



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Associação entre doença arterial coronária e doença arterial periférica

Francisco Queirós Simões Santos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Dr. Manuel de Carvalho Rodrigues

Covilhã, Maio de 2015

“Dream as if you'll live forever. Live as if you'll die today”

James Dean

Dedicatória

Ao meu avô.

Agradecimentos

Aos meus pais pelo que me ensinaram a ser como pessoa, pelos valores que me inculcaram, por não deixarem de acreditar e por me motivarem a ser sempre melhor.

À minha avó Carmina por estar presente na minha vida desde o primeiro dia.

À minha irmã, minha confidente, com quem eu sei que posso contar para qualquer coisa em qualquer altura. Obrigado por seres quem és.

Aos meus amigos de longa data, por mais distantes que estejam nunca deixaram de ser uma parte essencial da minha vida, uma fonte de inspiração, um porto seguro com que posso contar nos bons e maus momentos. É para a vida.

A todas as novas amizades que tive o prazer de fazer na Covilhã ao longo destes 6 anos, em especial àqueles com quem partilhei os melhores anos da minha vida. Não esquecerei.

Ao meu orientador, Dr. Manuel de Carvalho Rodrigues, por ser um exemplo a seguir como pessoa e como profissional, por toda a disponibilidade e paciência que teve ao longo da elaboração deste trabalho.

À Faculdade de Ciências da Saúde e seus colaboradores pela formação académica.

Ao Clube de Rugby da UBI.

À Tuna-MU's por todas as amizades e bons momentos que me proporcionou.

Resumo

Introdução: As doenças cardiovasculares são atualmente um dos maiores problemas de saúde pública, a doença coronária isquêmica encontra-se no topo da lista em termos de mortalidade em todo o mundo. A doença arterial periférica é uma patologia muitas vezes não diagnosticada e negligenciada pela pessoa por não apresentar sintomas, um diagnóstico precoce é essencial para o desenvolvimento de estratégias de controlo e prevenção, principalmente quando falamos de uma população com antecedentes de doença aterosclerótica.

Objetivos: Esta dissertação visa analisar artigos e/ou trabalhos publicados relativos à doença arterial periférica e sua relação com patologia coronária; pesquisar e enumerar os fatores de risco envolvidos nas duas patologias e a sua correlação; confirmar a correlação entre antecedentes de doença coronária e doença arterial periférica de forma a alertar para o seu rastreio e deteção numa fase precoce.

Metodologia: Recolha e revisão de literatura científica relativa ao tema, artigos de investigação, artigos de revisão e meta-análises identificados na “PubMed” e outras plataformas de pesquisa usando os termos: “*peripheral arterial disease*”; “*asymptomatic peripheral artery disease*”; “*coronary arterial disease*”; “*myocardial infarction*”; “*atherosclerosis*”.

Resultados: Da análise dos sete estudos que incidem sobre a prevalência de doença arterial periférica em indivíduos com doença arterial coronária já documentada, um total de 3925 pacientes foram identificados, obtiveram-se prevalências de doença arterial periférica entre 12% e 54.8%. Também se constatou que a idade avançada e o tabagismo são fatores de risco significantes para o desenvolvimento de doença arterial periférica nesta população de risco.

Discussão/Conclusão: As conclusões são transversais aos vários estudos analisados, a prevalência de doença arterial periférica numa população com antecedentes de doença arterial coronária é mais elevada em comparação à população geral, idade avançada e o consumo de tabaco demonstraram ser os fatores de risco mais significativos e prevalentes para o aparecimento e desenvolvimento de doença arterial periférica. Devido ao seu desenvolvimento insidioso, é de extrema importância um rastreio oportuno para doença arterial periférica com Índice Tornozelo-Braço na população com doença arterial coronária, um diagnóstico precoce permite um maior controlo da doença e permite evitar as suas complicações mais graves.

Palavras-chave

Doença arterial coronária; aterosclerose; doença arterial periférica; EAM

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases are currently one of the major public health problems; ischemic heart disease is at the top of the list in terms of mortality worldwide. Peripheral arterial disease is often undiagnosed and neglected by the person for being asymptomatic, early diagnosis is essential for the development of control strategies and prevention especially when we talk about a population with atherosclerotic disease background.

Objectives: This thesis aims to analyze articles and / or published work on peripheral arterial disease and its relationship with coronary pathology; list the risk factors involved in the two diseases and their correlation; confirm the relationship between coronary arterial disease and a peripheral arterial disease in order to warn their screening and detection at an early stage.

Methods: Scientific literature review on the topic, research articles, review articles and meta-analyses identified in the "PubMed" and other research platforms using the terms "peripheral arterial disease"; " asymptomatic peripheral arterial disease "; "coronary arterial disease"; "myocardial infarction"; "Atherosclerosis".

Results: From the analysis of the seven studies that focus on the prevalence of peripheral arterial disease in individuals with coronary arterial disease, a total of 3925 patients were involved, we obtained a prevalence of peripheral arterial disease from 12% to 54.8%. It was also found that older age and smoking are significant and independent risk factors for the development of peripheral arterial disease in this kind of population.

Discussion/Conclusions: The conclusions are transverse to the various studies, the prevalence of peripheral arterial disease in a population with coronary arterial disease is higher in comparison to the general population, older age and smoking have proven to be the most significant and prevalent risk factors for the appearance and developing of peripheral arterial disease. Because of its insidious development, is extremely important timely screening for peripheral arterial disease with ankle-brachial index in the population with coronary artery disease, early diagnosis allows for greater control of the disease and avoids its major complications.

Keywords

Coronary arterial disease; atherosclerosis; peripheral arterial disease; MI

Índice

Dedicatória	iii.
Agradecimentos	iv.
Resumo	v.
Abstract	vii.
Índice	viii.
Lista de tabelas	ix.
Lista de acrónimos	x.
I. Introdução	1.
II. Materiais e Métodos	6.
III. Resultados	7.
IV. Discussão	10.
V. Conclusão	14.
VI. Referencias Bibliográficas	15.

Lista de Tabelas

Tabela 1. Causas não ateroscleróticas de doença arterial periférica

Tabela 2. Classificação de Fontaine

Tabela 3. Classificação de Rutherford

Tabela 4. Características das populações dos estudos analisados

Lista de Acrónimos

DCV	Doenças Cardiovasculares
DAC	Doença Arterial Coronária
EAM	Enfarte Agudo Miocárdio
DAP	Doença Arterial Periférica
CI	Claudicação Intermitente
HTA	Hipertensão Arterial
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DALY	<i>Disability Adjusted Life Years</i>
ITB	Índice Tornozelo-Braço
UE	União Europeia
UMA	Unidade maços ano
IL-1	Interleucina 1

I. Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte na Europa, o que representa mais de 4 milhões de mortes, 47% de todas as causas de morte. A doença arterial coronária (DAC) e o acidente vascular cerebral (AVC) as principais formas de apresentação da patologia cardiovascular. Se tivermos só em conta os países da União Europeia (UE) as DCV são responsáveis por 40% do total de mortes, sendo a DAC a causa de mais de um terço das mortes. A DCV não contribuem só para as taxas de mortalidade, na Europa Ocidental 17 % do número de anos de vida perdidos por morbilidade, *Disability Adjusted Life Years (DALY)*, são devidos a DCV, este valor é apenas batido pelos distúrbios neuropsicólogos.

As DCV têm um elevado impacto socioeconómico, o que se reflete nos custos para os sistemas de saúde, ao nível da produtividade e cuidados de saúde prestados. Estima-se que as DCV custem à economia da UE cerca de 196 mil milhões de euros, sendo 54% atribuídos a custos diretos e 46% a custos indiretos (1).

A doença arterial periférica (DAP), juntamente com a DAC e o AVC, faz parte das principais manifestações de DCV, mas ao contrário da DAC e do AVC, a DAP é muitas vezes menosprezada por não se manifestar na forma de um evento agudo, como é o exemplo do enfarte agudo miocárdio (EAM) (2). Estima-se que o número de indivíduos com DAP no mundo inteiro seja cerca de 202 milhões (3). A DAP consiste num distúrbio clínico insidioso no qual existe uma obstrução ou estenose em alguma artéria dos membros (4).

Atualmente pensa-se que a prevalência de DAP na população geral esteja entre os 3% e os 10% nos indivíduos com idades inferiores a 70 e 15-20% com idades superiores a 70 anos. Destes apenas 40% apresentam sintomas, sendo que claudicação intermitente (CI) apenas esteja presente em 10% destes indivíduos (5). A prevalência de DAP parece ser inferior no sexo feminino mas os resultados existentes não são conclusivos. A prevalência de DAP é maior em indivíduos com mais de 60 anos e parece ser superior na população afro-americana e hispânica (6)(7).

Em Portugal, um estudo realizado por *Menezes et al.* estimou que a presença de DAP na população de Portugal Continental com mais de 50 anos se deverá situar entre os 5,3% e os 6,5% (8).

A DAP resulta de qualquer condição em que ocorra um estreitamento ou uma oclusão do leito arterial periférico, sendo mais frequente, o envolvimento dos membros inferiores. A aterosclerose é considerada a causa mais importante de DAP (cerca de 90 %) (5)(4). A tabela 1 mostra resumidamente outras causas de DAP que não a aterosclerose (5).

Tabela 1. Outras causas de DAP
Embolo periférico
Tromboembolismo
Arterite (doença de Takayasu, doença de Buerger, células gigantes, poliarterite nodosa)
Displasia fibromuscular
Trauma
Coartação da aorta
Síndrome artéria ilíaca
Tumor vascular primário
<i>“Pseudoxanthoma elasticum”</i>
Quisto adventício da artéria poplítea *
Aprisionamento poplíteo *
Persistência da artéria isquiática *

*, em indivíduos jovens

A aterosclerose resulta de um processo de evolução lenta de aterogénese, começa ainda na adolescência, e consiste na disfunção do endotélio vascular que leva à formação de “estrias gordurosas” e culmina com a formação de uma placa de ateroma. Os locais mais propícios à formação destas lesões são as zonas de bifurcação no leito arterial devido às perturbações de fluxo sanguíneo aí presentes. O surgimento da “estria gordurosa” representa o primeiro passo para a doença aterosclerótica, a formação das “estrias gordurosas”, uma lesão inflamatória da camada íntima da parede vascular, segue quatro passos cruciais: aprisionamento de LDL-C na íntima com modificação oxidativa; ativação de células endoteliais; ativação de leucócitos; formação de células espumosas repletas de lípidos a partir de fagócitos mononucleares. Esta lesão inicial progride para a formação de um ateroma, uma placa de tecido fibroproliferativo com um núcleo necrótico rico em lípidos, resultante do recrutamento de várias citocinas e fatores de crescimento como interleucina 1 (IL-1) e TNF alfa e da morte de células espumosas. Existe um recrutamento de células musculares que levam a deposição de matriz extracelular que forma uma capa e dá volume a esta lesão. A presença de macrófagos e linfócitos T na periferia da placa levam a degradação e possível rutura da capa que cobre a lesão, esta rutura expõe fibras de colagénio e lípidos à corrente sanguínea o que leva à adesão de plaquetas e formação de coágulos podendo originar o fenómeno de “aterotrombose” (9).

Com a evolução das lesões ateroscleróticas micro vasos podem se formar em conexão com a *vasa vasorum* das artérias, por um lado estes micro vasos contribuem para o aumento do recrutamento de leucócitos como por outro podem construir foco de hemorragia e trombose *in situ*. Estas placas também podem acumular cálcio.

A aterosclerose pode ter manifestações clínicas crônicas como é o caso dos pacientes que apresentam angina estável ou claudicação intermitente previsível, ou agudas demonstradas por um evento súbito como EAM ou AVC (9).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose podem ser categorizados como não modificáveis: raça, sexo, idade; outros modificáveis ou associados aos estilos de vida como: tabagismo, obesidade, sedentarismo, diabetes, hipertensão arterial (HTA), dislipidemia (altos níveis de colesterol total e LDL, baixos níveis de HDL; outros são considerados como emergentes ou não tradicionais por apresentarem ainda alguma controvérsia: níveis altos de homocisteína e lipoproteína (a); fatores pró-inflamatórios e pró-trombóticos. A herança familiar parece ter um peso significativo para o desenvolvimento de aterosclerose, mas ainda não se conseguiu encontrar um gene responsável (5)(9)(10).

Os fatores de risco para DAP são relativamente os mesmos que os da aterosclerose já referidos anteriormente como a idade, sexo, dislipidemia, hipertensão, tabagismo e a diabetes. Todos parecem desempenhar um papel na progressão da doença, mas alguns parecem ter um peso maior na DAP em relação aos outros, como é o caso da idade avançada, diabetes e do tabagismo (4)(10).

Diabéticos têm o dobro do risco de desenvolver CI comparado com não diabéticos; gangrena e amputação de membros são dez vezes mais frequentes em diabéticos com DAP do que não diabéticos. Como os diabéticos, os fumadores ou ex-fumadores têm um risco elevado de desenvolver gangrena nos membros, no “Farmingham heart study”, 78 % dos casos de CI eram em fumadores; o risco de desenvolver DAP é duas a sete vezes maior em fumadores e está diretamente relacionado com o número de cigarros fumados diariamente. E como a diabetes, o tabagismo, aumenta o risco de amputação do membro (11)(12)(13).

Em relação à hipertensão e dislipidemia os resultados não são conclusivos quanto à influência direta no desenvolvimento de CI e de DAP quando comparados com a sua contribuição para a formação de aterosclerose. Contudo, um estudo de *Hooi et al.* afirmou que a hipertensão combinada com idade avançada, tabagismo, diabetes era fator de risco para o desenvolvimento de CI e DAP (6)(9)(14). Como mencionado anteriormente, atualmente apesar da controvérsia, pensa-se que níveis elevados de homocisteína e fibrinogênio estejam relacionados com desenvolvimento de DAP talvez por aumento da viscosidade do sangue, já outros fatores hemostáticos como fator de von Willebrand ou o fator VII não aparentam estar relacionados com DAP (6)(15).

Como já mencionado anteriormente, a principal manifestação clínica da DAP é a CI, definida como dor ou fraqueza nos membros exacerbada pelo esforço e aliviada com o repouso. Os membros inferiores são os mais afetados pela DAP, sendo a artérias femoral e a politeia as

mais acometidas, portanto a dor é geralmente sentida na região gemelar. Os sintomas são precipitados quando existe uma falha na irrigação dos tecidos de forma a corresponder com as necessidades metabólicas, exteriorizado por dor e fraqueza no membro. Se a isquemia agravar pode resultar em perda tecidual, dessensibilização, ulceração e gangrena. A região gemelar, tornozelo e o calcanhar são as mais frequentemente afetadas pelas ulcerações (16).

Clinicamente a DAP pode ser dividida em quatro estádios segundo os critérios de Fontaine (Tabela 2) ou sete se considerarmos a classificação de Rutherford (Tabela 3) de acordo com a apresentação clínica do paciente (6).

Tabela 2 - Classificação de Fontaine	
Categoria	Apresentação clínica do doente
I	Assintomático
II	Claudicação intermitente com exercício
III	Dor de origem isquémica em repouso
IV	Ulceração e gangrena

Tabela 3 - Classificação de Rutherford	
Categoria	Apresentação clínica do doente
0	Assintomático
1	Claudicação intermitente leve
2	Claudicação intermitente moderada
3	Claudicação intermitente severa
4	Dor em repouso
5	Perda leve de tecido
6	Perda grave de tecido

Por ter uma evolução insidiosa a sua apresentação clínica é assintomática e o seu diagnóstico é muitas vezes negligenciado. Um diagnóstico precoce é de extrema importância de forma a evitar as complicações tardias da DAP que podem ir de atrofia muscular, ulceração, gangrena, podendo culminar na amputação do membro. Por ser uma doença do leito vascular, existe um risco de pessoas com doença vascular coronária ou cerebral desenvolverem DAP concomitantemente. Com a realização desta dissertação procuro saber então qual a prevalência e fatores de risco associados à DAP em doentes com doença arterial coronária já

diagnosticada a fim de averiguar a relevância de num rastreio oportunista neste grupo de pacientes.

II. Materiais e Métodos

Para a realização deste trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica com pesquisa através do motor de busca da PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) com os termos “*peripheral arterial disease*”; “*asymptomatic peripheral arterial disease*”; *intermittent claudication*”; “*coronary arterial disease*”; “*myocardial infarction*”.

As publicações foram selecionadas de acordo com a relevância do seu conteúdo, tendo no final obtido uma amostra final de 32 artigos.

Foi feita restrição de idioma para a língua inglesa e portuguesa. Não houve restrição de datas das publicações, tendo sido dada preferência aos artigos mais recentes.

A pesquisa foi completada com consulta de documentos de entidades científicas, como por exemplo da American Heart Association (<http://www.heart.org>), “The Framingham Heart Study”, European Society of Cardiology, e da OMS (<http://www.who.int>). E também por consulta em livros científicos como Harrison: Principles of Internal Medicine 18th edition, com especial foco nos capítulos com as temáticas abrangidas por este trabalho.

III. Resultados

Tendo a aterosclerose como etiopatogenia comum é expectável que ambas as patologias tenham uma elevada associação. No decorrer da pesquisa bibliográfica um considerável número de artigos foram examinados, contudo poucos foram os que estabeleceram a associação de DAP em pacientes com patologia arterial coronária de base. Foram portanto selecionados apenas 7 artigos, sendo identificados um total de 3925 indivíduos com doença coronária documentada. De seguida apresentarei um breve resumo de cada um destes estudos assim como os resultados revelantes retirados de cada um.

No estudo apresentado por *Dieter et al.*, considerou-se uma população de 100 pacientes hospitalizados com DAC, a estes pacientes foram colhidos dados referentes a fatores de risco cardiovasculares, bem como uma avaliação para a existência de PAD usando Índice Tornozelo-Braço como exame diagnóstico, 40 (40%) pacientes apresentavam um ITB anormal (< 0.9), destes, 21 (52.5%) tinha conhecimento da sua condição. Em relação à análise dos diferentes fatores de risco para doença aterosclerótica, foi feita a comparação entre o grupo com DAP e outro sem DAP, foi demonstrado que um indivíduo com DAP tem idade mais avançada (70.1 anos vs 62.6 anos), um aumento de 10 anos resulta num risco 1.72 (CI = 0.690 - 1.92) vezes maior de desenvolver DAP; o valor unidade maços ano (UMA) mostrou ser significativamente maior nos indivíduos com PAD (42.5 UMA vs 21.4 UMA), 10 anos de hábitos tabágicos multiplicam o risco de desenvolver DAP em 1.38 (CI = 0.787 - 1.40); diabetes estão presentes em 42.5% dos doentes com DAP contra os 18.3% nos doentes sem DAP ($P = 0.012$). Apesar de não ser considerado significativo, observou-se também que indivíduos com PAD e CAD concomitante têm mais tendência a ter dislipidemia ou a receber tratamento para dislipidemia do que aqueles sem PAD (92.5% vs 76.7%, $p=0.055$); assim como a presença de hipertensão ou tratamento para a mesma, onde mais uma vez a percentagem é maior no grupo PAD e CAD (85.0% vs 61.7%, $P = 0.013$) (17).

Falcão et al., conduziram um estudo numa população mais específica, considerou apenas indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos com patologia coronária isquémica (foram excluídos pacientes com EAM com supra ST), para o diagnóstico de PAD foi considerada a medicação do ITB ≤ 0.9 como anormal. De uma amostra total de 204 indivíduos, com idade média de 72.5 anos, foi encontrado um ITB anormal em 93 (45.6%) indivíduos. Através de uma avaliação por angiografia convencional dos 204 pacientes inicialmente selecionados, 144 apresentavam doença coronária obstrutiva clara (obstrução $\geq 50\%$ em pelo menos um dos vasos), e destes, 79 (54.8%) tinham um ITB anormal. Este estudo demonstrou que a presença de DAP esta fortemente associado a doença coronária de múltiplos vasos em doentes com DAC (OR =2.63; CI = 1.48 - 4.67; $P = 0.001$) (18).

Saranghi et al., no seu estudo selecionaram uma população com idade superior a 45 anos e com um ou mais fatores de risco cardiovasculares, a confirmação de doença arterial coronária foi feita através de angiografia e o diagnóstico de PAD foi atribuído a quem tivesse um ITB <0.9 . De uma população inicial de 182 indivíduos em 45 foi confirmada DAC, desses, 15 (33.3%) apresentavam um ITB anormal. Apenas 21.9% apresentavam sintomatologia concordante com CI. Considerando a amostra total, este estudo confirma a existência de DAP em 18% dos indivíduos. A diabetes (93,8% vs 75,3%, $P = 0.021$), tabagismo (35.6% vs 16%, $P = 0.001$) provaram ter significância como fatores de risco para desenvolvimento de DAP nesta população. A presença de hipertensão não foi considerada estatisticamente significativa para desenvolvimento de PAD ($P = 0.676$) (19).

Lee et al., usaram uma amostra de 2543 indivíduos sem queixas de CI com suspeita de DAC, depois da realização de angiografia diagnóstica 2424 indivíduos foram classificados com tendo DAC, estes indivíduos foram seguidos por um período médio de 986 dias. A média de idades da população com CAD é de 62.9 anos sendo 73.4% do sexo masculino. Neste estudo foi considerado um ITB ≤ 0.9 e ≥ 1.4 como anormal. Da amostra com CAD, 14.4% tinha um ITB ≤ 0.9 (1.5% tinham ITB ≥ 1.4) em comparação com os 4.2% dos 119 indivíduos sem DAC. Este estudo associa a existência de CAD e PAD a um mau prognóstico e a um risco aumentado de morte devido a qualquer causa a 3 anos, (10.5% vs. 1.8%, $P < 0.001$). Em relação aos fatores de risco, idade, tabagismo, sexo masculino, hipertensão e insuficiência renal mostraram ter significância para o desenvolvimento de DAP nesta população (20).

Vakili et al., considerou uma população de 400 indivíduos com DAC já documentada sem sintomas de DAP admitidos para realização de angiografia coronária, idade média da população era 59.7 ± 11.3 anos e 60% eram do sexo masculino. A existência de DAP foi avaliada por ITB, tendo sido observado um valor anormal em 12% dos indivíduos. Os pacientes com PAD tinham média de idade superior (67.56 ± 11.37 anos vs. 58.65 ± 10.88 anos, $P < 0.001$); maior tendência para ter também diabetes (52.1% vs 26.6% $P < 0.001$; OR = 3.5) e hipertensão (68.7% vs. 49.1%, $P < 0.02$; OR = 2.3). Outro resultado interessante é o facto de na população com DAP a angiografia mostrar doença de três vasos em 81.3 %, enquanto na população sem DAP, o mesmo apenas se verificava em 29.3% ($P < 0.001$; OR = 10.4), o que mais uma vez demonstra que a presença de DAP esta associada a doença coronária mais grave (21).

Leong et al., selecionaram 102 pacientes com história de DAC, os quais foram questionados sobre hábitos de vida e fatores de risco cardiovasculares, bem como avaliou a presença de DAP nesta população por ITB. Nesta amostra 85.3% dos indivíduos eram do sexo masculino e a idade média era de 59.5 anos. Desta população 21.6% dos indivíduos tinha ITB anormal (≤ 0.9) e 68% destes não apresentavam sintomatologia de DAP, a CI estava presente apenas em 12% dos indivíduos com DAP. A presença de DAP foi maior na população masculina (25.3% vs 20%), e também se constatou que a idade superior a 60 anos ($P = 0.03$) e o tabagismo estavam

significativamente relacionados com DAP ($P = 0.03$) e eram preditores independentes para a ocorrência de DAP na população com DAC, (OR = 3.09; CI = 1.16 - 8.19; $P = 0.023$ para a idade e OR = 3.41; CI = 1.21 - 9.8; $P = 0.023$ para tabagismo) (22).

Bouisset et al., consideraram uma população de 791 indivíduos do sexo masculino com idades entre os 45 e os 74 anos com história de DAC, foram recolhidos dados referentes a fatores de risco cardiovasculares e hábitos de vida, foi feito um seguimento médio destes indivíduos por 7.2 anos. Alguns foram excluídos ficando uma amostra final de 710 indivíduos com idade média de 60.9 anos. Em 37.2% foi encontrado anormalidade no ITB ($ITB \leq 0.9$ ou > 1.4), destes 68.7% não apresentavam sintomas de DAP. Durante o *follow up* destes indivíduos a taxa de sobrevivência de indivíduos sem DAP foi maior do que a dos indivíduos com DAP, 87.4% contra 78.5% (em assintomáticos) e 70.1% (em sintomáticos), foi associado um risco de eventos adversos de 1.65 (CI = 1.11 - 2.44) na população assintomática e 2.11 (CI = 1.28 - 3.47) na população sintomática (23).

A tabela 4 mostra um resumo das características das populações incluídas bem como a prevalência de DAP e DAP assintomática (17-23).

Tabela 4 - Características das populações analisadas				
Autor (ano)	País	Idade média população com DAC em anos	População com DAC (% homens)	Prevalência de DAP (assintomática)
<i>Dieter et al.</i> (2003)	EUA	-	100 (66%)	40% (47.5%)
<i>Falcão et al.</i> (2013)	Brasil	-	144 (-)	54.8% (-)
<i>Sarangî et al.</i> (2012)	Índia	-	45 (-)	33% (78.1%)
<i>Lee et al.</i> (2013)	Coreia do Sul	62.9±9.1	2424 (73.4%)	14.4% (-)
<i>Vakili et al.</i> (2012)	Irão	59.7±11.3	400(60%)	12% (100%)
<i>Leong et al.</i> (2012)	Malásia	59.5	102(85.3%)	24.5% (68%)
<i>Bouisset et al.</i> (2012)	França	60.9	710(100%)	37.2% (68.7%)

CAD, doença arterial coronária; PAD, doença arterial periférica; -,sem dados

IV. Discussão

Com base na análise sistemática dos estudos que focavam a relação entre DAP e patologia coronária, que envolveram um total de 3925 indivíduos, podemos afirmar que a prevalência de DAP nesta população é de 12-54.8% em comparação com o valor da prevalência na população geral de 3-10% (5). Dos indivíduos com DAP comprovada por ITB anormal 47.5-100% não apresentam sintomas, o que mais uma vez demonstra a evolução insidiosa da doença e seu consequente subdiagnóstico (15-21).

A existência de algumas limitações pode explicar em parte a amplitude de resultados entre os vários estudos. Desde diferenças na população em estudo: etnia, cultura, estilos de vida, como diferenças no tamanho de amostra, podendo esta não ser representativa da população geral, distintas metodologias, critérios de inclusão e pequenas diferenças no desenho dos próprios estudos.

O estudo de *Falcão et al.*, (18) apresenta-se com a maior percentagem de associação entre ambas as patologias, resultado explicado talvez pela inclusão no estudo de indivíduos com mais de 65 anos, sabemos que idade é fator de risco que influencia fortemente o desenvolvimento de DAP (10-12). O facto de não haver *follow up* destes indivíduos não nos ajuda a tirar conclusões a cerca das taxas de sobrevivência.

Bouisset et al., (21) incluíram apenas indivíduos do sexo masculino no seu estudo o que podia ter influenciado os resultados, mas o fator sexo ainda é considerado controverso no que toca à DAP. Durante a análise destes estudos o género apenas foi considerado como fator significativo para o desenvolvimento de DAP no estudo conduzido por *Lee et al.* (18).

Os resultados encontrados por *Vakili et al.*, (19) demonstram uma baixa prevalência de DAP em relação aos outros estudos (12%), facto justificável talvez por considerar uma população com DAP 100% assintomática para além de diferenças significativas no que diz respeito às comorbilidades e carga tabágica em relação às restantes populações (17-23).

Em relação aos fatores de risco para o desenvolvimento de DAP na população com DAC, e tendo em conta os estudos analisados, os principais fatores de risco para o desenvolvimento de DAP num paciente com DAC são idade, hábitos tabágicos, história de diabetes, hipertensão e dislipidemia (17-23). Estes resultados não são transversais a todos os estudos, e nem todos são considerados significantes, variando de amostra em amostra e metodologia de cada estudo. Vou analisar de forma integrada a relação de cada fator de risco para o desenvolvimento de DAP em cada estudo e sua relevância.

A idade avançada está bastante documentada como sendo um fator de risco independente para a DAP (16)(6), em todos os estudos analisados a idade da população com DAP mostrou ser superior à população sem DAP, em todos os ensaios ficou provado ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de DAP (17-23).

A prevalência de DAP aparenta não ter correlação direta com o sexo, apesar de em idades mais novas a prevalência em homens ser ligeiramente maior, o estudo de *Newman et al.* estabeleceu uma prevalência de 13.8% em homens e em mulheres de 11.4%, esta predominância no sexo masculino vai se perdendo à medida que se aumenta a idade, principalmente depois dos 70 anos (24)(25). Analisando os resultados dos estudos, o sexo masculino apenas se apresenta como fator de risco expressivo no ensaio de *Lee et al.*, (18), em todos os outros o impacto do sexo no desenvolvimento de DAP não foi considerado significativo (17-23).

O estado hipertensivo parece estar relacionado com a DAP, mas não se encontra clara a sua contribuição para o desenvolvimento de DAP (6)(26). Os resultados obtidos da análise dos estudos demonstram o mesmo, a hipertensão só mostrou ter uma associação mais forte nos estudos de *Dieter et al.*, *Lee et al.* e *Vakili et al.* (17-23).

A relação direta entre a DAP e a dislipidemia ainda não foi inteiramente comprovada, foi reportado uma associação significativa entre os níveis elevados de colesterol não HDL e a doença arterial, bem como uma correlação inversa entre os níveis de colesterol HDL e a DAP (6)(12). Além disso a terapia antidislipidêmica mostrou reduzir a mortalidade e morbidade cardiovascular em pacientes com doença arterial (27). Nos estudos analisados a dislipidemia só é associada à DAP significativamente no ensaio conduzido por *Dieter et al.*, embora a incidência de dislipidemia na população com ITB anormal ser superior em todos os ensaios (17-23).

A relação entre DAP e a diabetes está bem documentada, diabéticos têm o dobro do risco de desenvolver DAP sintomática comparado com não diabéticos e o prognóstico da doença é pior entre estes indivíduos, a CI é 3.4 vezes mais frequente entre homens com diabetes e 5.7 vezes mais frequente em mulheres com diabetes e complicações como gangrena e amputação são mais significativas entre diabético, a presença de diabetes parece influenciar significativamente a história natural da doença (10)(12)(17)(25)(28). Os achados na análise dos artigos apenas permitem afirmar que o número de indivíduos com diabetes é sempre superior dentro da população com DAP, a diabetes foi considerada preditor de DAP apenas nos estudos conduzidos por *Dieter et al.* e *Vakili et al.* (17-23).

Sabemos que a gravidade da DAP está diretamente relacionada com o número de cigarros fumados, o tabagismo ativo pode acelerar o processo de desenvolvimento de DAP permitindo o diagnóstico 10 anos mais cedo que num indivíduo não fumador (17). O tabagismo aumenta em sete vezes o risco de desenvolver DAP (29). Sabemos que o tabaco é um agente que contribui para o desenvolvimento da doença além de ser um fator crucial para o desenvolvimento de CI (25)(29). No conjunto dos estudos analisados apenas o de *Vakili et al.* não encontrou relação significativa entre DAP e o tabagismo.

A correlação positiva entre DAC e DAP é transversal aos vários estudos, e por isso é sugerido na totalidade dos estudos que pacientes com história conhecida de DAC devem ser avaliados com ITB para rastreio de DAP. O ITB é um exame simples barato, não invasivo com uma sensibilidade e uma especificidade estimada de 79% e 96% respetivamente na deteção de DAP (30)(31). No caso de existir estenose $\geq 50\%$ de uma artéria periférica, estes parâmetros sobem, com a sensibilidade a encontrar-se nos 90% e a especificidade nos 98% (32). Ao contrário da avaliação sintomatológica realizada por exemplo com “*The Edinburgh Claudication Questionnaire*”, que apesar de identificar CI e localização da dor com uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 99%, não consegue detetar a presença de DAP com segurança. A justificação reside no facto de a maioria dos casos de DAP em estágio inicial não apresenta sintomas, o que faz com que o diagnóstico pela clínica seja subestimado (33)(34). O ITB é referido nos vários artigos abordados como um bom preditor de gravidade da doença aterosclerótica (17-23).

Foi demonstrado pela maioria dos estudos analisados, excluindo *Vakili et al.* que só considerou indivíduos sintomáticos, que a apresentação da DAP é maioritariamente assintomática, cerca de dois terços, o que vai de encontro ao que outros estudos epidemiológicos encontraram (13). O que mais uma vez nos alerta para um rastreio precoce, pois esta doença por ter um desenvolvimento insidioso só manifesta sintomas numa fase mais avançada, onde já pouco há a fazer (17-23).

A opinião é consensual em todos os estudos, o rastreio precoce de DAP em indivíduos em risco é uma mais-valia na prevenção de eventos adversos no futuro e pode orientar para um controlo e tratamento precoce da doença. Segundo *Newman et al.*, a coexistência de DAP e DAC está associada a um risco 60% maior de desenvolvimento de falência cardíaca (24). Dos atuais portadores de DAP em todo o mundo cerca de 45 milhões estão em risco de morrer de DAC ou AVC no espaço de 10 anos (3).

A DAP afeta a qualidade de vida da pessoa, quando associada a DAC diminui a esperança média de vida e está relacionada com piores *outcomes* (20). A prevenção secundária pode oferecer a pacientes com coexistência de DAP e DAC uma melhora significativa em termos de esperança de vida bem como na sua qualidade de vida. Segundo as *guidelines da SEC*, a

alteração nos hábitos de vida modificáveis, como cessação tabágica, controlo hipertensão, diabetes e dislipidemia, são a primeira meta a propor a pacientes assintomáticos com DAP recém-diagnosticada, ficando a farmacoterapia e a revascularização profilática reservada para os pacientes sintomáticos. Foi demonstrado que fármacos como a Pentoxifilina, um inibidor da fosfodiesterase, melhoraram a qualidade de vida do doente e aumentam a distância de caminhada em pacientes com DAP sintomática e CI. As terapêuticas antihipertensiva, antidislipidémica e antiagregante demonstraram modificar a história natural da doença e diminuem a ocorrência de eventos adversos (31).

A terapêutica de revascularização fica guardada para os indivíduos que apresentem já um estado mais avançado da doença com sinais de isquemia crónica. Não foi provado diferença significativa entre terapia de exercício e revascularização endovascular em pacientes com sintomas leves a moderados de CI, considerando resultados a longo prazo. A escolha entre revascularização endovascular com colocação ou não de *stent* e a cirurgia de *bypass* depende da apresentação anatómica do indivíduo, da localização da estenose, de outras comorbidades ou até mesmo da vontade da pessoa. A amputação é sempre considerada a última opção, está reservada a indivíduos com isquemia irreversível do membro com extensa lesão necrosante ou gangrena infetada. A amputação pode também ser considerada oportuna em pacientes que já estejam acamados e não necessitem da deambulação para as tarefas do dia-a-dia (31).

V. Conclusão

Com a elaboração desta dissertação podemos concluir que existe uma forte correlação entre a doença arterial periférica e doença arterial coronária. A evolução da DAP pode ter múltiplas repercussões na qualidade de vida do doente com risco cardiovascular e em associação funciona como mau fator prognóstico, pelas manifestações das comorbilidades associadas eleva a morbilidade e a mortalidade longo prazo, contribuindo indiretamente para um aumento do número de anos de vida perdidos. Apesar de atualmente o acompanhamento do doente com risco cardiovascular ser mais eficaz, com o aumento da esperança média de vida em Portugal e o aumento da população é espectável que cada vez mais haverá novos casos de DAP, a idade avançada é considerada fator de risco independente para o desenvolvimento da doença. A política antitabágica aprovada recentemente no nosso país é também uma mais-valia para a prevenção da DAP pois está demonstrada a associação direta entre hábitos tabágicos e o aparecimento de doença arterial periférica.

Em todos os estudos é sugerido que doentes com doença arterial coronária confirmada devem fazer rastreio para a presença de doença arterial periférica usando o Índice Tornozelo-Braço, um teste não invasivo de baixo custo e alta sensibilidade para a deteção de estenose arterial, de maneira a diagnosticar doença arterial periférica o mais precocemente possível. Assim estes indivíduos podem ser acompanhados e tratados convenientemente e evitar complicações futuras. O ITB também foi considerado um bom marcador de gravidade da doença aterosclerótica nos diferentes leitos vasculares.

Será então útil pensar num rastreio para DAP usando ITB em doentes admitidos por eventos coronários agudos? Em que medida a modificação precoce de hábitos de vida poderá retardar a evolução da doença aterosclerótica e prevenir as complicações graves da DAP?

VI. Referências Bibliográficas

1. S A, P S, V P, M R, J L, R L-F, et al. European cardiovascular disease statistics. European Heart Journal. 2008.
2. Fowkes FGR, Low LP, Tuta S, Kozak J. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: Results of the international AGATHA study. Eur Heart J. 2006;27:1861-7.
3. 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 [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;382(13):1329-40.
4. Creager MA, Loscalzo J. Vascular Disease of the Extremities. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. Mc Graw Hill Medical; 2012. p. 2066-82.
5. Abdulhannan P, Russell D a., Homer-Vanniasinkam S. Peripheral arterial disease: A literature review. Br Med Bull. 2012;104:21-39.
6. Cimminiello C. PAD - Epidemiology and pathophysiology. Thromb Res. 2002;106.
7. Faxon DP, Creager M a., Smith SC, Pasternak RC, Olin JW, Bettmann M a., et al. Atherosclerotic vascular disease conference: Executive summary: Atherosclerotic vascular disease conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. Circulation. 2004;109:2595-604.
8. Menezes J, Fernandes e Fernandes J, Santos Carvalho C, Barbosa J, Mansilha A. Estudo da Prevalência da Doença Arterial Periférica em Portugal. Angiol e Cir Vasc [Internet]. 2009;5:59-68.
9. Libby P. The Pathogenesis, Prevention, and Treatment of Atherosclerosis. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. Mc Graw Hill Medical; 2012. p. 1983-92.
10. Smith SC, Milani R V, Arnett DK, Crouse JR, McDermott MM, Ridker PM, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group II: risk factors. Circulation. 2004;109:2613-6.
11. St-Pierre a, Cantin B, Lamarche B, Auger D, Després J-P, Dagenais GR. Intermittent claudication: From its risk factors to its long-term prognosis in men. The Quebec Cardiovascular Study. Can J Cardiol. 2010;26(1):17-21.

12. Review H. American Journal of. 2004;160(4):825-41.
13. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley C V, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol.* 1991;20(2):384-92.
14. Hooi JD, Kester a D, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus J a. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol.* 2001;153(7):666-72.
15. Boushey CJ, Beresford S a, Omenn GS, Motulsky a G. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 1995;274:1049-57.
16. Aronow H. Peripheral Arterial Disease in the Elderly. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008;8(4):353-64.
17. Dieter RS, Tomasson J, Gudjonsson T, Brown RL, Vitcenda M, Einerson J, et al. Lower extremity peripheral arterial disease in hospitalized patients with coronary artery disease. *Vasc Med.* 2003;8:233-6.
18. De Andrade Falcão FJ, Rodrigues Alves CM, Caixeta A, Guimarães LDF, de Sousa Filho JT, Soares J a., et al. Relation between the ankle-brachial index and the complexity of coronary artery disease in older patients. *Clin Interv Aging.* 2013;8:1611-6.
19. Sarangi S, Srikant B, Rao D V., Joshi L, Usha G. Correlation between peripheral arterial disease and coronary artery disease using ankle brachial index-a study in Indian population. *Indian Heart J [Internet].* Cardiological Society of India; 2012;64(1):2-6.
20. Lee J-Y, Lee S-W, Lee WS, Han S, Park YK, Kwon CH, et al. Prevalence and Clinical Implications of Newly Revealed, Asymptomatic Abnormal Ankle-Brachial Index in Patients With Significant Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Interv [Internet].* 2013;6(12):1303-13.
21. Vakili H, Sadeghi R, Doustali K, Saadat H, Hasan M, Safi M. Evaluation of Asymptomatic Peripheral Arterial Disease by Ankle- Brachial Index in Patients with Concomitant Coronary Arterial Disease. 2012;6(4):128-30.
22. Leong BDK, Zainal a a, Chuah J a, Voo SY. Prevalence of peripheral arterial disease and abdominal aortic aneurysm among patients with acute coronary syndrome. *Med J Malaysia.* 2013;68(1):10-2.

23. Bouisset F, Bongard V, Ruidavets J-B, Hascoët S, Taraszkiewicz D, Roncalli J, et al. Prognostic Usefulness of Clinical and Subclinical Peripheral Arterial Disease in Men With Stable Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;110(2):197-202.
24. Newman a B, Shemanski L, Manolio T a, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:538-45.
25. Vogt MT, Wolfson SK, Kuller LH. Lower extremity arterial disease and the aging process: A review. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:529-42.
26. Dieter RS, Chu WW, Pacanowski JP, McBride PE, Tanke TE. The significance of lower extremity peripheral arterial disease. *Clin Cardiol*. 2002;25:3-10.
27. Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, Price JF, Leng GC. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD000123.
28. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy J a., Nehler MR, Harris K a., Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Int Angiol*. 2007;26(Tasc li):82-157.
29. Price JF, Mowbray PI, Lee a. J, Rumley a., Lowe GDO, Fowkes FGR. Relationship between smoking and cardiovascular risk factors in the development of peripheral arterial disease and coronary artery disease. Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J*. 1999;20:344-53.
30. Doobay A V., Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: A systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1463-9.
31. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clément D, Collet J-P, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatm. *Eur Heart J* [Internet]. 2011;32:2851-906.
32. Grundy SM, Bazzarre T, Cleeman J, D'Agostino RB, Hill M, Houston-Miller N, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: medical office assessment: Writing Group I. *Circulation*. 2000;101(71):E3-11.

33. Rooke TW, Hirsch a. T, Misra S, Sidawy a. N, Beckman J a., Finkelstein LK, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124:2020-45.
34. Criqui MH, Fronek a, Klauber MR, Barrett-Connor E, Gabriel S. The sensitivity, specificity, and predictive value of traditional clinical evaluation of peripheral arterial disease: results from noninvasive testing in a defined population. *Circulation*. 1985;71:516-22.