

# DOENÇA ARTERIAL OBSTRUTIVA PERIFÉRICA- NOVAS PERSPECTIVAS DE FATORES DE RISCO<sup>1</sup>

PERIPHERAL VASCULAR DISEASE : NEW PERSPECTIVES OF RISK FACTORS

Silvestre SAVINO NETO<sup>2</sup> e José Luis Martins do NASCIMENTO<sup>3</sup>

## RESUMO

**Objetivo** : a Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP) apresenta uma prevalência de 10 a 25% na população acima de 55 anos, com risco aumentado de morte por doença cardiovascular. Este estudo objetiva fazer uma atualização dos principais fatores de risco da doença, dos marcadores inflamatórios, bem como dos estados de hipercoagulabilidade, com a finalidade de demonstrar a importância do seu diagnóstico precoce para o seu tratamento e prognóstico das doenças vasculares de outros territórios. **Método**: revisão bibliográfica na base de dados internacionais Medline, LILACS, selecionando os estudos epidemiológicos de ciência básica e estudos com evidência clínica. **Conclusão** : a doença arterial periférica é uma doença arteriosclerótica sistêmica, com elevada morbidade e mortalidade, mas ainda pouco diagnosticada e tratada. A idade avançada, o tabagismo e o diabetes são os seus principais fatores de risco. O grande avanço da biologia celular e molecular na determinação de índices de inflamação e dos estados de hipercoagulabilidade na DAOP, poderá nos fornecer respostas para o seu desenvolvimento, manuseio e novas estratégias de prevenção.

**DESCRITORES** : doença vascular periférica, epidemiologia, arteriosclerose.

## INTRODUÇÃO

A Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP) tem por definição o acometimento da aorta e de seus ramos. Apresenta uma prevalência de 10 a 25% na população acima de 55 anos, sendo que aumenta com a idade e cerca de 70 a 80% dos pacientes acometidos com a doença são assintomáticos. Apenas a minoria requer tratamento cirúrgico ou amputações<sup>1</sup>.

Pacientes com DAOP têm risco aumentado de morte por doença cardiovascular, como acometimento coronariano e cerebrovascular, em 10

anos este risco aumenta quatro vezes quando comparado com pacientes sem DAOP<sup>1</sup>.

O índice de pressão tornozelo-braço ( ITB) é um método simples, não invasivo para o diagnóstico da patologia, sendo considerado doentes os pacientes que apresentam valores menores que 0.9. O índice tornozelo-braço menor que 0.9 é um preditor de risco para morbidade e mortalidade coronariana e vascular cerebral, pois metade dos pacientes com DAOP tem sintomas destas doenças.

<sup>1</sup>Laboratório de Neuroquímica do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará

<sup>2</sup>Professor Adjunto Mestre da Faculdade de Medicina /ICS/ Disciplina MGA II / Cirurgia Vascular da Universidade Federal do Pará.

<sup>3</sup>Professor Adjunto Doutor. Diretor do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará. Chefe do Laboratório de Neuroquímica do CCB da UFPA.

## OBJETIVO

Estudo de atualização dos principais fatores de risco da doença, dos marcadores inflamatórios, bem como, dos estados de hipercoagulabilidade descritos na Doença Arterial Obstrutiva Periférica, com a finalidade de demonstrar a importância do diagnóstico precoce para o seu tratamento e prognóstico das doenças vasculares de outros territórios.

## MÉTODOS

Revisão bibliográfica na base de dados internacionais Medline/LILACS, selecionando estudos epidemiológicos de ciência básica, com evidência clínica sobre os principais fatores de risco para doença vascular periférica.

## REVISÃO DA LITERATURA

Os fatores de risco para a doença são divididos em dois grupos :

- 1- Fatores de risco conhecidos
- 2- Fatores de risco emergentes

### 1-Fatores de risco conhecidos

Os fatores de risco tradicionais para a DAOP como idade avançada, tabagismo, diabetes, dislipidemia e hipertensão arterial são semelhantes ao da doença arteriosclerótica de outros territórios, como coração e cérebro, descritos em diversos estudos como o Framingham Heart Study, Risk and Treatment New Resources for Survival ( PARTNERS), National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) e Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC).<sup>2, 3, 4, 5</sup>

**1.1-Idade avançada** : a prevalência da DAOP aumenta com a idade. No estudo de Framingham e no NHANES verificou-se uma grande associação com idade a partir dos 70 anos, sendo que

nesse último a prevalência foi de 4,3% em pacientes com 40 anos e de 14,5% com 70 anos ou mais.<sup>2, 4</sup> No estudo PARTNERS , os grupos de pacientes entre 50 e 69 anos e de 70 anos ou mais, associados ao tabagismo e ao diabetes, a prevalência foi de 29%.<sup>3</sup>

**1.2- Tabagismo** : o tabagismo é o mais importante fator de risco para a DAOP, bem como para o aparecimento de suas manifestações como a claudicação intermitente e isquemia crítica. Aumenta cerca de quatro vezes o risco para a doença e acelera em torno de uma década o aparecimento da claudicação intermitente. Quando comparamos a evolução de pacientes com DAOP não fumantes com os fumantes, observamos neste grupo uma menor taxa de sobrevivência por eventos cardiovasculares e piora da isquemia dos membros, com taxas de amputações duas vezes maiores. A associação da DAOP com o tabagismo é duas vezes maior, quando comparada com a doença coronariana, não se sabendo claramente os motivos.<sup>6</sup>

**1.3-Diabetes Melito** : o diabetes aumenta o risco da DAOP de 1,5 a 4 vezes, estando associada a eventos cardiovasculares e aumento da mortalidade<sup>7, 8</sup>. No estudo de Framingham que se baseou em respostas de questionários respondidos pelos pacientes, encontrou-se uma associação de 20% de DAOP e diabetes<sup>6</sup>. Quando o diagnóstico foi feito através do Índice Tornozelo-Braço (ITB) como no estudo NHANES constatou-se uma incidência de 26%<sup>4</sup>. Recentemente, no estudo ARIC foi encontrado nos pacientes diabéticos em terapia com insulina elevada associação com DAOP<sup>5</sup>. Em pacientes americanos diabéticos, de origem africana e

hispanicos, foi encontrada uma elevada incidência de DAOP quando comparados a brancos e não hispanicos<sup>7,9,10</sup>.

Pacientes com DAOP diabéticos têm risco elevado de complicações como úlceras isquêmicas, gangrenas, sendo a causa mais comum de amputação nos Estados Unidos. O diabetes pode contribuir para o desenvolvimento da DAOP por várias razões, como na sua associação com tabagismo, hipertensão arterial, dislipidemia que podem favorecer os mecanismos da inflamação vascular, disfunção da célula endotelial e das células musculares lisas, aumento da agregação plaquetária e do fibrinogênio, favorecendo o processo arteriosclerótico.<sup>10,11</sup>

**1.4-Hiperlipidemia** : o nível de colesterol total elevado aumenta o risco de claudicação intermitente em até duas vezes de acordo com o estudo de Framingham<sup>7</sup>. No estudo de NHANES e PARTNERS, foram observados taxas de hipercolesterolemia em pacientes com DAOP de 60% e 77% respectivamente<sup>4,3</sup>. Os níveis elevados de colesterol, lipoproteínas de baixa densidade e triglicérides são fatores de risco independentes para a doença, sendo que as proteínas de alta densidade são fatores de proteção.

**1.5- Hipertensão Arterial** : pacientes com ITB menor que 0,9, cerca de 52% tem hipertensão arterial<sup>12</sup>. O risco de Claudicação Intermitente nesses pacientes é aumentada em 2,5 a 4 vezes, tanto em homens como em mulheres<sup>7</sup>. No estudo Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP), 25 % dos pacientes tiveram o ITB menor que 0,9<sup>13</sup>. Todos esses trabalhos mostram a alta prevalência da hipertensão com a

DAOP, sendo a DAOP um fator de risco para a doença isquêmica do coração<sup>14</sup>.

## 2- Fatores de risco emergentes

**2.1- Raça e etnia** : alguns estudos tem mostrado maior prevalência de DAOP em pacientes negros e hispanicos<sup>12,4</sup>. Entre esses estudos o NHANES mostrou que negros sem descendência hispanica tiveram uma taxa de DAOP três vezes maior que brancos sem descendência hispanica<sup>4</sup>. Em outro estudo Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis a DAOP teve elevada prevalência em homens e mulheres negros<sup>8</sup>. Em contraste, outros estudos não observaram significância entre as taxas de DAOP entre hispanicos e outras populações brancas<sup>15</sup>.

**2.2- Genéticos** : a predisposição genética para a DAOP baseia-se na observação de que pacientes sem fatores de risco desenvolvem a doença prematuramente. Entretanto, até o momento, não se detectou a presença de um gene responsável pela mesma, mas estudos como o Genetic Determinants of Peripheral Arterial Disease apontam a presença de um fator genético entre as causas do seu desenvolvimento<sup>16</sup>.

**2.3- Insuficiência Renal Crônica (IRC)**: Até pouco tempo, pequeno número de estudos epidemiológicos relacionavam a insuficiência renal crônica com um fator de risco para a DAOP. O estudo NHANES mostrou que 24% de uma população com idade de 40 anos ou mais, portadores de IRC apresentaram a doença ( ITB < 0,9), contra 3,7% de pacientes com *clearance* de creatinina > 60 ml/min<sup>4</sup>. A prevalência de ITB alterada (< 0,9) é elevada, cerca de 30 a 38% em pacientes com doença renal avançada em tratamento dialítico<sup>17</sup>. A associação

entre insuficiência renal crônica e DAOP independe da presença do diabetes, hipertensão arterial, idade, etnia e o seu mecanismo não é conhecido, podendo estar relacionado com os mecanismo de inflamação vascular e os níveis elevados de homocisteína presentes nesses doentes<sup>14</sup>.

**2.4- Inflamação** : a presença de marcadores inflamatórios como a proteína C reativa, fibrinogênio, interleucina-6 e leucócitos têm sido observados em doença arteriosclerótica de outros territórios, mas a sua associação com a DAOP não está bem definida, tendo poucos trabalhos que mostram essa relação.<sup>12,4,17</sup>

O Edinburg Artery Study mostrou que o aumento dos níveis plasmáticos de fibrinogênio estão associados com a presença de DAOP, quando comparados a grupos controle, independentes do tabagismo, estando relacionados com a gravidade da doença periférica acompanhada por arteriografia e ITB.<sup>18,19</sup>

Recentemente, o Inter Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (Tasc II ), sugere que pacientes com proteína C reativa elevada tem risco aumentado de desenvolver a DAOP.<sup>20</sup>

**2.5- Estados de Hipercoagulabilidade** : também chamado de trombofilias, representam um fator de risco para a DAOP. Pacientes jovens, sem fatores de risco, pacientes com história familiar de arteriosclerose precoce, oclusão de revascularizações arteriais sem motivos técnicos devem ser considerados. Diversos estudos sugerem associação da DAOP e níveis alterados de fatores hemostáticos como lipoproteína A, homocisteína, anticorpo antifosfolípides

e dímero D.<sup>21,22,23,24</sup> Os níveis elevados de dímero D parecem estar relacionados com a piora da claudicação intermitente, enquanto que o aumento da homocisteína e da lipoproteína A parece ser importante em DAOP difusas sem fatores de risco tradicionais para a doença<sup>22</sup>.

O aumento dos níveis séricos do dímero D é proporcional à gravidade da DAOP<sup>25,26</sup> e pacientes tratados da isquemia crítica, os níveis séricos do dímero D não baixam e nos doentes tratados com revascularizações infra-inguinais com prótese sintética apresentam níveis elevados do dímero D, quando comparados a enxertos com veia autógena.<sup>27</sup>

Os níveis elevados de homocisteína é relacionado como um fator de risco para a DAOP, bem como para a sua progressão e falência de intervenções vasculares.<sup>28,29</sup> A sua prevalência é elevada em pacientes com DAOP, representando cerca de 30% em pacientes jovens, sendo sugerido que possa ser um fator de risco independente para arteriosclerose, maior para a DAOP do que para a coronariana.<sup>20</sup>

Entretanto, outros estudos não mostraram aumento do risco de DAOP com hiperhomocisteinemia.<sup>29</sup>

## CONCLUSÃO

A doença arterial periférica é uma doença arteriosclerótica sistêmica, associada com elevada morbidade e mortalidade, mas, ainda pouco diagnosticada e tratada. A idade avançada, o tabagismo e o diabetes são os seus principais fatores de risco. O conhecimento dos fatores de risco da doença é essencial para o seu diagnóstico precoce e adequado tratamento. O grande avanço da biologia celular e molecular na determinação dos

vários índices inflamatórios e dos estados de hipercoagulabilidade na DAOP, poderá nos fornecer respostas

para o seu desenvolvimento, manuseio e novas estratégias de prevenção.

## SUMMARY

### PERIPHERAL VASCULAR DISEASE : NEW PERSPECTIVES OF RISK FACTORS

Silvestre SAVINO NETO e José Luis Martins do NASCIMENTO

**Objective:** *The Peripheral Vascular Disease (PVD) presents 10 to 25% prevalence in the over 55-year-old population, with increased death risk due to cardiovascular disease. This study aims at updating the main risk factors of the disease, the inflammatory indicators and the states of hypercoagulability, with the purpose of demonstrating the importance of the precocious diagnostic for its treatment as well as for the prognostic of vascular diseases in other territories.*

**Method** – *Going through bibliographic review on the topic, consulting the international database Medline, LILACS, selecting the epidemiologic studies, basic science and clinical evidence studies.* **Conclusion:** *the peripheral vascular disease is an atherosclerotic systemic disease, associated to high morbidity and mortality however, still scarcely diagnosed and treated. The advanced age, smoking and diabetes are its main risk factors. The great advance in the cellular and molecular biology fields in determining inflammatory index and states of hypercoaguability in PVD shall provide us with answers towards its development, management and new preventive strategies.*

**KEY WORDS :** peripheral vascular disease, epidemiology, atherosclerosis.

## REFERÊNCIAS

1. NORMAN, PE, EIKELBOOM, JW, HANKEY,GG. Peripheral arterial disease : prognostic significance and prevention of atherothrombotic complications. *MJA* 2004; 181 (3): 150-154
2. MURABITO, JM, D'AGOSTINO RB, SILBERSHATZ H, WILSON, WF. Intermittent claudication. A risk profile from The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96:44-49
3. HIRSCH, AT, CRIQUI, MH, TREAT-JACOBSON D. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286:1317-1324
4. SELVIN, E, ERLINGER, TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004; 110:738-743
5. WATTANAKIT K, FOLSOM AR, SELVIN, E. Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 2005; 180:389-397
6. BARTOLOMEW, JR, OLIN, JW. Pathophysiology of peripheral arterial disease and risk factors for its development. *Journal of Medicine* 2006, 73 (4)
7. KANNEL WB, MCGEE DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33:13-18
8. MCDERMOTT M.M, LIU K, CRIQUI MH. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2005; 162:33-41
9. SMITH SC JR, MILANI RV, ARNETT DK. Atherosclerosis Vascular Disease Conference: Writing Group II: risk factors. *Circulation* 2004; 109:2613-2616
10. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:3333-3341

11. NEWMAN AB, SISCOVICK DS, MANOLIO TA. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993; 88:837–845
12. NEWMAN AB, TYRRELL KS, KULLER LH. Mortality over four years in SHEP participants with a low ankle-arm index. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:1472–1478
13. CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560–2572
14. CRIQUI MH, VARGAS V, DENENBERG JO, *et al.* Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation* 2005; 112:2703–2707
15. VALENTINE RJ, VERSTRAETE R, CLAGETT GP, COHEN JC. Premature cardiovascular disease is common in relatives of patients with premature peripheral atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2000; 160:1343–1348.
16. O'HARE AM. Management of peripheral arterial disease in chronic kidney disease. *Cardiol Clin* 2005; 23:225–236
17. MACGREGOR AS, PRICE JF, HAU CM, LEE AJ, CARSON MN, FOWKES FG. Role of systolic blood pressure and plasma triglycerides in diabetic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care* 1999;22:453–458
18. CHENG SW, TING AC, LAU H, WONG J. Epidemiology of atherosclerotic peripheral arterial occlusive disease in HongKong. *World J Surg*1999;23:202–6. [\[ISI\]\[Medline\]](#)
19. NORGREN,L,HIATT,W.R,DORMANDY, J.A, NEHLER,M.R, HARRIS,K.A, FOWKU,F.G.R, on behalf of the Tasc II working group. Inter Society Consensus for the management of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*2007; 45(1) supp:S5A–S67A. [\[ISI\]\[Medline\]](#)
20. MCDERMOTT MM, GURALNIK JM, CORSI A, *et al.* Patterns of inflammation associated with peripheral arterial disease: the InCHIANTI study. *Am Heart J* 2005; 150:276–281
21. MCDERMOTT MM, FERRUCCI L, LIU K, *et al.* D-dimer and inflammatory markers as predictors of functional decline in men and women with and without peripheral arterial disease. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:1688–1696
22. SOFI F, LARI B, ROGOLINO A, *et al.* Thrombophilic risk factors for symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2005; 41:255–260
23. MCDERMOTT MM, GREEN D, GREENLAND P, *et al.* Relation of levels of hemostatic factors and inflammatory markers to the ankle brachial index. *Am J Cardiol* 2003; 92:194–199
24. LEE AJ, FOWKES FG, LOWE GD, RUMLEY A. Fibrin D-dimer, haemostatic factors and peripheral arterial disease. *ThrombHaemost*1995;74:828–32. [\[ISI\]\[Medline\]](#)
25. LASSILA R, PELTONEN S, LEPANTALO M, SAARINEN O, KAUKHANEN P, MANNINEN V. Severity of peripheral atherosclerosis is associated with fibrinogen and degradation of cross-linked fibrin. *Arterioscler Thromb*1993; 13:1738–42. [\[Abstract\]](#)
26. WOODBURN KR, RUMLEY A, LOVE JG, MURRAY GD, LOWE GD. Influence of graft material on blood rheology and plasma biochemistry following insertion of an infrainguinal bypass graft. *Br J Surg*1998; 85:351–4. [\[ISI\]\[Medline\]](#)
27. MOLGAARD J, MALINOW MR, LASSVIK C, HOLM AC, UPSON B, OLSSON AG. Hyperhomocyst(e)inaemia: an independent risk factor for intermittent claudication. *J Intern Med*1992; 231:273–9. [\[ISI\]\[Medline\]](#)
28. ARONOW WS, AHN C. Association between plasma homocysteine and peripheral arterial disease in older persons. *Coron Artery Dis*1998; 9:49–50. [\[ISI\]\[Medline\]](#)
29. RIDKER PM, STAMPFER MJ, RIFAI N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*2001; 285:2481–5. [\[Abstract/Free Full Text\]](#)

#### **Endereço para correspondência**

Silvestre Savino Neto  
 Trav. 09 de janeiro 1167, São Braz - Belém-PA  
 CEP – 66060-370  
 Telefone – (91) 3246-2000 / 81116194  
 E-mail : ss.n@globo.com

