 () _____
 () _____
 () _____
 () _____
 () _____

MÊS 0 (Baseline): Todos os procedimentos acima

MÊS 6: : Evento e Data

() Óbito por qualquer causa ___/___/_____
 () Hospitalização ___/___/_____
 () Óbito por IAM ___/___/_____
 () Infarto do miocárdio não-fatal, ___/___/_____
 () Angina instável ___/___/_____
 () Óbito por AVC ___/___/_____
 () AVC não-fatal, ___/___/_____

MÊS 12: Evento e Data

() Óbito por qualquer causa ___/___/_____
 () Hospitalização ___/___/_____
 () Óbito por IAM ___/___/_____
 () Infarto do miocárdio não-fatal, ___/___/_____
 () Angina instável ___/___/_____
 () Óbito por AVC ___/___/_____
 () AVC não-fatal, ___/___/_____

MÊS 24: Evento e Data

- () Óbito por qualquer causa ___/___/_____
- () Hospitalização ___/___/_____
- () Óbito por IAM ___/___/_____
- () Infarto do miocárdio não-fatal, ___/___/_____
- () Angina instável ___/___/_____
- () Óbito por AVC ___/___/_____
- () AVC não-fatal, ___/___/_____

MÊS 36: Evento e Data

- () Óbito por qualquer causa ____/____/_____
- () Hospitalização ____/____/_____
- () Óbito por IAM ____/____/_____
- () Infarto do miocárdio não-fatal, ___/___/_____
- () Angina instável ____/____/_____
- () Óbito por AVC ____/____/_____
- () AVC não-fatal, ____/____/____