

MARCADORES ANALÍTICOS QUE CONDICIONAM OS RESULTADOS DE CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO EM DOENTES COM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA

ANALYTICAL MARKERS THAT INFLUENCE THE RESULTS OF REVASCULARIZATION SURGERY IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE

Pedro Pinto Sousa^{1*}

1. Serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular, Hospital Sra. da Oliveira, Guimarães, Portugal

Recebido em: 12/12/2019

Aceite para publicação em: 29/05/2021

RESUMO

Introdução: Os doentes com doença arterial periférica e isquemia crítica de membro requerem um procedimento de revascularização no sentido de evitar a perda de membro. Contudo, com alguma frequência, estes doentes apresentam alterações analíticas que condicionam os seus *outcomes*.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo com análise de todos os doentes, consecutivamente admitidos e eletivamente submetidos a revascularização de membro inferior numa única instituição entre 2012 e 2014. Procedeu-se à recolha de determinados marcadores analíticos realizados pré operatoricamente e efetuada análise estatística para inferir sobre a sua correlação com os resultados obtidos. Os *outcomes* primários foram permeabilidade de *Bypass*, perda de membro e mortalidade.

Resultados: Foram analisados 174 doentes, 158 (91%) do sexo masculino, com idade média de 67 ± 9 anos. Em termos de permeabilidade, os doentes submetidos a *Bypass* supra-genicular tiveram melhores taxas de permeabilidade aos 6 e 12 meses relativamente aqueles com anastomose distal infra-genicular (86% vs 75% e 82% vs 60%). Também os doentes do sexo masculino tiveram melhores resultados comparativamente com os doentes do sexo feminino (90% vs 74% e 88% vs 62%). Em termos de taxa de mortalidade e de amputação, esta foi, estatisticamente, significativamente superior no grupo com alteração da função renal (17% e 27% vs 5% e 7%, $p=0.004$; no grupo com hipoalbuminemia e hipoproteinemia (19% e 29% vs 4% e 6%, $p=0.03$; no grupo com elevação da proteína c-reativa (17% e 31% vs 6% e 7%, $p=0.02$ e no grupo com isquemia Grau IV segundo a classificação de *Leriche Fontaine* (14% e 25% vs 5% e 4%).

Conclusão: Existem determinados parâmetros analíticos que, quando alterados, em doentes com doença arterial periférica, acarretam prognósticos desfavoráveis, pelo que deverão ser tidos em consideração e, se possível, corrigidos atempadamente.

Palavras-chave

Doença arterial periférica; Marcadores analíticos; Cirurgia vascular; Revascularização;

*Autor para correspondência.

Correio eletrónico: pedro_psousa@hotmail.com (P. Sousa).

ABSTRACT

Introduction: Patients with peripheral arterial occlusive disease and critical limb ischemia require limb revascularization to avoid limb loss. Nevertheless, they frequently present analytical disorders that interfere with outcomes.

Methods: A retrospective study was conducted evolving every consecutive patient admitted and elective submitted to limb revascularization at a single institution between 2012 and 2014. Preoperative analytical data was collected and statistical analysis was conducted to determine any eventual correlation. Primary outcomes were Bypass patency, limb loss and mortality.

Results: 174 patients were analyzed, 158 (91%) males, with a mean age of 67 ± 9 years. Concerning patency, above-knee bypass had better patency at 6 and 12 months (86% vs 75% e 82% vs 60%) compared to below-knee. Also, male patients had better results compared to female (90% vs 74% e 88% vs 62%). Regarding mortality and amputation rate, the condition was higher, with a statistical significance difference in the groups with renal failure (17% e 27% vs 5% e 7%, $p=0.004$); hypoalbuminemia and hypoproteinemia (19% e 29% vs 4% e 6%, $p=0.03$); elevated c-reactive protein (17% e 31% vs 6% e 7%, $p=0.02$) and Leriche Fontaine Grade IV (14% e 25% vs 5% e 4%).

Conclusion: There are some specific analytical parameters that, when modified, imply worse prognostic for peripheral arterial disease patients and following that, should be, whenever possible promptly corrected.

Keywords

Peripheral arterial disease; Analytical markers; Vascular surgery; Revascularization;

INTRODUÇÃO

A doença arterial periférica (DAP) traduz uma patologia obstrutiva do lúmen arterial, dentro da qual, a isquemia ameaçadora de membro expressa um estadio avançado desta doença.

Uma vez submetidos a revascularização por cirurgia direta, os doentes apresentam resultados muito variáveis, dependendo de determinadas especificidades anatômicas e características morfológicas da DAP, da extensão da lesão eventualmente existente, da presença ou não de infecção, mas também de fatores de risco cardio-vasculares que o doente eventualmente apresente, das suas comorbilidades concomitantes e do seu perfil analítico pré-operatoriamente. A aterosclerose é conhecida como sendo uma doença inflamatória sistêmica, encontrando-se descrito que, na DAP a inflamação sistêmica é superior relativamente à doença coronária com maiores taxas de citocinas inflamatórias e stress oxidativo⁽¹⁻³⁾.

Relativamente a fatores de risco, muitos doentes apresentam história pessoal de tabagismo, diabetes melitos, hipertensão arterial, dislipidemia e doença renal crônica o que, por si só, se associa a uma maior taxa de eventos cardiovasculares com associada reduzida qualidade e esperança média de vida, comparado com a população em geral^(2,4,5).

Não menos importante, a presença de anemia tem

sido associada a um maior risco de mortalidade e perda de membro em doente com DAP, embora seja discutível a sua associação com pior *outcome* quando perante uma situação clínica estável^(6,7).

Alguns estudos prévios procuraram elaborar sistemas de *score* preditivos de mortalidade a curto e médio prazo, contudo a sua validade permanece discutível⁽⁸⁻¹⁰⁾. Este trabalho pretendeu analisar os parâmetros analíticos pré-operatórios de doentes com DAP e inferir sobre eventuais correlações com os resultados dos doentes submetidos a revascularização por cirurgia direta entre 2012 e 2014.

MATERIAL E MÉTODOS

Acedeu-se ao processo clínico, através do programa SClínico®, dos doentes consecutivamente admitidos entre 2012 e 2014 com diagnóstico de DAP e eletivamente submetidos a revascularização por cirurgia direta, no Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho.

Foram então registados os seus fatores de risco cardio-vasculares (hábitos tabágicos, hipertensão arterial, cardiopatia isquémica, dislipidemia, diabetes melitus e doença renal crônica) para procurar analisar grupos uniformes. As comorbilidades foram apenas registadas como presentes ou ausentes, não tendo sido realizada categorização consoante a sua gravidade.

Procedeu-se a uma colheita dos dados analíticos pré-operatórios (< 48 horas pré cirurgia de revascularização). Os dados pesquisados foram: proteína c-reativa, proteínas totais e albumina, hemoglobina, creatinina sérica e ureia.

Os *outcomes* primários definidos foram permeabilidade, perda de membro e mortalidade. Da análise estatística procurou-se estabelecer uma relação com resultados desfavoráveis.

Foi tomado em consideração e separados por grupos, os doentes submetidos a cirurgia de revascularização do sector aorto-ilíaco, femoro-poplíteo supra articular e femoro-crurol, de forma a avaliar grupos específicos, isoladamente.

Também se procedeu à sua estratificação segundo classificação de *Leriche-Fontaine*.

As variáveis contínuas foram avaliadas em termos de média e desvio padrão e as categóricas em termos de frequência e percentagem. Os fatores de risco base bem como os parâmetros analíticos avaliados foram analisados utilizando o t-test para variáveis contínuas e o teste Fisher para variáveis categóricas, tal como apropriado.

Os autores tiveram como valores de referência para dicotomização das coortes a estudar um valor de proteína c-reativa de inferior a 0,5 mg/L, proteínas totais entre 6,4 e 8,3g/dL, albumina entre 3,4 e 4,8g/dL, creatinina sérica inferior a 1,2mg/dL e ureia sérica inferior a 43mg/dL, uma vez que esses valores representam os valores aceites como normais para cada um dos parâmetros⁽¹¹⁾.

A concentração de hemoglobina foi ainda dividida em três grupos de estudo, o primeiro considerado como anemia severa, abaixo de 10.5g/dL, segundo entre 10.5g/dL e 12g/dL considerado como anemia moderada e terceiro para valores superiores a 12g/dL ou 13g/dL, aceites como normal. A anemia foi definida segundo os critérios da World Health Organization (Hg<12.0 g/dL em mulheres e <13.0 g/dL em homens)⁽¹²⁾. O estudo estatístico foi realizado através de análise multivariada por meio da regressão de Cox de forma a identificar possíveis fatores preditores independentes de um resultado desfavorável, bem como evitar a existência de fatores confundidores.

Foram apenas analisados e englobados no estudo os doentes que concluíram doze meses de seguimento pós-revascularização, tendo os restantes sido excluídos da análise. O plano de seguimento pós cirurgia de revascularização consistia em avaliação a um, três, seis e doze meses.

Em cada consulta procedeu-se ao registo da história clínica, exame físico com realce para a palpação de

pulsos e avaliação do índice tornozelo-braço (ITB) em repouso, ou após prova de marcha, se considerado necessário. Se recorrência de sintomas, perda de pulso previamente palpável e queda de ITB superior a 0.15, procedia-se a estudo complementar com *ecoDoppler* e orientação conforme resultado.

O intuito seria manter este programa de avaliação, depois, cada seis meses até perfazer, no mínimo, dois anos pós procedimento.

Como outro fator de exclusão tivemos aqueles doentes submetidos a procedimento de revascularização endovascular complementar, previamente ou posteriormente à cirurgia de revascularização e doentes que tivessem sido submetidos a mais do que um procedimento no mesmo tempo cirúrgico.

RESULTADOS

Foram analisados um total de 174 doentes, 158 (91%) do sexo masculino, com uma idade média de 67 ± 9 anos.

De acordo com a classificação de *Leriche-Fontaine*, 42 (24%) doentes apresentavam isquemia IIB, 52 (30%) isquemia grau III e 80 (46%) isquemia grau IV.

Destes, 67 (39%) foram submetidos a revascularização do sector aorto-ilíaco com realização de *bypass* aorto bifemoral, 44 (25%) foram submetidos a *bypass* femoro - poplíteo supra-genicular e 63 (36%) foram submetidos a *bypass* femoro - poplíteo infra-genicular. A caracterização dos doentes encontra-se resumida na TABELA 1 E 2.

TABELA 1 Características pré-operatórias dos doentes nos doentes submetidos a *Bypass* supra-inguinal

	N
Idade, média (DP)	62 (11)
Género masculino, n (%)	65 (97%)
Hipertensão arterial, n (%)	48 (72%)
Cardiopatía isquémica, n (%)	21 (31%)
Dislipidemia, n (%)	43 (64%)
Diabetes melitus, n (%)	13 (19%)
Doença renal crónica, n (%)	8 (12%)
Hábitos tabágicos, n (%)	53 (70%)

DP: Desvio padrão

TABELA 2 Características pré-operatórias dos doentes nos doentes submetidos a *Bypass* infra-inguinal

	N
Idade, média (DP)	72 (7)
Gênero masculino, n (%)	93 (87%)
Hipertensão arterial, n (%)	46 (43%)
Cardiopatía isquêmica, n (%)	61 (57%)
Dislipidemia, n (%)	65 (61%)
Diabetes melitus, n (%)	51 (48%)
Doença renal crônica, n (%)	18 (17%)
Hábitos tabágicos, n (%)	21 (48%)

DP: Desvio padrão

Ao longo dos doze meses, 24 (14%) doentes foram submetidos a amputação *major* de membro inferior apesar de revascularizados e 16 (9%) morreram. Relativamente à taxa de mortalidade e amputação a doze meses ajustada para os valores de hemoglobina, estas foram de: 1,5% (n=1) e 3% (n=2) respetivamente para os doentes submetidos a *bypass* aorto bi-femorais sendo que, quer a morte ocorrida quer as amputações registaram-se em doentes com valores de hemoglobina abaixo de 10,5g/dL; 6% (n=7) e 18% (n=8) respetivamente nos doentes submetidos a *bypass* femoro-poplíteo supra-articular com 75% (n=6) de amputações e 43% (n=3) das mortes a ocorrerem em doentes com hemoglobina abaixo de 10,5g/dL, 25% das amputações (n=2) e 57% (n=4) das mortes a ocorrerem em doentes com hemoglobina entre 10,5g/dL e 12/13g/dL* e 13% (n=8) e 22% (n=14) respetivamente nos doentes submetidos a *bypass* femoro-poplíteo infra articular, dos quais 29% (n=4) das amputações e 50% (n=4) das mortes em doentes com hemoglobina abaixo de 10,5g/dL, e 29% (n=4) das amputações e 38% (n=3) das mortes em doentes com hemoglobina entre 10,5g/dL e 12/13g/dL*.

*Consoante o doente fosse do sexo masculino ou feminino.

No que concerne à taxa de mortalidade e amputação a doze meses ajustada para os doentes com insuficiência renal *versus* aqueles com função renal dentro de parâmetros normais, estas foram de 17% (n=10) *versus* 5% (n=6) e de 27% (n=16) *versus* 7% (n=8) respetivamente. Aqueles doentes com hipoalbuminemia e hipoproteïnemia apresentaram uma taxa de mortalidade e de amputação de 19% (n=11) e 29% (n=17), respetivamente, *versus* 4% (n=5) e 6% (n=7) naqueles doentes com valores normais.

Relativamente aos doentes com valores elevados de proteína c-reativa, as taxas de mortalidade e de amputação foram de 31% (n=15) *versus* 17% (n=1) e 7% (n=18) *versus* 6% (n=6), respetivamente.

Os doentes com perda tecidual (isquemia Grau IV) apresentaram uma taxa de mortalidade e de amputação de 14% (n=11) e 25% (n=20) *versus* 5% (n=5) e 4% (n=4) para o grupo de doentes com Isquemia grau IIB ou III.

A análise regressiva de Cox identificou a idade como um fator adverso em doentes com DAP. De forma a ter em conta eventuais fatores confundidores, esta foi ajustada para sexo e idade e analisadas as restantes variáveis de forma independente.

Dos parâmetros analíticos analisados, que se encontram explanados na TABELA 3, salienta-se que:

Anemia apresentou OR 1,2; IC 95% 1.05–2.8, P = 0.004 para perda de membro e OR 1,45; IC 95% 1.23–1,72, P = 0.004 para mortalidade;

Alteração da função renal apresentou OR 5,82; IC 95% 2,97–11,38, P = 0.004 para perda de membro e OR 3,4; IC 95% 1.4–8.45, P = 0.006 para mortalidade;

Hipoalbuminemia e hipoproteïnemia apresentaram OR 2.1; IC 95% 1.6–12.2 p=0.003 para perda de membro e OR 4,5; IC 95% 2,6–6.3, P = 0.004 para mortalidade;

Elevação de proteína c-reativa apresentou OR 1.4; IC 95% 1.1–2.0 p=0.003 para perda de membro e OR 1.5; IC 95% 1,3–3.2, P = 0.002 para mortalidade;

Isquemia grau IV segundo classificação de *Leriche Fontaine* apresentou OR 5.7; IC 95% 3.2–6.3, P = 0.002 para perda de membro e OR 6.4; IC 95% 2,8–8.3, P = 0.004 para mortalidade.

Em termos de análise de permeabilidade de *bypass*, a análise de regressão multivariada não encontrou qualquer relação entre os parâmetros analíticos pré-operatórios analisados e falência de *bypass* a seis e doze meses.

Contudo, quando analisados os resultados a seis meses e doze meses, para *bypass* com anastomose distal a nível supra-genicular *versus* infra-genicular, foi identificada uma diferença estatisticamente significativa p = 0.001, OR 2.15 IC 95% 2.1–2.8, para valores de referência obtidos de 86% vs 75%, e de 82% vs 60% respetivamente.

Quando comparados os doentes do sexo masculino com os doentes do sexo feminino a permeabilidade a 6 meses e doze meses foi de 90% vs 74% e 88% vs 62% respetivamente, obtendo-se uma vez mais uma diferença estatisticamente significativa: p = 0.05, OR 1.29 IC 95% 1.1–5.6.

TABELA 3 Preditores de amputação e mortalidade

	Amputação	p	Mortalidade	p
Total, n (%)	24 (14%)	n.a.	16 (9%)	n.a.
Gênero				
Homem	14 (58%)	0.7	9 (56%)	0.8
Mulher	10 (42%)		7 (44%)	
Hemoglobina				
<10,5g/dL	12 (50%)	0.004	8 (50%)	0.004
10,5g/dL-12/13g/dL	6 (25%)		7 (44%)	
>12/13g/dL	6 (25%)		1 (6%)	
Alteração função renal				
Sim	16 (67%)	0.004	10 (63%)	0.006
Não	8 (33%)		6 (37%)	
Desnutrição				
Sim	17 (71%)	0.003	11 (69%)	0.004
Não	7 (29%)		5 (31%)	
Proteína C-reativa				
> 0,5mg/L	18 (75%)	0.003	15 (94%)	0.002
< 0,5mg/L	6 (25%)		1 (6%)	
Grau de Isquemia L-F				
IIb	1 (4%)	0.002	1 (6%)	0.004
III	3 (13%)		4 (25%)	
IV	20 (83%)		11 (69%)	

n.a.: não aplicável
 ABF Aorto bi-femoral
 F-P SA femoro poplíteo supra-articular
 F-P IA femoro poplíteo infra articular
 L-F Leriche Fontaine Classificação

DISCUSSÃO

A literatura científica tem procurado elaborar *scores* preditivos de risco para esta população específica⁽¹³⁾ e pensa-se que, este estudo procurou identificar alguns dos parâmetros mais significativos. A anemia foi uma situação clínica frequentemente encontrada na nossa população (19%) sendo que, uma considerável percentagem de doentes com *outcomes* desfavoráveis apresentava anemia severa (11,5%). Estes resultados mostraram-se consistentes com estudos prévios que descrevem a sua associação com fases mais avançadas de DAP, atingimento da circulação distal e resultados desfavoráveis pós

revascularização^(14,15), encontrando-se descrito um risco relativo aumentado de 2.98 para amputação e 3.58 de mortalidade⁽¹⁶⁾. Apesar de discutível o mecanismo fisiopatológico por detrás desta associação, acredita-se que um mau fornecimento de oxigénio ao leito arterial distal e consequente hipoxia tecidual seja a nível do membro ou do tecido cardíaco condicione isquemia tecidual. Também a doença renal crónica foi uma patologia bastante prevalente com 15% de incidência global na nossa população. Os estudos publicados tendem a descrever estes doentes como mais idosos e com DAP mais severa⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ com taxas de complicações associadas ao membro, na ordem das 10 a 12 vezes mais quando perante estadios avançados da doença renal⁽²⁰⁾.

O mecanismo envolvido na aceleração do processo aterosclerótico permanece desconhecido, mas acredita-se estar associado a uma maior resposta inflamatória, elevada lipoproteína (a) e homocisteína, factores de risco conhecidos para DAP.

A nossa população estudada apresentava uma incidência de 16% de desnutrição. Um estado nutricional de pauperado está associado ao desenvolvimento de aterosclerose, é um risco cardio-vasculares independente e fator mau prognóstico em doentes com isquemia de membro⁽²¹⁻²⁴⁾. As explicações descritas baseiam-se na associação com maiores comorbilidades, redução da massa muscular e capacidade de mobilização para realização de programa de marcha, deficiência na capacidade de fornecimento de energia proteica, proteólise e lipólise aumentada com consequente cetonemia e deficiência de antioxidantes.

Em termos de marcadores analíticos associados à DAP, a proteína c-reativa tem sido dos mais estudados. Uma meta análise recente publicada por T.P. Singh et al⁽²⁵⁾ descreve uma associação existente não só com a PCR mas também com outros parâmetros inflamatórios mas também levanta a dúvida sobre se a correção deste parâmetro realmente se traduzirá em melhores resultados, mas poderá identificar um grupo de doentes carentes de vigilância mais apertada e onde as estatinas poderão ter maior preponderância.

Parece-nos, contudo, que a preponderância que cada um dos fatores analisados irá ter nos resultados estará dependente não só da sua severidade isolada, mas também da possível concomitância de outros fatores.

Todas estas condicionantes dificultam a elaboração de um modelo preditivo, funcionando como eventuais vieses, requerendo por isso estudos adicionais de maior validade científica.

Relativamente à análise dos resultados obtidos em termos de permeabilidade de *Bypass*, Natalia Egorova et al⁽²⁶⁾ descreve no seu estudo demográfico uma maior probabilidade de as doentes do sexo feminino se apresentarem num estadio mais avançado de doença e com uma maior taxa de mortalidade, principalmente entre os 40-80 anos, especialmente após cirurgia direta de revascularização. O mesmo estudo atribui esses resultados a questões hormonais, sendo a DAP menos frequente entre as mulheres no período pré e peri-menopausa na consequência de fatores hormonais e metabólicos que funcionam como “ateroprotectores”, descrevendo um aumento significativo da prevalência de DAP no período

pós-menopausa, passando de 3%-4.4% para 15.5% a 29%. Não se encontra, contudo, ainda descrita na literatura uma justificação para uma inferior permeabilidade de *bypass* neste género.

Os doentes com necessidade de construção de anastomose distal a nível infra genicular, muitas vezes mesmo com necessidade de recorrer a vasos crurais, corresponderão, normalmente a doentes com DAP num estadio de doença mais avançado o que, naturalmente se associa a uma inferior permeabilidade de *bypass*.

O estudo Basil⁽²⁷⁾ identificou idade avançada, perda tecidual presente, baixo índice tornozelo-braço e reduzido número de eixos distais mensuráveis como preditores de falência de *bypass*. A própria Sociedade Europeia de Angiologia e Cirurgia Vasculosa atribuiu com grande ênfase à importância da utilização de uma classificação abrangente em termos de classificação das lesões em doentes com DAP, a salientar a classificação WiFi onde a perda tecidual tem importância prognóstica significativa⁽²⁸⁾.

Em termos de limitações do estudo, assumimos que o tamanho amostral bem como a taxa de eventos (*end points*) registados são relativamente reduzidos, o que limita a validade dos resultados obtidos. Não foi assim possível, excluir inequivocamente a existência de factores preditores confundidores pelo que, não nos é permitido elaborar um *score* preditivo ou taxativamente questionar *scores* previamente publicados e analisados para elaboração deste trabalho.

Contudo, parece-nos viável dizer que os parâmetros aqui analisados se encontram relacionados com prognóstico desfavorável nos doentes com DAP, cuja validação necessita de maior suporte científico.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram que seguiram os protocolos estabelecidos pelo centro para a publicação de dados de pacientes.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses em potencial.

REFERÊNCIAS

1. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126;
2. 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;
3. Miyuki Yokoyama et al; Impact of Objective Malnutrition Status on the Clinical Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease Following Endovascular Therapy; *Circ J.* 2018 Feb 23;82(3):847–856. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0731. Epub 2017 Nov 30;
4. M.G.E. Tellez-Plaza, R.R. Fabsitz, et al., Cadmium exposure and incident peripheral arterial disease, *Circulation* 6 (6) (2013) 626e633
5. Natalie LY et al; Environmental tobacco smoke and peripheral arterial disease: A review; *Atherosclerosis* 266 (2017) 113e120
6. Desormais I, Aboyans V, Bura A, et al. Anemia, an independent predictive factor for amputation and mortality in patients hospitalized for peripheral artery disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(2):202–207
7. Paulina Perez et al; Anemia and Outcome in Outpatients With Peripheral Artery Disease; *Angiology.* 2016 May;67(5):484–9. doi: 10.1177/0003319715599864. Epub 2015 Aug 13
8. Víctor Aboyans et al; Editor's Choice – 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS); *E J Vasc and Endovascular Surgery*, March 2018 Volume 55; Issue 3, Pages 305–368;
9. F. Becker et al; Chapter I: Definitions, Epidemiology, Clinical Presentation and Prognosis; December 2011 Volume 42, Supplement 2, Pages S4–S12;
10. Juszczak MT et al; Total psoas area predicts medium-term mortality after lower limb revascularization; *J Vasc Surg*, 2018 Oct;68(4):1114–1125.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2018.01.040. Epub 2018 Jul 29;
11. Zander N et al; Development and validation of the Patient Benefit Index for peripheral arterial disease; *Vasa.* 2018 Apr;47(3):219–226. doi: 10.1024/0301-1526/a000687. Epub 2018 Jan 25;
12. Ali TZ et al; Modified Frailty Index Can Be Used to Predict Adverse Outcomes and Mortality after Lower Extremity Bypass Surgery; *Ann Vasc Surg.* 2018 Jan;46:168–177. doi: 10.1016/j.avsg.2017.07.007. Epub 2017 Jul 21;
13. <https://www.msmanuals.com/professional/resources/normal-laboratory-values/normal-laboratory-values>
14. Blanc B, Finch CA, Hallberg L, et al. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organization technical report series.* 1968;405:5–37;
15. Andress Schanzer et al; Risk stratification in critical limb ischemia: Derivation and validation of a model to predict amputation-free survival using multicenter surgical outcomes data; *J Vasc Surg* Volume 48, Issue 6, December 2008, Pages 1464–1471;
16. Paulina Perez et al; Anemia and outcome in outpatients with peripheral artery disease; *Angiology.* 2016 May; 67 (5): 484–9. doi 10.1177/0003319715599864. Epub 2015 Aug 13;
17. Ambulgekar NV et al; Association of Anemia With Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Peripheral Vascular Intervention: Insights From the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2 VIC); *J Invasive Cardiol.* 2018 Jan;30(1):35–42;
18. Toor IS, Jaumdally RJ, Moss MS, Babu SB. Preprocedural hemoglobin predicts outcome in peripheral vascular disease patients undergoing percutaneous transluminal angioplasty. *J Vasc Surg.* 2009;50:317–321;
19. Malyar N, Fu`rstenberg T, Wellmann J, et al. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. *Eur Heart J.* 2013;34(34):2706–2714;
20. Mathieu Bourrier et al; Peripheral artery disease: its adverse consequences with and without CKD, *AM J Kidney Dis.* 2020 May; 75 (5): 705–712;
21. Pasqualini L, Schillaci G, Pirro M, et al. Renal dysfunction predicts long-term mortality in patients with lower extremity arterial disease. *J Intern Med.* 2007;262(6):668–677;
22. Liew JP, 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(4):1084–1089;
23. Galal W, van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, Winkel TA, Bax JJ, et al. The obesity paradox in patients with peripheral arterial disease. *Chest* 2008;134:925e30;
24. Murata N, Soga Y, Iida O, Yamauchi Y, Hirano K, Kawasaki D, et al. Complex relationship of body mass index with mortality in patients with critical limb ischemia undergoing endovascular treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:297e305;
25. Boitano LT, Wang EC, Kibbe MR. Differential effect of nutritional status on vascular surgery outcomes in a Veterans Affairs versus private hospital setting. *Am J Surg* 2012;204:e27–37;
26. Zhang JQ, Curran T, McCallum JC, Wang L, Wyers MC, Hamdan AD, et al. Risk factors for readmission after lower extremity bypass in the American College of Surgeons National Surgery Quality Improvement Program. *J Vasc Surg* 2014;59:1331–9;
27. T.P. Singh et al; Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between C-Reactive Protein and Major Cardiovascular Events in Patients with Peripheral Artery Disease; *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2017) 54, 220–233;
28. Natalia Egorova, MPH, Ageliki G. Vouyouka MD, Jacquelyn-Quin MD, MPH, StephanieGuillermé MS, Alan Moskowitz MD, Michael Marin MD, Peter L. Faries MD, Analysis of gender-related differences in lower extremity peripheral arterial disease, *Journal of Vascular Surgery*, Volume 51, Issue 2, February 2010, Pages 378–379;
29. Andrew W. Bradbury et al, Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) trial: A survival prediction model to facilitate clinical decision making, *J Vas Surg*, May 2010 Volume 51, Issue 5, Supplement, Pages 52S–68S
30. Schanzer A et al, Risk stratification in critical limb ischemia: derivation and validation of a model to predict amputation-free survival using multicenter surgical outcomes data. *Mega J, Meadows J, Samson RH, Bandyk DF, Conte MS, J Vasc Surg.* 2008 Dec; 48(6):1464–71;

31. Akai T et al, Usefulness of the Bollinger scoring method in evaluating peripheral artery angiography with 64-low computed tomography in patients with peripheral arterial disease; *Int Angiol.* 2014 Oct;33(5):426-33
32. Vainas T et al, C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and to future cardiovascular events. *J Vasc Surg.* 2005 Aug; 42(2):243-51;
33. Bosevski M, Bosevska G, Stojanovska L Influence of fibrinogen and C-RP on progression of peripheral arterial disease in type 2 diabetes: a preliminary report; *Cardiovasc Diabetol.* 2013 Feb 1;12:29. doi: 10.1186/1475-2840-12-29;
34. Garofolo L, Ferreira SR, Miranda Júnior F; Association between peripheral arterial disease and C-reactive protein in the Japanese-Brazilian population; *Rev Col Bras Cir.* 2014 May-Jun;41(3):168-75;
35. Thomas E. Brothers et al, Predicting outcomes for infrapopliteal limb-threatening ischemia using the Society for Vascular Surgery Vascular
36. Quality Initiative; *J Vasc Surg* 2016 Jan;63(1):114-24.e5. doi: 10.1016/j.jvs.2015.08.063. Epub 2015 Oct 1.