

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:  
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares



**TESE DE DOUTORADO**

**RASTREIO DE DOENÇA ARTERIAL OBSTRUTIVA PERIFÉRICA:  
IMPACTO NO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE PACIENTES  
HIPERTENSOS E ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE PARA RE-  
ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR**

**JERUZA LAVANHOLI NEYELOFF**

Orientador: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Leila Beltrami Moreira

Porto Alegre, Novembro de 2012

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**FACULDADE DE MEDICINA**

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Cardiologia e Ciências Cardiovasculares



**TESE DE DOUTORADO**

JERUZA LAVANHOLI NEYELOFF

Orientador: Profª Drª Leila Beltrami Moreira

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do grau de Doutor.

Porto Alegre, Novembro de 2012

## CIP - Catalogação na Publicação

Neyeloff, Jeruza Lavanholi

RASTREIO DE DOENÇA ARTERIAL OBSTRUTIVA PERIFÉRICA:  
IMPACTO NO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE PACIENTES  
HIPERTENSOS E ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE PARA RE-  
ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR / Jeruza  
Lavanholi Neyeloff. -- 2012.  
127 f.

Orientadora: Leila Beltrami Moreira.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e  
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Doença Arterial Obstrutiva Periférica. 2.  
Índice Tornozelo Braquial. 3. Análise Econômica. 4.  
Meta Análises e Forest Plots. 5. Custo-Efetividade /  
Custo-Utilidade. I. Moreira, Leila Beltrami, orient.  
II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

BANCA EXAMINADORA

**PROF. DR. OTÁVIO BERWANGER**

Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital do Coração de São Paulo

Professor colaborador da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**PROF. DR DENIZAR VIANNA ARAUJO**

Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da

Universidade do Estado do Rio de Janeiro

**PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup> CARISI ANNE POLANCZYK**

Professora adjunta da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**ATA Nº21/12 DA COMISSÃO EXAMINADORA DESIGNADA PARA A TESE DE  
DOUTORADO DE JERUZA LAVANHOLI NEYELOFF**

Aos doze dias do mês de novembro do ano de dois mil e doze, às treze horas, no Anfiteatro Flávio Maciel de Freitas, no segundo andar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foram instalados os trabalhos da Comissão Examinadora, designada pela Comissão de Pós-graduação do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, para analisar a tese de doutorado da aluna Jeruza Lavanholi Neyeloff, intitulada: "Impacto do Rastreamento de Doença Arterial Obstrutiva Periférica em Pacientes Hipertensos na Otimização do Tratamento Farmacológico e Análise de Custo-Efetividade", sob a Presidência da Professora Leila Beltrami Moreira, Orientadora. A Comissão constituiu-se dos seguintes membros: Dr. Otávio Berwanger da Silva (HCor), Dr. Flávio Danni Fuchs (UFRGS), Dr. Denizar Vianna Araujo (UERJ) e Dra. Carisi Anne Polanczyk (UFRGS). A Orientadora declarou instalada a Comissão e após a exposição feita pela aluna, os Professores integrantes da Comissão proferiram seus comentários obtendo por parte da mesma os esclarecimentos solicitados. Finalmente os Professores, individualmente, emitiram os seguintes conceitos: Dr. Otávio Berwanger da Silva, conceito "A", Dr. Flávio Danni Fuchs, conceito "A", Dra. Carisi Anne Polanczyk, conceito "A" e Dr Denizar Vianna Araujo, (por video conferência) conceito "A". Nada mais havendo a tratar, foram encerradas as atividades da Comissão Examinadora e eu, Sirlei Ferreira Reis, Secretária do Programa, lavrei a presente ata.

Porto Alegre, 12 de novembro de 2012

*(Assinado no original)*

Profa. Leila Beltrami Moreira

Orientadora

*À minha orientadora Leila e aos demais colaboradores, sem os quais nenhuma página desse trabalho teria sido escrita.*

*Aos amigos; as histórias que partilho com vocês são grande parte de quem eu sou.*

*Ao meu amor, Fausto, que além da ajuda e apoio constantes me traz felicidade todos os dias sem nem precisar de esforço.*

*Aos meus pais, Célia e Vladimir que, mesmo nem sempre compreendendo, apoiaram todas as decisões e partilharam os desafios e conquistas.*

## AGRADECIMENTOS

A todos que fizeram ciência antes de mim, por tentarem compreender o mundo sem em nada diminuir sua poesia.

Aos professores Flávio e Sandra Fuchs, pela liderança precisa do grupo de pesquisa, e constante exemplo de ética e trabalho árduo na produção de ciência.

Aos demais professores do Programa de Pós Graduação em Cardiologia e da Faculdade de Medicina da UFRGS, e aos colegas de ambulatório e de pesquisa, pelas experiências compartilhadas e pelo apoio recebido. Também aos professores e pesquisadores do Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde, pela recepção no grupo e pela grande ajuda no aprendizado.

À equipe de trabalho da Unimed Porto Alegre, em especial aos colegas do Núcleo de Planejamento e Gestão e à equipe da Medicina Preventiva.

À minha família, espalhada pelo mundo todo, mas mesmo à distância sempre com palavras de apoio e encorajamento.

Ainda, opto por quebrar protocolo e agradecer também a quem dediquei esse trabalho. Devo um obrigado especial à professora Leila Beltrami Moreira, que já estando consolidada nos papéis de professora e amiga aceitou tornar-se também orientadora, e balanceou as três atribuições de forma magistral. Também a Carlos e Rafaela, por me aceitarem tantas vezes na mesa do almoço, inevitavelmente falando de trabalho.

À minha amiga Marina Moreira, pela companhia simplesmente adorável nessa jornada iniciada na matrícula da faculdade de Medicina. Também às amigas Ana, Gisele e Karen, colegas eternas, e à Marina Araujo, que me acompanha desde a 3ª série com uma amizade certa e constante.

Ao Fausto, por ter decidido ir jogar futebol com desconhecidos em março de 2010, e desde então ter feito minha vida mais feliz absolutamente todos os dias. Meu amor, fica registrado que você tinha razão: *acordar* ao seu lado é realmente a melhor coisa do mundo.

Aos meus pais, simplesmente por tudo que já fizeram e ainda fazem por mim. Não há palavras que descrevam o amor que sempre recebi; de poesias da terceira série dizendo que eu queria ser cientista a livros de receitas feitos artesanalmente, são tantos gestos de carinho que mal posso contar. Amo vocês.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
LISTA DE TABELAS E FIGURAS .....	x
RESUMO EM PORTUGUÊS.....	11
ABSTRACT IN ENGLISH.....	14
1. INTRODUÇÃO.....	17
2. REVISÃO DA LITERATURA .....	19
2.1 Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP) .....	19
2.1.1 Definição, Sintomas, Diagnóstico.....	19
2.1.2 Prevalência de DAOP (definida por ITB).....	21
2.1.3 Relevância Clínica.....	22
2.1.4 Manejo da DAOP.....	25
2.2 Uso de estatinas em prevenção primária.....	28
2.3 Outros Exames para Re-estratificação de Risco .....	29
2.4 Tomada de Decisão e Análises Econômicas em Saúde .....	31
2.4.1 Análises econômicas sobre uso de estatinas para prevenção primária .....	35
3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS.....	38
4. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA .....	39
5. ARTIGO 1 .....	48
5.1 Resumo em Português do Artigo 1 .....	65
6. ARTIGO 2.....	66
6.1 Resumo em Português do Artigo 2 .....	80
7. ARTIGO 3.....	81
7.1 Resumo em Português do Artigo 3 .....	104
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	105
9. Anexo 1 – Projeto de Pesquisa Original .....	107
10. Anexo 2 – Questionário de Edinburgh.....	124
11. Anexo 3 – Termo de Consentimento.....	125



## LISTA DE ABREVIATURAS

**ABI:** *Ankle Brachial Index*, Índice Tornozelo Braquial.

**AVC:** Acidente Vascular Cerebral

**CAC:** *Coronary Artery Calcium*, Cálcio Arterial Coronariano.

**CE:** *Cost-Effectiveness*, Custo-Efetividade.

**DAOP:** Doença Obstrutiva Arterial Periférica.

**ECR:** Ensaio Clínico Randomizado.

**FRS:** *Framingham Risk Score*, Escore de Risco de Framingham.

**HAS:** Hipertensão Arterial Sistêmica

**HAP:** Higher Ankle Pressure

**hs-CRP:** *High sensitivity C-Reactive Protein*, proteína C-reativa de alta sensibilidade.

**IAM:** Infarto Agudo do Miocárdio

**ICER:** *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, Razão de Custo Efetividade Incremental.

**ITB:** Índice Tornozelo Braquial.

**LAP:** Lower Ankle Pressure

**LDL:** *Low Density Lipoprotein*, Lipoproteína de Baixa Densidade.

**PAD:** *Peripheral Arterial Disease*, Doença Obstrutiva Arterial Periférica.

**QALY:** *Quality Adjusted Life Years*, Anos de Vida Ajustados pela Qualidade.

**ROC:** *Receiver Operating Characteristic*.

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

### Revisão de Literatura

Figura 1: Curvas de sobrevida em pacientes com DAOP .....	22
Figura 2: Riscos Relativos para Mortalidade por Qualquer Causa .....	24
Figura 3: Plano de custo-efetividade .....	34
Tabela 1: Riscos e ICERs para uso de estatinas no sistema holandês .....	35
Tabela 2: ICERs de acordo com Grupo de Risco e Limiar para Tratamento .....	36

### Artigo 1

Figure 1: Spreadsheet 1: Analysis.....	62
Figure 2: Spreadsheet 2: Forest Plot.....	63
Figure 3: Comparison of Forest Plots .....	64

### Artigo 2

Table 1. Description of the sample .....	77
Table 2. Comparison of patients with and without PAD (LAP criteria).....	77
Figure 1: Bland and Altman Plots .....	79

### Artigo 3

Table 1: Base case estimates and variation ranges .....	97
Table 2: Utilities and costs of the base scenarios for men and women.....	98
Table 3: Alternative Scenario - Statin adverse effects .....	98
Table 4: Alternative Scenario - Over the Counter Purchase of Statins .....	98
Figure 1: Model Overview .....	100
Figure 2: Scatter plots and CE Acceptability, Base Case .....	101
Figura 3: CE Acceptability curves, Alternative Scenarios .....	102
Table 1 Web Appendix: Analysis for lifetime (120 cycles).....	103
Table 2 Web Appendix: Increased Prevalence of Low ABI .....	103

## RESUMO EM PORTUGUÊS

### Introdução:

Doença arterial obstrutiva periférica é uma síndrome na qual placa aterosclerótica causa obstrução de artérias dos membros inferiores. Entre os fatores de risco estão tabagismo, dislipidemia, diabetes e hipertensão arterial. Embora esta última seja certamente o fator de risco mais freqüente, prevalência de DAOP nessa população não foi adequadamente avaliada. Apenas cerca de 10% dos indivíduos acometidos são sintomáticos e, portanto, diagnóstico exige exame complementar; o índice tornozelo braquial (ITB) é obtido calculando a razão entre pressão arterial aferida na artéria pediosa ou na tibial posterior sobre a pressão na artéria braquial, e é considerado padrão ouro para diagnóstico não invasivo. Valores abaixo de 0,9 são considerados para o diagnóstico de DAOP.

Há grande associação entre baixo ITB e incidência de eventos cardiovasculares. Buscando identificar indivíduos que obteriam maior benefício na prevenção de eventos, ITB foi proposto como possível re-estratificador para pacientes de risco cardiovascular intermediário.

Decisão sobre inclusão de exame na rotina de avaliação de pacientes de uma população tão ampla deve considerar também aspecto econômico; foram publicadas análises sobre uso de estatina em prevenção primária, e também estudo considerando Proteína C Reativa de alta sensibilidade como exame para re-estratificação, porém todas em cenário internacional. Até o momento não há avaliação econômica sobre o ITB como re-estratificador de risco, em cenário internacional ou nacional.

Para a revisão da literatura necessária optou-se por calcular sumário de efeitos utilizando software amplamente disponível, e evidenciou-se que um guia para tal análise não estava presente na literatura. Ainda, identificou-se dificuldade em visualizar graficamente dados descritivos de estudos observacionais.

### Métodos:

Foi conduzido estudo transversal em ambulatório de referência em hipertensão. Uma amostra aleatória de pacientes teve ITB aferido por dois examinadores treinados. Dois métodos de cálculo do ITB foram utilizados, considerando-se a maior pressão e a menor pressão do tornozelo (respectivamente, HAP e LAP). Um subgrupo de participantes teve ITB aferido por dois examinadores para avaliar concordância.

Para análise econômica, desenhou-se estudo de custo-utilidade da perspectiva do sistema público de saúde. Construiu-se um modelo de Markov seguindo uma coorte teórica de pacientes de risco cardiovascular intermediário, comparando as estratégias de cuidado usual (sem uso de estatinas e sem rastreio), rastreio por ITB (e conseqüente prescrição de estatinas para pacientes com ITB baixo), e estatinas para todos os pacientes (sem rastreio). Os custos foram baseados em estimativas do sistema público de saúde e outros parâmetros foram baseados em uma ampla revisão da literatura.

### Resultados:

Orientação passo a passo para condução de meta-análise de estudos observacionais utilizando o Microsoft Excel foi descrita, e foi também desenvolvida metodologia para geração de gráficos *Forest Plot* nesse software. Planilhas com as fórmulas e modelo de gráfico foram disponibilizadas para download em periódico de acesso livre.

No estudo transversal, 222 pacientes foram incluídos (85,6% da amostra inicial). A maioria dos participantes era do sexo feminino (71,7%), com idade média de  $64 \pm 11,2$  anos. Prevalência de DAOP foi de 14,9% (10,81% - 18,99%), considerando HAP e 33,8% (28,31% - 39,29%), considerando LAP. Concordância entre examinadores foi satisfatória por todas as avaliações. Entre os pacientes (38%) que não recebiam estatinas, 8,2% teriam mudança de prescrição após aferição de ITB por HAP (3% da

amostra inicial). No entanto, utilizando o método de LAP, até 31,8% dos que não utilizavam hipolipemiantes mudariam de prescrição (12% da amostra original).

No modelo de custo-utilidade desenvolvido, a prescrição de estatinas para todos os pacientes de risco intermediário dominou as demais estratégias no caso base, retornando mais utilidades e menos custos. O modelo foi sensível aos efeitos adversos das estatinas, e um decréscimo de 1% na qualidade de vida dos pacientes em uso de estatinas anularia benefícios de redução de eventos. Em um cenário alternativo considerando os custos de compra privada de estatinas, cuidado usual seria a alternativa menos dispendiosa, e os ICERs para rastreamento com ITB e para prescrição de estatinas para todos os pacientes seriam 72.317 e 83.325 R\$ / QALY para os homens e 47.496 e 77.721 R\$ / QALY para as mulheres.

#### Conclusões Principais:

Identificamos que DAOP é prevalente entre pacientes hipertensos, particularmente se considerado cálculo por menor pressão distal. Entre os principais achados da tese, vê-se que aferição de ITB como exame de rastreamento nessa população pode acarretar mudança no tratamento farmacológico de contingente significativo de pacientes.

Apesar disso, os resultados da análise econômica indicam que estratégia que prescreva estatinas para toda população de risco cardiovascular intermediário deve prover mais utilidades e menor custo, desde que seja considerada como medicamento com pouco impacto deletério na qualidade de vida dos pacientes e de muito baixo custo. Em cenários alternativos onde essas premissas não se mantenham, ITB como exame de rastreamento poderia constituir alternativa com razão de custo-efetividade incremental dentro do aceitável para padrões brasileiros.

## ABSTRACT IN ENGLISH

### Thesis Title:

Screening for Peripheral Arterial Disease: Impact on Pharmacological treatment of Hypertensive Patients and Cost-Effectiveness Analysis in Cardiovascular Risk Re-Stratification

### Introduction:

Peripheral arterial disease (PAD) is a syndrome in which atherosclerotic plaque causes obstruction in the arteries of the lower limbs. Smoking, dyslipidemia, diabetes and hypertension are among the risk factors. While the latter is certainly the most frequent risk factor, the prevalence of PAD in this population has not been adequately evaluated. Only about 10% of affected individuals are symptomatic, and therefore diagnosis requires further examination. The ankle brachial index (ABI), which is the ratio of blood pressure measured in the dorsalis pedis or posterior tibial artery to the pressure measured on the brachial artery, is considered the gold standard for noninvasive diagnosis. Values below 0.9 are considered abnormal.

There is a strong association between low ABI and incidence of cardiovascular events. In an effort to identify individuals who would more likely benefit from primary prevention, the ABI has been proposed as a tool for re-stratifying patients at intermediate cardiovascular risk.

A decision regarding inclusion of this test in routine evaluation of such a large population must consider economic consequences; analyses of statin use on primary prevention have been published, and a study evaluating screening with high-sensitivity C-Reactive Protein has also been published, but only considering an international scenario. To date, no economic assessment regarding the ABI has been conducted, neither abroad nor at national level.

During literature review, we identified that guides for meta-analyzing data using widely available software were not available. We also encountered difficulty in graphically displaying descriptive data from observational studies.

#### Methods:

We conducted a cross-sectional study in a reference hypertension outpatient clinic. A random sample of patients was selected and had ABI measured by two trained examiners. Two methods of calculating the ABI were used, considering the higher (HAP) and lower (LAP) ankle pressures. In a subset of patients the ABI was performed by both examiners to assess agreement.

For the economic assessment, we conducted a cost-utility analysis from the public health system perspective. Markov model was designed to follow theoretical cohorts at intermediate-risk for cardiovascular events, comparing the strategies of usual care (no statins and no screening), ABI screening (and prescription of statins for patients with low ABI), and statins for all patients (without screening). Costs were based in public health system estimates and other parameters were based on a broad literature review.

#### Results:

A step by step description on performing a meta-analysis on Microsoft Excel was described, and a methodology for generating Forest Plots using this software was also developed. Spreadsheets with the formulas and a chart model was made available for download on an open access journal.

On the cross-sectional study 222 patients were included (85.6% of the original sample). Most participants were females (71.7%), with a mean age of  $64 \pm 11.2$ . Prevalence of PAD was 14.9% (10.81% – 18.99%) considering the HAP and 33.8% (28.31% – 39.29%) considering LAP. Agreement between examiners was satisfactory by all assessments. Among the 38% of patients not receiving lipid therapy, 8.2% would

change prescription after ABI screening by HAP (3% of the original sample). However, using the LAP method, up to 31.8% of those not using lipid lowering therapy would change prescription (12% of the original sample).

On the cost-utility analysis, prescribing statins for all intermediate risk patients dominated the other strategies on the base case, yielding more utilities and fewer costs. The model was sensible to statin adverse effects, with a 1% decrement in quality of life negating statins benefits. In an alternative scenario considering costs for over the counter statins purchase, no screening would be the least costly alternative, and the ICERS for ABI screening and statins for all patients would be 72,317 and 83,325 R\$/QALY for men and 47,496 and 77,721 R\$/QALY for women.

#### Main Conclusions:

We identified that PAD is prevalent among hypertensive patients, particularly if the lower ankle pressure is considered. Among the main findings of this thesis, we conclude that measurement of ABI as a screening test in this population may lead to change in the pharmacological treatment of a significant number of patients.

Nevertheless, the results of the economic analysis indicate that a strategy prescribing statins to all intermediate cardiovascular risk population would provide more utilities at a lower cost, once statins are considered a drug with little deleterious impact on quality of life and of a very low cost. In alternative scenarios where these assumptions may not hold, the incremental cost-effectiveness ratio of an ABI screening strategy could be within the acceptable standards for Brazil.



## 1. INTRODUÇÃO

A obstrução de artérias dos membros inferiores por placa aterosclerótica é chamada de doença arterial obstrutiva periférica (DAOP). Considerada parte de síndrome aterosclerótica sistêmica, está fortemente associada com outros eventos cardiovasculares, principalmente doença coronariana.

Devido a adaptações musculares e hemodinâmicas, circulação periférica, e menor mobilidade por outras causas em pacientes mais idosos, sintomatologia é infreqüente, podendo estar presente em menos de 10% dos pacientes acometidos. Assim, para o diagnóstico adequado é necessário exame de rastreio. O índice tornozelo-braquial, razão entre pressão arterial sistólica da artéria tibial posterior ou dorsal do pé e a pressão arterial sistólica medida na artéria braquial, é considerado padrão ouro como diagnóstico não invasivo.

Os principais fatores de risco são tabagismo, dislipidemia, diabetes mellitus e hipertensão arterial (HAS). Entre esses, HAS certamente é a condição mais prevalente, atingindo de 22 a 44% dos adultos no Brasil. Nesse contexto, prevalência de DAOP entre população de hipertensos ainda não foi adequadamente avaliada.

Como mencionado anteriormente, DAOP está associado a risco aumentado para desfechos cardiovasculares, aumentando em cerca de 60% a incidência de mortalidade por qualquer causa. Entendendo aterosclerose como fenômeno sistêmico, e lembrando que há recomendação de avaliação de risco de pacientes sem eventos prévios através de um escore de risco global (como Framingham ou SCORE), ITB foi proposto como teste para re-estratificação de risco – elevando pacientes de risco intermediário para alto, com conseqüente indicação de estatina para prevenção de eventos cardiovasculares.

Para avaliar essa possível re-estratificação de risco cabe considerar, além da prevalência de DAOP, se pacientes com fatores de risco recém diagnosticados já não estariam em uso de estatinas, pois na prática clínica nem sempre apenas pacientes de

alto risco (>20% em 10 anos, pelo escore de risco de Framingham) recebem essa prescrição.

Finalmente, decisão sobre inclusão de exame na rotina de avaliação de pacientes de uma população tão ampla deve considerar também aspecto econômico: os custos incrementais não só do rastreamento com ITB, mas também da prescrição de estatinas.

Assim, essa tese se propõe a investigar prevalência de DAOP em população de hipertensos, e avaliar o impacto de um possível rastreamento com ITB no tratamento farmacológico dos pacientes. Propõe-se também a avaliar custo-utilidade da re-estratificação de risco cardiovascular com ITB de população com risco intermediário, fazendo para isso a revisão necessária da literatura. Nessa revisão de literatura, identificamos dificuldade em combinar estimativas de estudos observacionais, e assim também esse ponto foi abordado no primeiro artigo desta tese, que descreve passo a passo a condução de metanálise e elaboração de gráfico *Forest Plot* no programa Microsoft Excel. O segundo artigo apresenta os resultados do estudo transversal que avaliou a prevalência de DAOP entre pacientes hipertensos de um centro de referência e finalmente, bem como impacto no tratamento farmacológico, e o terceiro artigo traz a análise econômica.

Espera-se que os resultados do artigo metodológico facilitem revisões sistemáticas, particularmente a visualização gráfica de medidas descritivas. Ainda, espera-se que os achados principais auxiliem no manejo clínico dos pacientes, do ponto de vista do médico assistente, e também que sirvam para embasar políticas públicas de saúde.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Doença Arterial Obstrutiva Periférica (DAOP)

#### 2.1.1 Definição, Sintomas, Diagnóstico.

Doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) é uma patologia caracterizada pela diminuição de fluxo sanguíneo nas artérias dos membros inferiores, durante o exercício ou mesmo em repouso. A obstrução é de origem aterosclerótica, com espessamento da camada intimal e formação de placa na parede arterial, e conseqüente redução do calibre do vaso e aumento da resistência ao fluxo.

O sintoma mais freqüente da DAOP é a claudicação intermitente (CI), presente em 2% dos indivíduos acima de 65 anos [1], e que pode ser detectada com 91% de sensibilidade pelo questionário de Edimburgh [2]. No entanto, a grande maioria dos pacientes é assintomática ou apresenta sintomas sutis que dificilmente são reconhecidos [3,4]. Assim, apenas avaliação por anamnese e exame físico tradicional não é suficiente para diagnosticar a doença. Em estudos que avaliaram concomitantemente presença de DAOP, definida por exames de rastreio, e presença de claudicação, definida por questionário sintomatológico, fica patente a baixa sensibilidade dos sintomas em indicar patologia. No estudo PARTNERS [5], de 2001, apenas 11% dos participantes com DAOP apresentavam claudicação; no Cardiovascular Health Study [6], apenas 2% dos indivíduos apresentavam claudicação intermitente, enquanto 12% dos participantes apresentavam DAOP.

O padrão ouro para definição de tratamento vascular é a angiografia, mostrando estenose de 50% ou mais do lúmen arterial [7,8]. Por ser exame invasivo e custoso não deve ser usado em rastreio nem em doença leve. Diversos exames não invasivos foram propostos, como avaliação segmentar da pressão arterial, pletismografia, ultrassonografia e ressonância magnética. Destaca-se o índice tornozelo-braquial (ITB), razão entre pressão arterial sistólica da artéria tibial posterior ou dorsal do pé (medida com auxílio de aparelho de ultrassom) e a pressão arterial sistólica medida na

artéria braquial. Consideram-se alterados valores menores que 0,90, embora também tenha se demonstrado risco para valores acima de 1,3 ou 1,4 [7]. Revisão de 1988 [9] mostrou sensibilidade de 95% e especificidade de 100% quando comparado com angiografia, mas como os estudos foram conduzidos em populações restritas questionava-se o uso do ITB em grandes pesquisas epidemiológicas. Em 1996 Lijmer et al comparou novamente ITB com angiografia, encontrando área sob curva ROC de 0,95. Na análise de regressão logística ajustando para potenciais vieses, encontrou sensibilidade de 80% e especificidade de 96%, sem alterar área sob a curva [10].

Grandes estudos epidemiológicos passaram a usar o ITB a partir da década de 90 [6,11–13], e estudaram o seu impacto na saúde cardiovascular, permitindo que o ITB seja hoje considerado como preditor de eventos (vide abaixo). Pelo importante significado clínico e por sua praticidade e fácil execução, é considerado o padrão ouro para diagnóstico não invasivo tanto em estudos epidemiológicos como na prática clínica [14].

Embora a recomendação oficial seja realizar cálculo do índice utilizando a maior das pressões distais (artéria tibial posterior ou artéria pediosa), há dúvida se a sensibilidade aumentaria com uso da menor pressão distal. Cálculo usando o menor valor entre pressões distais mostrou-se melhor preditor de tempo e duração de caminhada no teste de caminhada de seis minutos [15]. Estudo comparando os dois métodos à ultrassonografia arterial duplex de membros inferiores encontrou, respectivamente, sensibilidade e especificidade de 0,89 e 0,93 usando o menor valor, e de 0,68 e 0,99 usando o maior valor, com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$  em teste de McNemar) [16]. Em 2008 foi publicado seguimento de seis anos de 830 pacientes, evidenciando taxas de eventos comparáveis entre os grupos de ITB alterado usando os dois cálculos: 28% com cálculo tradicional e 25% com modificado, contra 14% no grupo controle. [17].

### 2.1.2 Prevalência de DAOP (definida por ITB)

Estima-se que 27 milhões de indivíduos apresentem essa patologia na Europa e América do Norte [18], e cerca de oito milhões nos Estados Unidos [19]. Em 1996, 63.000 internações anuais nos Estados Unidos já se deviam à DAOP [20]; considerando a maior prevalência em indivíduos idosos [21], bem como o envelhecimento da população e a maior sobrevivência de pacientes com doenças crônicas, é adequado supor que o número de indivíduos afetados pela DAOP e seu impacto no sistema de saúde hoje sejam muito maiores.

O Cardiovascular Heart Study [22], estudo americano observacional de base populacional desenhado especificamente para avaliar fatores de risco de doença aterosclerótica em maiores de 65 anos, avaliou mais de 5.000 indivíduos e encontrou prevalência de DAOP de 12%. Em pacientes maiores de 70 anos ou com outros fatores de risco associados, a prevalência chega a 29% [23].

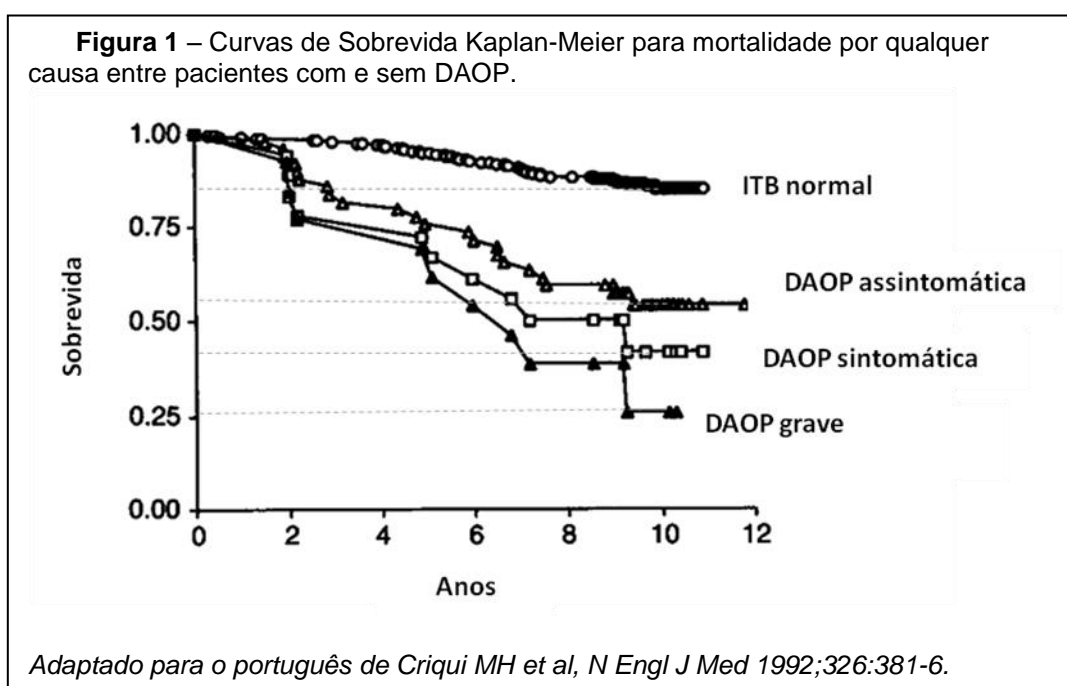
Entre os dados nacionais destaca-se o estudo Hearts of Brazil [24], publicado em 2008, que avaliou 1170 indivíduos de 72 cidades brasileiras: encontrou-se prevalência de DAOP de 10,5%, taxa elevada considerando-se a idade da população (44±14,7 anos).

Especificamente entre hipertensos, há dados em estudo americano antigo [25] reportando prevalência entre 2 e 5%. Entre estudos mais recentes, viu-se prevalência de 14,4% [26] em estudo húngaro, multicêntrico, incluindo mais de 21.000 pacientes (idade média de 61,4 anos), e prevalência de 7,3% [27] em estudo finlandês, entre pacientes sem qualquer outro fator de risco que não hipertensão.

No Brasil, há estudo com 65 pacientes conduzido no Rio de Janeiro, incluindo apenas hipertensos idosos (maiores de 65 anos, idade média 73 anos). Encontrou-se prevalência de 12% quando ITB foi calculado usando a maior pressão distal, e de 32% usando o cálculo modificado, com menor pressão distal [28].

### 2.1.3 Relevância Clínica

Uma das primeiras coortes de pacientes com DAOP foi iniciada em 1980, como parte do *The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study* [29], ainda usando avaliação segmentar da pressão arterial e velocidade de fluxo aferida por ultrassonografia Doppler como exames de rastreio. O seguimento de 565 indivíduos entre 38 e 82 anos (média 66 anos) por dez anos foi publicado em 1992 [12], mostrando um risco relativo de 3,1, 5,9 e 6,6 para mortalidade por qualquer causa, por causa cardiovascular e por causa coronariana, respectivamente, no grupo com DAOP (ajustada para sexo, idade e fatores de risco). Após exclusão dos indivíduos com doença cardiovascular na linha de base os riscos ajustados encontrados foram 3,1, 6,3 e 4,3, respectivamente (figura 1).



Estudo desenhado especificamente para aferir incidência e história natural de DAOP sintomática e assintomática foi realizado em Edimburgo em 1988, categorizando pacientes em sintomáticos, assintomáticos com doença maior (ITB  $\leq$  0,90 e queda de PA distal durante hiperemia reativa, ou ITB  $<$  0,70, ou hiperemia reativa  $>$  35%), assintomáticos com doença menor (ITB  $\leq$  0,90, ou hiperemia reativa  $>$  20%) e normais (ITB  $>$  0,90 e hiperemia reativa  $<$  20%). O seguimento dos pacientes

por cinco anos mostrou risco relativo para morte cardiovascular de 2,67, 2,08 e 1,74 nos grupos acima, respectivamente, comparados com grupo normal. Os assintomáticos com doença maior apresentaram risco para morte por qualquer causa mais elevado, com RR de 2,44 [30].

Estudos mais novos passaram a utilizar somente ITB como definição de DAOP, procedimento consolidado após publicação da primeira versão do *guideline* TASC, em 2000 [3]. O *ARIC study*, publicado em 2007, seguiu mais de 12.000 participantes por tempo médio de 13,1 anos, encontrando razão de risco para eventos coronarianos fatais e não fatais de 2,81 e 2,05 para homens e mulheres brancas, e de 4,86 e 2,34 para homens e mulheres negras, no grupo com ITB  $\leq 0,90$  comparado a  $>0,90$ . [31]

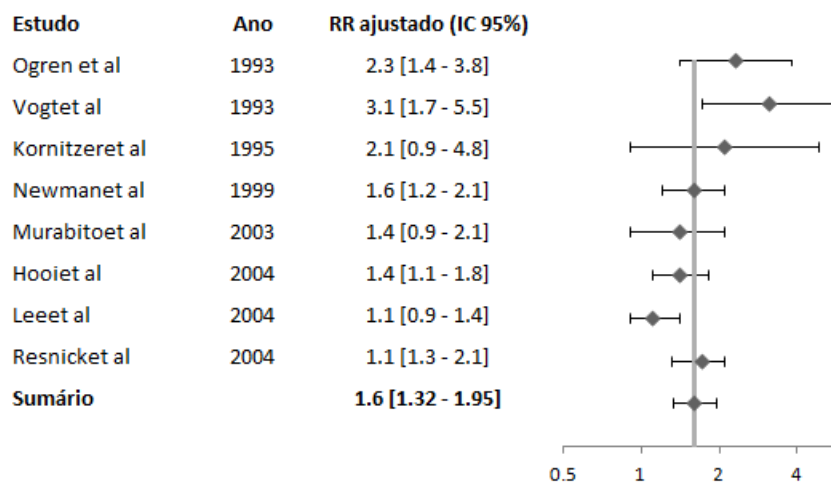
Meta-análise desse e de outros estudos baseados em categorização por ITB foi conduzida pelo grupo *Ankle Brachial Index Collaboration* e publicada no periódico *Atherosclerosis* em 2006 [32]. Os achados individuais de cada estudo e o sumário de efeitos calculado estão apresentados na figura 2.

O único estudo prospectivo especificamente de hipertensos incluiu apenas pacientes acima de 60 anos, pois trata-se de parte da coorte do Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) [33]. ITB  $\leq 0,90$  foi encontrado em 25,5% dos 1537 participantes. Nesse grupo, em seguimento médio de 16 meses risco relativo para mortalidade por qualquer causa foi de 4,1 (IC 95% 2,0 to 8,3), sem mudanças após excluir da análise os pacientes com doença cardiovascular na linha de base [34].

A partir do comprovado aumento de risco cardiovascular e do entendimento de que DAOP faz parte de síndrome aterosclerótica complexa, provavelmente de ocorrência sistêmica e não local, o ITB foi proposto como possível re-estratificador de pacientes com risco cardiovascular intermediário.

Diversos outros exames têm sido propostos para esse fim, como ultrassonografia carotídea, escore coronariano de cálcio, e proteína C reativa ultra-sensível (ver abaixo). Tendo todos esses exames nível de evidência IIa (provável benefício) [33], escolha entre eles pode ser baseada em grande parte pela disponibilidade e custo.

**Figura 2 – Riscos Relativos para Mortalidade por Qualquer Causa**



*Adaptado para o português de Heald C et al, Atherosclerosis 2006;189:61-9*

Em 2008, meta-análise de dados individuais de pacientes, incluindo estudos acima e outros, analisou mais de 480.000 pessoas-ano [34] e combinou o ITB ao escore de risco de Framingham (FRS) para prever eventos cardiovasculares e mortalidade. Indivíduos com ITB <0,90 apresentaram o dobro de mortalidade total, mortalidade cardiovascular e eventos coronarianos graves em dez anos do que o esperado em cada categoria do FRS; segundo dados do estudo, aferição do ITB re-estratificaria 19% dos homens e 36% das mulheres para alto risco cardiovascular.

Apesar da alta prevalência e importante morbidade e mortalidade, DAOP ainda é subdiagnosticada [23]; estudo populacional holandês aferiu ITB em 3170 pacientes de diferentes clínicas públicas nacionais; entre todos os casos de DAOP, 68% não eram conhecidos pelos médicos assistentes; mesmo entre casos com ITB<0,75, 48% eram desconhecidos [35].

Os *guidelines* do *American College of Cardiology and American Heart Association* (ACC/AHA) e da *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease* (TASC II) enfatizam a necessidade de diagnóstico de DAOP, mas há divergência quanto às populações a serem rastreadas [8,14]. Recomenda-se



formalmente aferição de ITB em pacientes com risco cardiovascular intermediário (entre 10 e 20 % em 10 anos); entre 50 e 69 anos com fatores de risco; maiores de 70 anos; com dor em membros inferiores ao esforço (claudicação intermitente) [8,14]. No entanto, essas recomendações freqüentemente não são seguidas na prática clínica, talvez porque tampouco o real impacto do rastreio é conhecido. Alguns estudos sugeriram ampliar a população a ser rastreada [5,27,36]. Não existem diretrizes nacionais sobre rastreio da patologia.

#### 2.1.4 Manejo da DAOP

Os principais fatores de risco modificáveis estão bem estabelecidos, e são essencialmente os mesmos da aterosclerose como um todo: tabagismo, dislipidemia, diabetes mellitus e hipertensão arterial (HAS).

Um dos poucos estudos de incidência de DAOP, conduzido na Holanda, seguiu 2589 indivíduos por em média 7,2 anos. Verificou-se incidência de DAOP assintomática de 9,9 por 1000 pessoas-ano em risco. Com modelo de regressão logística calculou-se risco relativo para desenvolvimento de DAOP de 1,7 (IC 1,3 – 2,4) para pacientes hipertensos, levemente menor do que tabagismo (RR 2,2 IC 1,5-3,2) e diabetes mellitus (RR 2,1 IC 1,4-3,3), e maior do que hipercolesterolemia (RR 1,5 IC 1,0-2,3) [37], definindo então essa população como de risco.

Pacientes com DAOP devem ter sua pressão arterial controlada objetivando valores <140/90mmHg ou <130/80mmHg em diabéticos ou nefropatas. Não há consenso sobre qual a classe de anti-hipertensivo de escolha; diretrizes da ACC/AHA [14] e TASC II [8] sugerem tiazídicos ou inibidores da enzima conversora de angiotensinogênio, conforme indicação do JOINT VII [38]. Revisão da Cochrane de 2003 [39] buscando Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) que comparassem dois anti-hipertensivos ou um anti-hipertensivo a placebo em paciente com DAOP encontrou apenas dois estudos com mais de um mês de seguimento. Em 2008 o

Journal of Vascular and Endovascular Surgery publicou revisão sobre o tratamento de HAS em pacientes com DAOP, concluindo que há urgente necessidade de estudos envolvendo pacientes com doença arterial periférica, particularmente estudos prospectivos avaliando benefícios de uma classe de fármacos sobre outra [40]. Também não há indicações específicas sobre controle de diabetes mellitus; recomenda-se atingir HbA1C <7% [7,41].

Embora HAS e dislipidemia sejam prevalentes em pacientes com DAOP, eles recebem menos tratamento do que paciente com outros tipos de doenças arteriais obstrutivas [42]. Estudo em ambiente de atenção primária realizou rastreio para DAOP em pacientes idosos ou com fatores de risco [5]. Tanto entre pacientes com DAOP recém-diagnosticada como em previamente diagnosticada, hipertensão e hiperlipidemia eram menos frequentemente tratadas em comparação com pacientes portadores de outras doenças cardiovasculares (84% e 88% vs 95%; P=0,001).

O benefício do uso de anti-agregantes plaquetários em pacientes com DAOP foi avaliado em meta-análise publicada por Berg et al na periódico JAMA [43]. A revisão incluiu 18 estudos prospectivos, randomizados, tanto duplo cegos como abertos, comparando aspirina e/ou dipiridamol a placebo ou outro grupo de controle, e atingindo um total de 5269 pacientes. Apesar de redução discreta, mas significativa, em AVC (RR 0,64; CI 95% 0,42 – 0,99), não houve benefício sobre incidência de IAM, mortalidade total ou cardiovascular. Algumas limitações importantes foram ressaltadas em editorial [44] da mesma edição: limitado poder estatístico (70% de poder para detectar 20% de diferença); 25% dos participantes apresentando diabetes mellitus (população na qual o benefício de AAS pode ser reduzido) e, principalmente, inclusão de 15 estudos anteriores a 1995, com definições de DAOP diferentes das atuais, limitando a generalização dos resultados.

Em 2010 houve publicação dos resultados do estudo *Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial* [45]. O estudo randomizou 3350 pacientes com ITB <9,0 e sem doença cardiovascular prévia para receber aspirina ou placebo. Após 8 anos de

seguimento não houve diferença significativa na incidência de desfechos entre os dois grupos. No entanto, o estudo inclui número limitado de participantes, com menos de 80% de poder para detectar uma diferença de 20%.

Assim, uma vez questão permanece parcialmente aberta, com espaço para novos ensaios clínicos, no momento não se pode afirmar que há comprovação de prevenção de eventos cardiovasculares com o uso de AAS em pacientes com DAOP.

Quanto ao uso de estatinas nessa população, há meta-análise conduzida por Aung et al e publicada na Cochrane Database em 2007 [46]. Dezoito ensaios clínicos randomizados sobre terapia para redução lipídica em pacientes com DAOP foram incluídos na revisão. Houve redução significativa de eventos cardiovasculares nos estudos que aferiram esse desfecho (OR 7,74, IC 95% 0,55 – 0,98), devido principalmente à redução em eventos coronarianos (OR 0,76, IC 95% 0,67 – 0,87). Limitação importante do trabalho deve-se a inclusão de estudos antigos, usando como drogas hipolipemiantes sulodexida, policosanol e óleo de peixe. O estudo LEADER [47] utilizou fibrato, e apenas três estudos utilizaram estatinas: HPS [48], Mohler 2003 [49], e Mondillo 2003 [50]. Os dois últimos são estudos menores (n= 354 e n=86, respectivamente), e avaliaram apenas distância de caminhada e sintomatologia, mostrando benefício no uso em curto prazo. Apenas o HPS avaliou desfechos cardiovasculares (evento vascular maior definido como composto de IAM, AVC e revascularização). Em análise de subgrupo pré-planejada, foram incluídos 6748 pacientes com DAOP, randomizados para receber simvastatina 40mg ou placebo. Após seguimento médio de 5 anos, alocação ao grupo simvastatina associou-se com redução de 22% em eventos vasculares (26,4% no grupo simvastatina contra 32,7% no grupo placebo), independente dos níveis lipídicos basais.

## 2.2 Uso de estatinas em prevenção primária.

Uso de estatinas é consenso para pacientes que já sofreram eventos, mas há debate sobre seu uso em prevenção primária. A diretriz americana e a europeia recomendam prescrição de estatinas em pacientes nas categorias de maior risco cardiovascular (respectivamente, > 20% no FRS e >10% no SCORE) [33,51], e a consideram como opção para pacientes de risco intermediário com outras evidências de doença aterosclerótica.

Parte da controvérsia deve-se a achado positivo do estudo Jupiter, que incluiu pacientes sem doença cardiovascular, com LDL <130 mg/dL e hs-CRP elevada: participantes em uso de rosuvastatina 20mg apresentaram redução de 20% de mortalidade [52]. Questiona-se se estatinas teriam o mesmo benefício relativo em pacientes sem eventos prévios, comparada a prevenção secundária, e se esse efeito seria constante nas diferentes categorias de risco, independente do risco basal dos pacientes. A primeira meta-análise pós estudo Jupiter que buscou avaliar especificamente mortalidade geral em pacientes sem doença cardiovascular foi publicada em 2010. Onze estudos foram incluídos, e não houve redução significativa de risco (0,91; IC 95% 0,83-1,01). Não houve, no entanto, estimativa do risco basal dos pacientes, nem análise de outros desfechos. Em 2011 um grupo canadense revisou estudos comparando estatinas a placebo em pacientes de baixo risco cardiovascular. O risco foi definido a partir da incidência de eventos em 10 anos no grupo controle; de modo geral isso correspondeu a pacientes sem doença cardiovascular ou diabetes na linha de base. Vinte e oito estudos foram incluídos, 23 avaliando mortalidade por qualquer causa. Entre esses, 8 estavam presentes na meta-análise anterior; os estudos ASPEN e CARDS foram excluídos por incluírem somente pacientes com diabetes, e o estudo PROSPER por apresentar risco cardiovascular >20% em 10 anos. O risco relativo para mortalidade por qualquer causa foi de 0,90 (0,84 – 0,97) para todos os estudos, e de 0,83 (0,73 – 0,94) entre os estudos com risco em 10 anos <10% [53].

Nova meta-análise foi publicada no Lancet em 2012, incluindo dados individuais de pacientes de 22 ensaios clínicos comparando estatinas a placebo. Baseando-se em dados de entrada dos pacientes foram definidas cinco categorias de risco cardiovascular, e a análise foi estratificada segundo essa definição. O risco relativo para evento vascular maior (definido como infarto e AVC fatais ou não fatais, ou revascularização) na categoria de 10 a 20% de risco em 10 anos foi de 0,79 (0,74 - 0,85). As análises de mortalidade foram inconsistentes entre as categorias de risco e entre participantes com e sem doença na linha de base, em parte devido à incidência limitada desses eventos [54].

Assim, estatinas parecem ter benefício relativo similar em faixas de risco intermediárias sobre a incidência de eventos, porém permanece dúvida se há redução de mortalidade geral. É possível que o benefício relativo seja menor nesses pacientes, mas também que a incidência limitada de eventos amplie o intervalo de confiança da estimativa.

### 2.3 Outros Exames para Re-estratificação de Risco Cardiovascular Intermediário

Há consenso na literatura sobre benefício de avaliar pacientes sem eventos prévios com um escore de risco global, que considere fatores de risco de forma aditiva e simultânea [33,51]. Diferentes escores foram propostos, tendo em comum a classificação em categorias de risco baixo, médio ou alto [55,56]. No entanto, dentro de cada categoria há variação na presença e gravidade de doença aterosclerótica, e assim avaliação de doença subclínica pode refinar a predição de risco para desfechos [57]. Ainda, como grande parte da população se encaixa na categoria de risco intermediário, identificar pacientes dessa categoria que possam obter benefícios maiores com prevenção otimizada tem sido grande foco de pesquisa.

O valor clínico de um marcador de risco deve ser avaliado de acordo com seus efeitos no cuidado ao paciente e com os desfechos atingidos [58]. Recomenda-se que avaliação de um novo marcador de risco responda três perguntas: se pode ser aferido

pelo médico; se adiciona nova informação ao caso; se ajuda o médico assistente a manejar pacientes [59]. Diversos marcadores de risco foram propostos além do ITB, como tomografia para cálcio coronariano (*coronary artery calcium*, CAC), espessura da parede intimal carotídea e proteína C-reativa de alta sensibilidade (*high sensitivity C-Reactive Protein*, hs-CRP) [33].

Um estudo recente de pacientes da coorte americana MESA demonstrou maior discriminação de eventos com uso de CAC, mas ITB, hs-CRP e história familiar de eventos também estiveram independentemente associados com incidência de eventos cardiovasculares [60]. Espessura intimal carotídea não manteve associação na análise multivariada.

Combinação de cada um desses exames com escore de risco de Framingham (FRS) já foi testada em diferentes coortes. O estudo *South Bay Heart Watch* arrolou 1461 pacientes assintomáticos, com escore de Framingham > 10% mas sem doença cardiovascular ou diabetes, e após seguimento médio de 7 anos observou-se que a área sob curva ROC (receiver operating characteristic) para predição de eventos cardiovasculares com uso de FRS e CAC foi discretamente superior a ao uso do FRS sozinho ( $0,68 \pm 0,03$  versus  $0,63 \pm 0,03$ ,  $P < 0,001$ ) [61].

Análise de hs-CRP foi realizada em 3006 participantes da segunda geração do estudo de Framingham. Após 12 anos de seguimento, verificou-se que apesar de não afetar significativamente a predição de eventos (comparando áreas sob a curva ROC através da estatística C), o modelo combinando hs-CRP ao FRS atigiu uma melhora líquida de reclassificação (*net reclassification improvement*, NIT) de 5,6% para eventos cardiovasculares totais ( $P=0,014$ ) e de 11,8% para desfechos coronarianos duros ( $P=0,009$ ) [62]. Coorte suíça encontrou estimativas menores [63]: mais de 5000 participantes foram seguidos por média de 12,8 anos, após medição de hs-CRP e mais 5 possíveis biomarcadores de risco. Apesar de 8% da coorte sofrer reclassificação quando qualquer mudança de categoria de risco foi considerada,

apenas 1% sofreria reclassificação quando apenas os movimentos que levassem a mudança de prescrição foram considerados.

Conforme descrito no item 2.2.3, Relevância Clínica, meta-análise de estudos observacionais estimou que adicionar ITB ao FRS re-estratificaria 19% dos homens e 36% das mulheres para alto risco cardiovascular.

#### 2.4 Tomada de Decisão e Análises Econômicas em Saúde

Tomar uma decisão em saúde, seja do ponto de vista do médico, paciente ou gestor, sempre objetiva selecionar a “estratégia ideal”, que balanceará riscos e benefícios da melhor forma. História natural da doença, eficácia e riscos da opção terapêutica, expectativa de vida do paciente e ainda questões éticas são alguns fatores que classicamente afetam a tomada de decisão clínica. Quando se adiciona a essas considerações sobre custos, estamos frente a uma decisão também econômica [64].

Incluir aspecto econômico na tomada de decisão em saúde parte do entendimento de que recursos são escassos e finitos [65], quer sejam expressos como diretamente financeiros (verba estatal para compra de medicamentos) ou expressos em recursos de outra natureza (humanos, estruturais e logísticos). Segundo Muenning [66], o desafio é então decidir a melhor alocação de recursos, que permita maximizar quantidade e qualidade de vida para uma população.

A compreensão da afirmação acima depende do conceito de custo-oportunidade: o custo de não obter os benefícios decorrentes do mesmo valor aplicado em uma alternativa. Em outras palavras, é definido como o valor de um bem no seu melhor uso alternativo ou o verdadeiro valor de recursos sacrificado pela sociedade [64]. Como exemplo: se um país com uma pequena população dispõe de determinada verba em saúde, optar por financiar um transplante pode significar suspender as campanhas de vacinação [66].

A Rede Internacional de Agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA) define *avaliação de tecnologias em saúde* como um campo multidisciplinar que estuda as implicações médicas, sociais, éticas e econômicas do desenvolvimento, difusão e uso de tecnologias da saúde. Ainda, pode-se definir *tecnologia em saúde* como qualquer intervenção em saúde, seja de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação. Pode-se incluir aqui tanto medicamentos e equipamentos quanto procedimentos ou rotinas de cuidado assistencial [67].

Uma avaliação econômica é a comparação de duas ou mais alternativas em termos de seus custos e consequências [65]. Embora a expressão “custo-efetividade” seja comumente usada de forma genérica para descrever todos os tipos de análise [64], as análises econômicas em saúde podem ser classificadas de acordo com suas unidades de medida: custo-minimização, custo-benefício, custo-efetividade e custo-utilidade. Na análise de custo-minimização a efetividade das alternativas deve ser idêntica e, portanto, a comparação fica restrita aos custos, elegendo-se a alternativa mais barata. Na análise de custo-benefício os dois eixos são convertidos em unidades monetárias, e assim os resultados são apresentados em benefícios líquidos (benefícios da intervenção menos os custos da intervenção). Por tratar-se de análise muito abrangente, ocupa posição de destaque entre as avaliações econômicas; porém, transformar desfechos clínicos em valor monetário representa dificuldades técnicas e constitui tópico controverso, e assim essa análise não é frequentemente empregada.

Análises de custo-efetividade propriamente ditas apresentam o benefício em unidades de medida clínica – anos de vida salvos, infartos evitados, dias livres de sintomas. São freqüentes na literatura, e sua maior utilidade é na comparação de alternativas excludentes (ou seja, intervenções para uma mesma patologia, que não possam ser implementadas concomitantemente).

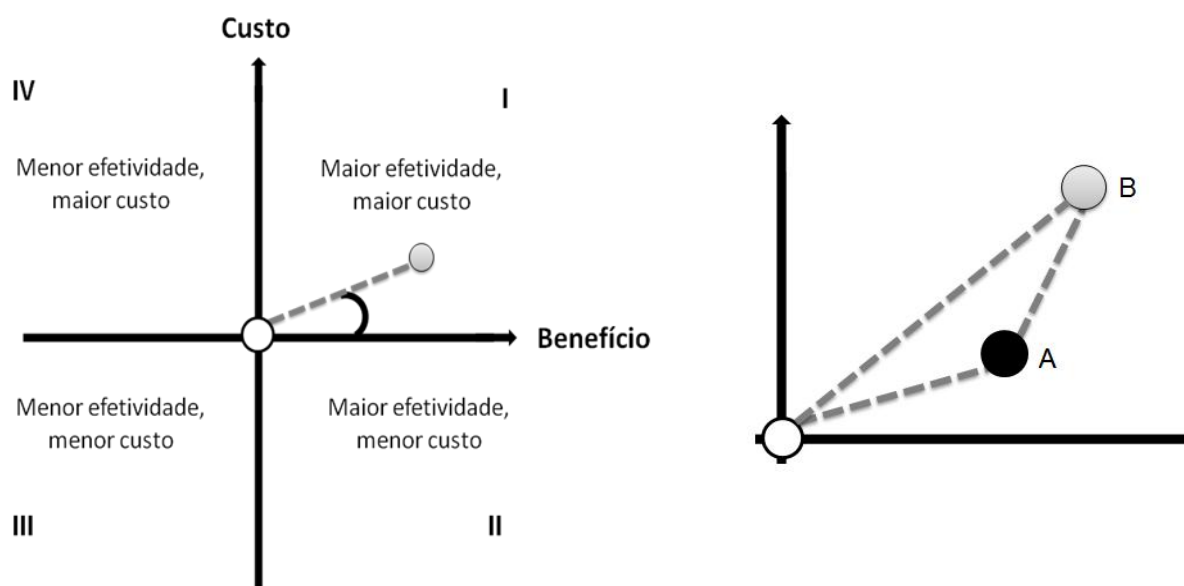


Nas análises de custo-utilidade os desfechos são aferidos em anos de vida ajustados pela qualidade (*quality adjusted life years*, QALY). Essa metodologia permite valorar ganhos em qualidade de vida mas não em sobrevida, bem como ponderar de forma inferior ganhos de sobrevida que provêm qualidade de vida muito baixa. A principal vantagem é a comparabilidade entre diferentes estratégias de saúde voltadas a diferentes condições de saúde.

As análises de custo-efetividade e custo-utilidade podem ser apresentadas graficamente em um plano de custo-efetividade (figura 1) [68]. Na prática, a maior parte das novas tecnologias em saúde cai no quadrante I, ou seja, aumenta o ganho em saúde, mas há também aumento de custos. O detalhe desse quadrante auxilia também na diferenciação entre *razão média* e *razão incremental de custo-efetividade* (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, ICER). A razão média de custo-efetividade é calculada dividindo o custo pelo benefício (ambos por paciente) da estratégia avaliada, independente dos comparadores (simplesmente  $\text{Custo}_B / \text{Benefício}_B$ ). A razão incremental compara os custos e benefícios adicionais de uma estratégia em relação à outra, pela fórmula  $(\text{Custo}_B - \text{Custo}_A) / (\text{Benefício}_B - \text{Benefício}_A)$ . O uso da ICER é sempre recomendado em análises de custo-efetividade, pela maior aplicabilidade na tomada de decisão. É importante lembrar que o cuidado atual deve sempre ser considerado, mesmo que seja a inexistência de estratégia específica. Na figura 1, o ICER da intervenção A é representado pela inclinação da reta entre origem e alternativa A, e o ICER da intervenção B pela inclinação da reta entre alternativas A e B.

Para estimar a efetividade e também o custo das alternativas em saúde deve-se buscar as melhores informações possíveis, e mais aplicáveis à população em estudo. Os dados de custo devem estar de acordo com o local e a perspectiva adotada para a análise. Grandes ensaios clínicos randomizados e meta-análises podem responder as questões de efetividade, enquanto estudos observacionais locais podem melhorar estimativas de probabilidades de patologias e seus desfechos.

**Figura 3** – Plano de custo-efetividade; detalhe no quadrante I comparando estratégias A e B



*Adaptado para o português de Black WC, Med Decis Making 1990 set;10:212-4*

Meta-análises de estudos observacionais também tem sido realizadas, seguindo orientações propostas pelo *MOOSE Statement* [69]. Apesar da importância de sumarizar essas estimativas, identifica-se dificuldade nos softwares específicos para meta-análise em lidar graficamente com medidas descritivas observacionais, como taxas, prevalências e incidências.

Uma vez identificadas as fontes de dados e os sumários de efeito, para agregar essas informações é bastante útil o uso de modelos matemáticos que representem o cenário estudado. Weinstein e colaboradores definem um modelo como uma metodologia analítica que estuda eventos ao longo do tempo, comparando populações, com o propósito de estimar efeitos de uma intervenção sobre retornos de saúde e de custos [57]. Diversos tipos de modelos analíticos podem ser usados para simular cenários de saúde; independente do tipo de modelo, pacientes transitarão ao longo do tempo entre diferentes estados de saúde, e sofrerão eventos com conseqüências clínicas e econômicas de acordo com probabilidades pré-

estabelecidas. Quando há eventos que podem se repetir ao longo do tempo, e quando temos parâmetros e desfechos relacionados ao tempo, uma opção freqüente é a escolha pelo Modelo de Markov [70], um modelo estocástico no qual a probabilidade condicional de um estado futuro depende apenas do estado atual, mas não da seqüência de eventos precedentes.

#### 2.4.1 Análises econômicas sobre uso de estatinas para prevenção primária

Implementar um novo exame na rotina de avaliação de risco de população tão ampla certamente tem impacto econômico considerável. Uma das primeiras análises econômicas avaliando estatinas considerou custos do sistema holandês e efetividade de cinco estudos, modelando o custo-efetividade da medicação em função do risco basal dos pacientes. Os resultados individuais dos estudos estão sumarizados na tabela 1: a partir do modelo de regressão, e considerando o limiar holandês da época de cerca de £18.000, apenas pacientes com risco basal superior a 19% em 10 anos deveriam receber estatina como rotina [71].

**Tabela 1: Riscos e ICERs para uso de estatinas no sistema holandês**

<b>Estudo</b>	<b>Risco Basal</b>	<b>ICER</b>
AFCAPS/ TexCAPS	9%	51.400
WOSCOPS	20%	26.013
CARE	36%	9.970
LIPID	36%	8.028
4S	47%	6.695

*Adaptado para o português de Hout Baet al, Eur Heart J 2001;22:751-61*

Após a publicação do estudo Jupiter algumas avaliações econômicas foram conduzidas considerando apenas os dados desse estudo [72,73]. Uma vez que os resultados desse ensaio clínico são os mais favoráveis na literatura sobre uso de estatina, também essas análises encontraram custo efetividade bastante favorável, de 25.198 e 10.889 dólares por QALY.

Duas análises foram publicadas pelo mesmo grupo de pesquisa utilizando dados primários do estudo HPS para estimar consumo de recursos e efetividade, e modelagem para ampliar o horizonte de análise. Na análise conduzida no cenário britânico, estatinas obtiveram ICER menor que £2500 por ano de vida ganho mesmo em pessoas com risco de eventos cardiovasculares em 10 anos de apenas 5% [74]. Já na análise no cenário americano, o custo de prevenir uma morte dentro do período de 5 anos do estudo variou entre \$1.300 para pessoas com 42% de risco em 5 anos e \$216.000 para participantes com risco de 12% em 5 anos [75].

Nova análise de custo efetividade, também no cenário americano, mas considerando custo menor de estatinas e englobando evidências agregadas ao invés de estudo único, categorizou grupos de risco e diferentes limiares para iniciar tratamento com estatinas. Os achados são sumarizados na tabela 2; tratar pacientes com LDL acima de 160 mg/dL é custo-econômico independente do risco basal, enquanto tratar pacientes com risco moderado (com fatores de risco, mas risco de eventos em 10 anos menor que 10%) apresenta baixa razão de custo efetividade incremental mesmo tratando pacientes com LDL < 100mg/dL [76].

**Tabela 2: ICERs de acordo com Grupo de Risco e Limiar para Tratamento**

Grupo de Risco	ICER de acordo com limiar para tratamento			
	Todos	>100mg/dL	>130mg/dL	>160mg/dL
Moderadamente alto (2 FRs, risco 10%–20%)	23.000 ± 2700	- 804 ± 1.500	- 9.900 ± 1.700	- 19.000 ± 2.400
Moderado (2 FRs, risco 0%–10%)	37.000 ± 4.500	6.300 ± 2.400	- 8.100 ± 2.200	- 16.000 ± 2.400
Baixo risco (1 FR)	110.000 ± 11.000	35.000 ± 5.100	7.800 ± 3.200	- 11.000 ± 2.800
Menor risco (0 FR)	490.000 ± 99.000	150.000 ± 32.000	47.000 ± 13.000	- 5.900 ± 6.400

ICER = razão de custo-efetividade incremental; FR = Fator de risco

*Adaptado de Lazar LD et al, Circulation 2011;124:146-53*

Revisão de análises econômicas conduzidas no cenário americano comparou os resultados de quatro avaliações, e concluiu que, após controle para risco basal dos

participantes considerados, o principal elemento diferenciador entre os estudos era o preço considerado das estatinas, mas não estimativa de efetividade [77].

Opção intermediária entre prescrever estatinas a toda população de médio risco é identificar pacientes sob maior risco de eventos, e que, portanto, se beneficiariam mais da intervenção. Proteína C-reativa de alta sensibilidade e índice tornozelo braquial parecem ser os exames mais aplicáveis como rotina de re-estratificação, pela facilidade de realização. Estudo de custo-efetividade existe apenas para uso da hs-PCR, e em cenário americano [78]: em modelo de Markov considerando dados de efetividade do estudo Jupiter, os investigadores compararam uso de estatinas para população com escore de Framingham acima de 20%, re-estratificação com hs-PCR, e uso de estatinas em toda a população com risco intermediário. Essa última alternativa foi custo-efetiva e dominante no modelo, a não ser quando considerado decréscimo de 1% na qualidade de vida dos usuários de estatina, cenário no qual rastreamento com hs-CRP era dominante.

Até o momento não existem avaliações de custo efetividade sobre rastreamento com ITB, no cenário brasileiro ou mesmo internacional.

### 3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Estudos têm sido conduzidos objetivando definir prevalência de DAOP em diferentes populações, mas há escassez de dados entre hipertensos, particularmente no Brasil. Tampouco há informações sobre proporção de pacientes não diagnosticados, mas já em uso de estatina por outras causas.

Baseando-se no entendimento de aterosclerose como acontecimento sistêmico, e entendendo DAOP como marcador de doença subclínica, ITB é visto como exame para possível re-estratificação de pacientes de risco cardiovascular intermediário. Até o momento inexistente estudo de custo-efetividade comparando as intervenções de rastreio de DAOP por ITB versus tratamento usual em pacientes hipertensos para re-estratificação de risco cardiovascular. Estudos desta natureza são necessários para subsidiar políticas públicas e tomada de decisão para pacientes individuais.

Considerando que para análises com modelagem há necessidade de revisão de literatura, e freqüentemente de síntese de evidências estudos observacionais, haveria benefício em descrever metodologia específica para esse cálculo utilizando software amplamente disponível, bem como desenvolver ferramenta para visualização gráfica dos resultados de estudos observacionais.

#### Objetivos:

Descrever metodologia para condução de meta-análise sem necessidade de software especializado e desenvolver ferramenta para elaboração de *forest plots* adequados à visualização de dados de estudos observacionais.

Determinar prevalência de DAOP em pacientes hipertensos de ambulatório de referência e avaliar o uso prévio de estatinas nos recém diagnosticados.

Estimar a proporção de pacientes hipertensos que sofrem modificação da prescrição medicamentosa após diagnóstico de DAOP.

Determinar se rastreio de DAOP com ITB é custo-efetivo na re-estratificação de pacientes com risco cardiovascular intermediário.

#### 4. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

- 1 Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc* 1985;**33**:13-8.
- 2 Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol* 1992;**45**:1101-9.
- 3 Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000;**31**:S1-S296.
- 4 McDermott MM. The magnitude of the problem of peripheral arterial disease: epidemiology and clinical significance. *Cleve Clin J Med* 2006;**73 Suppl 4**:S2-7.
- 5 Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, *et al.* Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *Jama* 2001;**286**:1317.
- 6 Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, *et al.* Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the cardiovascular health study. Cardiovascular health study (CHS) collaborative research group. *Circulation* 1993;**88**:837.
- 7 ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Circulation* 2006;**113**:e463-e465.
- 8 Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, *et al.* Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;**33 Suppl 1**:S1-75.
- 9 Fowkes FG. The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol* 1988;**17**:248-54.
- 10 Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, *et al.* ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol* 1996;**22**:391-8.

11 McDermott MM, Feinglass J, Slavensky R, *et al.* The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J Gen Intern Med* 1994;**9**:445-9.

12 Criqui MH, Langer RD, Fronek A, *et al.* Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;**326**:381-6.

13 Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, *et al.* Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 1997;**131**:115-25.

14 Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, *et al.* ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)--summary of recommendations. *J Vasc Interv Radiol* 2006;**17**:1383-1397; quiz 1398.

15 McDermott MM, Criqui MH, Liu K, *et al.* Lower ankle/brachial index, as calculated by averaging the dorsalis pedis and posterior tibial arterial pressures, and association with leg functioning in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2000;**32**:1164-71.

16 Schröder F, Diehm N, Kareem S, *et al.* A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006;**44**:531-6.

17 Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, *et al.* Different Calculations of Ankle-Brachial Index and Their Impact on Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation* 2008;**118**:961-7.



- 18 Belch JJF, Topol EJ, Agnelli G, *et al.* Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med* 2003;**163**:884-92.
- 19 Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, *et al.* Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;**119**:480-6.
- 20 Kannel WB. The demographics of claudication and the aging of the American population. *Vasc Med* 1996;**1**:60-4.
- 21 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**:738-43.
- 22 Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, *et al.* Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993;**88**:837-45.
- 23 Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, *et al.* Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;**286**:1317-24.
- 24 Makdisse M, Pereira A da C, Brasil D de P, *et al.* Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq Bras Cardiol* 2008;**91**:370-82.
- 25 Ramsay LE. Intermittent claudication in hypertensive men. *J R Coll Physicians Lond* 1979;**13**:100-2.
- 26 Farkas K, Járαι Z, Kolossváry E, *et al.* High prevalence of peripheral arterial disease in hypertensive patients: the Evaluation of Ankle-Brachial Index in Hungarian Hypertensives screening program. *Journal of hypertension* 2012;**30**:1526-32.
- 27 Korhonen PE, Syvänen KT, Vesalainen RK, *et al.* Ankle-brachial index is lower in hypertensive than in normotensive individuals in a cardiovascular risk population. *J Hypertens* 2009;**27**:2036-43.

28 Monteiro R, Marto R, Neves MF. Risk Factors Related to Low Ankle-Brachial Index Measured by Traditional and Modified Definition in Hypertensive Elderly Patients. *Int J Hypertens* 2012;**2012**. doi:10.1155/2012/163807

29 Williams OD, Mowery RL, Waldman GT. Common methods, different populations. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1980;**62**:IV18-23.

30 Leng GC, Lee AJ, FOWKERS FG., *et al*. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *International journal of epidemiology* 1996;**25**:1172.

31 Weatherley BD, Nelson JJ, Heiss G, *et al*. The association of the ankle-brachial index with incident coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study, 1987-2001. *BMC Cardiovasc Disord* 2007;**7**:3.

32 Heald C, Fowkes F, Murray G, *et al*. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis* 2006;**189**:61-9.

33 Writing Committee Members, Greenland P, Alpert JS, *et al*. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;**122**:2748-64.

34 Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, *et al*. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;**300**:197-208.

35 Stoffers HEJ., Rinkens PEL., Kester AD., *et al*. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *International journal of epidemiology* 1996;**25**:282.

36 Shinozaki T, Hasegawa T, Yano E. Ankle-arm index as an indicator of atherosclerosis: its application as a screening method. *J Clin Epidemiol* 1998;**51**:1263-9.

- 37 Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, *et al.* Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am J Epidemiol* 2001;**153**:666-72.
- 38 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**:2560-72.
- 39 Lip GYH, Makin AJ. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;:CD003075.
- 40 Singer DRJ, Kite A. Management of Hypertension in Peripheral Arterial Disease: Does the Choice of Drugs Matter? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2008;**35**:701-8.
- 41 Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, *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 Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;**32**:2851-906.
- 42 McDermott MM, Mehta S, Ahn H, *et al.* Atherosclerotic Risk Factors Are Less Intensively Treated in Patients with Peripheral Arterial Disease Than in Patients with Coronary Artery Disease. *J Gen Intern Med* 1997;**12**:209-15.
- 43 Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, *et al.* Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2009;**301**:1909-19.
- 44 McDermott MM, Criqui MH. Aspirin and secondary prevention in peripheral artery disease: a perspective for the early 21st century. *JAMA* 2009;**301**:1927-8.
- 45 Fowkes FGR, Price JF, Stewart MCW, *et al.* Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;**303**:841-8.

- 46 Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, *et al.* Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;:CD000123.
- 47 Meade T. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;**325**:1139-1139.
- 48 Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;**45**:645-654; discussion 653-654.
- 49 Mohler ER, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol Reduction With Atorvastatin Improves Walking Distance in Patients With Peripheral Arterial Disease. *Circulation* 2003;**108**:1481-6.
- 50 Mondillo S, Ballo P, Barbati R, *et al.* Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *The American Journal of Medicine* 2003;**114**:359-64.
- 51 Perk J, Backer GD, Gohlke H, *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* Published Online First: 3 Maio 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs092
- 52 Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, *et al.* Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *New England Journal of Medicine* 2008;**359**:2195-207.
- 53 Tonelli M, Lloyd A, Clement F, *et al.* Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011;**183**:e1189-e1202.

- 54 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet* 2012;**380**:581-90.
- 55 Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, *et al.* Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998;**97**:1837 -1847.
- 56 Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, *et al.* A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 2001;**323**:75-81.
- 57 Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, *et al.* Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. *Value Health* 2003;**6**:9-17.
- 58 Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, *et al.* Criteria for Evaluation of Novel Markers of Cardiovascular Risk A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2009;**119**:2408-16.
- 59 Morrow DA, Lemos JA de. Benchmarks for the Assessment of Novel Cardiovascular Biomarkers. *Circulation* 2007;**115**:949-52.
- 60 Yeboah J MR. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;**308**:788-95.
- 61 Greenland P LL. Coronary artery calcium score combined with framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;**291**:210-5.
- 62 Wilson PWF, Pencina M, Jacques P, *et al.* C-Reactive Protein and Reclassification of Cardiovascular Risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;**1**:92-7.
- 63 Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, *et al.* Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009;**302**:49-57.

64 Brazil. Area de Economia da Saúde e Desenvolvimento. *Avaliação econômica em saúde : desafios para gestão no Sistema Unico de Saúde*. Brasília, DF: Editora MS 2008.

65 Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, *et al*. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3<sup>o</sup> ed. Oxford University Press, USA 2005.

66 Muennig P. *Cost-Effectiveness Analysis in Health: A Practical Approach*. 2<sup>o</sup> ed. Jossey-Bass 2007.

67 INAHTA - International Network of Agencies for Health Technology Assessment. <http://inahta.episerverhotell.net/HTA/> (acessado 17 out2012).

68 Black WC. The CE plane: a graphic representation of cost-effectiveness. *Med Decis Making* 1990;**10**:212-4.

69 Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, *et al*. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;**283**:2008-12.

70 Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993;**13**:322-38.

71 Hout BA van, Simoons ML. Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors. Whom to treat? *Eur Heart J* 2001;**22**:751-61.

72 Slejko JF, Page RL 2nd, Sullivan PW. Cost-effectiveness of statin therapy for vascular event prevention in adults with elevated C-reactive protein: implications of JUPITER. *Curr Med Res Opin* 2010;**26**:2485-97.

73 Choudhry NK, Patrick AR, Glynn RJ, *et al*. The Cost-Effectiveness of C-Reactive Protein Testing and Rosuvastatin Treatment for Patients With Normal Cholesterol Levels. *J Am Coll Cardiol* 2011;**57**:784-91.

74 Heart Protection Study Collaborative. Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20 536 people. *BMJ* 2006;**333**:1145-1145.

75 Statin cost-effectiveness in the United States for people at different vascular risk levels. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;**2**:65-72.

76 Lazar LD, Pletcher MJ, Coxson PG, *et al.* Cost-effectiveness of statin therapy for primary prevention in a low-cost statin era. *Circulation* 2011;**124**:146-53.

77 Mitchell A, Simpson R. Statin cost effectiveness in primary prevention: A systematic review of the recent cost-effectiveness literature in the United States. *BMC Research Notes* 2012;**5**:373.

78 Lee KK, Cipriano LE, Owens DK, *et al.* Cost-effectiveness of using high-sensitivity C-reactive protein to identify intermediate- and low-cardiovascular-risk individuals for statin therapy. *Circulation* 2010;**122**:1478-87.

## 5. ARTIGO 1

*Publicado em janeiro de 2012 no periódico **BMC Research Notes**:*

*BMC Research Notes* 2012, **5**:52 doi:10.1186/1756-0500-5-52

*Disponível em <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/5/52>*

### **META-ANALYSES AND FOREST PLOTS USING A MICROSOFT EXCEL SPREADSHEET: STEP-BY-STEP GUIDE FOCUSING ON DESCRIPTIVE DATA ANALYSIS.**

Jeruza L Neyeloff \* §<sup>1</sup>, Sandra C Fuchs <sup>†1,2</sup>, Leila B Moreira <sup>†1,2</sup>

<sup>1</sup> Graduate Program of Cardiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>2</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

\* Conceived the article, designed spreadsheets, drafted the article.

† Revised the Manuscript, approved final version.

§ Corresponding author

Email addresses:

JLN: jeruza\_med@yahoo.com.br

SCF: scfuchs@terra.com.br

LBM: lbmoreira@hcpa.ufrgs.br



## ABSTRACT

Background: Meta-analyses are necessary to synthesize data obtained from primary research, and in many situations reviews of observational studies are the only available alternative. General purpose statistical packages can meta-analyze data, but usually require external macros or coding. Commercial specialist software is available, but may be expensive and focused in a particular type of primary data. Most available softwares have limitations in dealing with descriptive data, and the graphical display of summary statistics such as incidence and prevalence is unsatisfactory. Analyses can be conducted using Microsoft Excel, but there was no previous guide available.

Findings: We constructed a step-by-step guide to perform a meta-analysis in a Microsoft Excel spreadsheet, using either fixed-effect or random-effects models. We have also developed a second spreadsheet capable of producing customized forest plots.

Conclusions: It is possible to conduct a meta-analysis using only Microsoft Excel. More important, to our knowledge this is the first description of a method for producing a statistically adequate but graphically appealing forest plot summarizing descriptive data, using widely available software.

## BACKGROUND

Meta-analyses and systematic reviews are necessary to synthesize the ever-growing data obtained from primary research. Performing a search on Pubmed limiting to the type of article, the Mesh term “meta-analysis” will yield 4223 results in 2010 only. Although reviews of interventional studies, especially clinical trials, provide the best evidence, there are several situations in which observational studies are the only alternative. Meta-analyses of these studies are becoming more common, particularly after publication of the MOOSE statement [1]. Some of the studies are not concerned with the assessment of relative risks or odds ratios, but are focused on a summary statistics of incidence or prevalence.

General purpose statistical packages such as SPSS, Stata, SAS, and R can be used to perform meta-analyses, but it is not their primary function and hence they all require external macros or coding. These can be downloaded, but are not always easy for the researcher to understand or customize. Additionally, the first three programs do not have free access, with prices ranging from \$250 to over \$30,000 depending on version and country. R is a very resourceful open source package, but its use in health is still limited, due mostly to the need of programming instead of a point-and-click interface.

There are some software packages specifically developed to conduct meta-analyses. RevMan [2] is a freeware program from the Cochrane Collaboration that requires the researcher to fill all steps of a systematic review. It only accepts effect sizes in traditional formats. Metawin [3] and Comprehensive Metanalysis (CMA) [4] are commercial software that have user friendly interfaces. The former only accepts three types of primary data, while the latter has a purchase cost, but accepts more types of data. It can perform advanced analyses, but there are still limitations regarding graphic display, particularly of descriptive data, since CMA does not allow customization of the forest plot produced. Finally, there is also Meta-Analysis Made Easy (MIX) [5], an add-on for Excel. It can be used for analysis of descriptive data selecting the input type to

“continuous”, but the free version does not allow for analysis of original data, only build in datasets. Some other options are no longer available, as FAST\*PRO [6], and others are still currently under development, as Meta-Analyst [7].

Another option would be to analyze data using directly Microsoft Excel. Although it has a purchase cost, it is usually already installed in most computers, bundled with Microsoft Office package. Most researchers would be uncomfortable entering all the formulas themselves, since they may seem complex at first. However, if the calculations are done in steps, statistics like  $Q$  and  $I^2$  can be computed with basic arithmetic operations. Borestein et al [8] cites the impossibility of producing forest plots as an important limitation, but we have developed a method to turn a scatter plot into a statistically correct forest plot, allowing the researcher to take advantage of all excel formatting tools. Our work is separated into two spreadsheets, so researchers can use both to conduct all calculations or simply the second one if they have already analyzed the data in any other software, but want an appealing graphical way of presenting it.

## FINDINGS

### **Technical Notes**

The method described here was designed on a laptop with Intel Core Duo 2.2GHz processor, 4GB RAM, running Windows Seven 64 bit and Microsoft Office Excel 2007. The spreadsheets were later tested on Excel 2003, with no differences found in either the calculations or graphs.

The outcome of meta-analyses is the *effect summary*. However, some reviews may only aim in combining rates or prevalences; technically these cannot be called “effects”, since there is nothing “causing” it, and the correct term would be *single group summary*. We will refer to both these estimates simply as “outcome” in order to avoid confusion, and maintain only the abbreviation as *es* to follow textbooks standard.

Since we have established that the limitation of the existing software packages is handling descriptive data, we will be using *rates* in our example so that the difference in the final forest plot is more overt. The data could be the prevalence of smoking in a country or the incidence of myocardial infarction in high risk patients. We chose to use theoretical numbers so we could openly distribute the spreadsheets, test particular formulas and compare results obtained with other software. All formulas are presented in traditional equations and also in excel format.

Steps 1 and 2 always require adjustments according to study type and outcome. Columns in light grey in spreadsheet 1 are the ones to be adapted, while columns in dark grey do not require any modification regardless of study type (this includes all further steps of the guide). The necessary adjustments can be easily found on methodological books [8–10].

Cell B14 should be filled with the number of studies being analyzed. There are annotations on the spreadsheet that pop up when the mouse pointer is upon selected cells, so the downloaded file can be used without constant consultation of the full article. The explanation for the formulas and detailing of steps are not present on the spreadsheet though. A recently published paper by Schriger et al [11] reviewed over 300 systematic reviews and highlighted important aspects of producing forest plots, which were considered in developing this approach.

### **Steps in Analyzing Data and Producing a Forest plot:**

#### **Spreadsheet 1 – Analysis (fig 1)**

1. Calculating the outcome (effect size, *es*)

In our example we have the number of events and the number of subjects in columns B and C, so we can simply compute the rate in column D as  $\frac{n_{events}}{n_{total}}$ , or  $D3 = B3/C3$  in Excel. It is the same from D3 to D12, and copy and paste will

automatically adjust the cell numbers. This copying and pasting should be done for steps 1 through 6 and in step 9 B.1.

## 2. Calculating Standard Error (SE)

All SE can be derived from the formula  $SE = \frac{\sum(\bar{x} - \mu)^2}{\sqrt{n}}$ , but there are simplified derived equations for different types of studies. Since we are using rates, we can use

$SE = \frac{es}{\sqrt{es*n}}$  or  $SE = \frac{\sqrt{events}}{n}$ , the same formula used in CMA. In excel this will be

$$E3 = D3/SQRT(D3 * C3) .$$

## 3. Computing variance (Var)

This formula is simple:  $Var = SE^2$ . In Excel,  $F3 = E3^2$ .

## 4. Computing individual study weights (w)

We must weight each study with the inverse of its variance, so  $w = \frac{1}{SE^2}$  or

$$G3 = 1/F3 \text{ in Excel.}$$

## 5. Computing each *weighted effect size* (w\*es)

This is computed multiplying each effect size by the study weight. If we are not using any corrections on the weight (meaning, single effect model) this equation will result again in the study size for some types of studies. In excel, this will be  $H3 = G3 * D3$

$$D3$$

## 6. Other necessary variables (w\*es<sup>2</sup> and w<sup>2</sup>)

We will need two other variables in order to calculate the Q statistics (columns I and J of spreadsheet 1). In excel this will be  $I3 = G3 * (D3^2)$  and  $J3 = G3^2$ .

Now we need to sum all values of each variable. In our spreadsheet they are in line 14, labeled "Sums":  $G14 = SUM(G3:G12)$ ,  $H14 = SUM(H3:H12)$ ,  $I14 = SUM(I3:I12)$ ,  $J14 = SUM(J3:J12)$

## 7. Calculating Q

The Q test measures heterogeneity among studies, and works like a t test. It is calculated as the weighted sum of squared differences between individual study effects

and the pooled effect across studies, with the weights being those used in the pooling method. Q is distributed as a chi-square statistic with k (number of studies) minus 1 degrees of freedom. Our null hypothesis is that all studies are equal. To test that, we need to calculate Q and compare it against a table of critical values. If our calculated Q is lower than that of the table's, then we fail to reject the null hypothesis (and hence the studies are similar).

The formula is  $Q = \sum(w * ES^2) - \frac{[\sum(w*ES)]^2}{\sum w}$ , but in our spreadsheet it will be simply  $B17 = I14 - ((H14^2)/G14)$  since we already have all the sums.

### 8. Calculating $I^2$

The  $I^2$  was proposed as a method to quantify heterogeneity, and it is expressed in percentage of the total variability in a set of effect sizes due to true heterogeneity, that is, to between-studies variability. The formula is  $I^2 = \frac{(Q-df)}{Q} * 100$ , where "df" stands for "degrees of freedom", simply the total number of studies (k) minus 1. In excel,  $B18 = ((B17 - B15)/B17) * 100$ .

### 9. Deciding on effect summary ( $\bar{es}$ ) model.

If heterogeneity is low, we can use a fixed effect model, that assumes the effect size is the same in our parameter population, and differences in studies are just from sampling error. However, if we think our sample populations may differ from each other, we can use a random effects model. Many researchers will choose this model even if heterogeneity is low. In our example, Q is higher than 16.919, the critical value for 9 degrees of freedom found in a chi-square distribution, and  $I^2$  is 49%, so we have moderate heterogeneity [12]. We must decide whether the data is possible to meta-analyze, and if so we may choose to proceed to a random effects models.

#### a) Fixed effects Model

Our effect summary is  $\bar{es} = \frac{\sum(w*es)}{\sum w}$ , or  $B20 = (H14/G14)$ . The standard error is  $SE_{\bar{es}} = \sqrt{\frac{1}{\sum w}}$ , or  $B21 = RAIZ(1/G14)$ . With the  $SE_{\bar{es}}$  we calculate the 95% Confidence

Interval, as  $CI(\bar{e}\bar{s}) = \bar{e}\bar{s} \mp 1,96 * SE$ . In Excel,  $B22 = B20 - (1.96 * B21)$  and  $C22 = B20 + (1.96 * B21)$ . In our example we will not use these results.

b) Random effects model

Since we are assuming that variability is not only due to sampling error, but also to variability in the population of effects, in this model the weight of each study will be adjusted with a constant ( $\nu$ ) that represents this.

B1. The formula is  $\nu = \frac{Q-(k-1)}{\sum w - \left(\frac{\sum w^2}{\sum w}\right)}$ . We have all these information, except for  $\sum w^2$ .

We can compute  $w^2$  in column J with  $J3 = G3^2$ , and then its sum with J14 =  $SOMA(J3:J12)$ . Now, applying the formula,  $M16 = (B17 - B15)/(G14 - (J14/G14))$ .

B2. Once we have the constant, we can calculate new weight for each study, using

$w_\nu = \frac{1}{(SE^2 + \nu)}$ . In excel,  $L3 = 1/((E3^2) + $M$16)$ . We need the \$ to fix cell M16, or else it will change when we copy the equation to cells L4 to L12.

B3. Now we repeat steps 5 to 8, but using our new weight  $W_\nu$ . The results are in columns M, N and O. Applying the Q and  $I^2$  formulas we have now an acceptable Q and low heterogeneity. We calculate our effect summary as  $\bar{e}\bar{s}_\nu = \frac{\sum(w_\nu * ES)}{\sum w_\nu}$ , and

standard error as  $SE_{\bar{e}\bar{s}_\nu} = \sqrt{\frac{1}{\sum w_\nu}}$ .

In excel:  $F20 = M14/L14$ ,  $F21 = SQRT(1/L14)$ ,  $F22 = F20 - (1.96 * F21)$  and  $G22 = F20 + (1.96 * F21)$ . The confidence intervals are broader than the ones calculated with fixed effect model, however, little change in the effect summary is expected.

Analyzing these numbers in CMA we achieved exactly the same results (please see complementary material for CMA calculations).

## Spreadsheet 2 – Forest Plot (fig 2)

Columns A-G have the studies information. The user can insert each study effect size and confidence interval directly into columns D, F and G if he has the data. In our example we copied the calculations from spreadsheet 1, and also the values of the random effects model effect summary.

1. Make sure the information is the way we want it displayed. In our example, we wanted the rates in percentages, so  $\text{column I} = \text{column D} * 100$ .
2. We usually read the lower and upper confidence interval as a value, but excel understands it as a difference to the mean. This is key to obtain a proper forest plot. These values are  $J2 = I2 - (100 * F2)$  and  $K2 = I2 + (100 * F2)$ . Again, we multiply by 100 to have it in percentage.
3. In order to have each study in a different line, we will assign ordinal numbers to the studies. Our effect summary must be number 1 if we want it in the bottom of the graph. This is done manually in column H of our spreadsheet.
4. We are ready to build the graph. Insert > Graph > Scatter Plot. X values will be column I, lines 2-12, and Y values column H, lines 2-12.
5. We must now add the error bars. In Excel 2007 this is done in the Layout tab, clicking the “Error Bar” button on the right side. In Excel 2003 we must right click on the data series (points on the graph) and click “format data series”, then chose the “X error bar” tab. In this window we mark the option “personalized values”, and then assign columns J and K, lines 2 to 12, to the lower and upper value.
6. To insert the line marking the summary effect value we will add another data series. First we manually build this data set in the spreadsheet. Then right click on the graph > Select Data. Click on “add”, and chose X values as column C, lines 15 to 26, and Y values as columns B, lines 15 to 26. A new set of points will appear on the graph. Right-click on any of the new dots and select “format data series”. Then



we will choose “no marker” and “solid line” on the Marker Options and Line Color tabs.

7. We can now format the X axis, right-clicking on it. In our example we want it to begin on 10 and end on 28, interval of 2 units. It is not our case, but if the researcher is dealing with relative data, then “logarithmic scale” must be marked.
8. The graph is ready. The user can format colors, outlines, shadows and sizes. In our example we changed the summary effect to a diamond shape. This is done by selecting only one dot (double click) and then right clicking it.
9. For presentation we recommend copying and pasting the graph over a table with study information (fig 3).

## CONCLUSION

We have constructed a guide to aid researchers interested in meta-analyzing data using a spreadsheet. To the best of our knowledge there is no prior step-by-step approach, but it should be noted that all formulas and methodology were previously publicly available.

The main limitation of analyzing data in a spreadsheet is the potential for errors by typing incorrect formulas. We believe that a step-by-step approach as those presented in this article with all formulas already incorporated in the excel format can help minimize this possibility. The guide presented also does not handle advanced analyses such as multiple regression. However, this is not frequently used in summarizing descriptive data. All sensitivity analysis must be done manually, including and excluding each study of the effect summary calculations, but this limitation is also present in other softwares.

Microsoft Excel is part of the Microsoft Office Package, and therefore it is not free of costs. However, for those who already have the package, this use of Excel could amplify its utility offering an alternative for customizing the graphic presentation of the forest plot.

The main limitation of the forest plot is that all studies are represented by squares of the same size, instead of proportional to study weight. We did not feel this could overshadow all other formatting possibilities, since study weight can also be estimated by the confidence interval width.

In conclusion, it is possible to meta-analyze data using a Microsoft Excel spreadsheet, using either fixed effect or random effects model. The main advantages of this approach are the understanding of the complete process and formulas, and the use of widely available software. It is also possible and simple to make a forest plot using excel. Since displaying results in a graphically appealing but also statistically correct way is usually a problem to most researchers, we believe the method presented here could be of great use. Figure 3 compares the graph obtained with our method and with CMA software.

## REFERENCES

- 1 Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008–12.
- 2 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1. <http://ims.cochrane.org/revman>
- 3 Rosenberg M. MetaWin: Statistical Software for Meta-Analysis Version 2. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates; 2000. <http://www.metawinsoft.com>
- 4 Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. Comprehensive Meta-analysis Version 2, Biostat, Englewood NJ (2005). [www.meta-analysis.com](http://www.meta-analysis.com)
- 5 Bax L, Yu L-M, Ikeda N, et al. Development and validation of MIX: comprehensive free software for meta-analysis of causal research data. *BMC Med Res Methodol* 2006;6:50.
- 6 Eddy DM. FAST\*PRO: Software for meta-analysis by the confidence profile method. Academic Press 1992.
- 7 Wallace BC, Schmid CH, Lau J, et al. Meta-Analyst: software for meta-analysis of binary, continuous and diagnostic data. *BMC Med Res Methodol* 2009;9:80.
- 8 Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, et al. Introduction to Meta-Analysis. 1<sup>o</sup> ed. Wiley 2009.
- 9 Lipsey MW, Wilson D. Practical Meta-Analysis. 1<sup>o</sup> ed. Sage Publications, Inc 2000.
- 10 Egger M, Smith GD, Altman D. Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context. 2<sup>o</sup> ed. BMJ Books 2001.
- 11 Schriger DL, Altman DG, Vetter JA, et al. Forest plots in reports of systematic reviews: a cross-sectional study reviewing current practice. *Int J Epidemiol* 2010;39:421–9.
- 12 Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557–60.

## AVAILABILITY AND REQUIREMENTS

Project name: Meta-analyses and Forest Plots using a Microsoft Excel spreadsheet: step-by-step guide focusing on descriptive data analysis

Project home page: none

Operating systems: any OS supporting Microsoft Excel

Programming language: not-applicable

Other requirements: Microsoft Excel 2003 or higher

License: Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0)

Restrictions to use by non-academics: none

## AVAILABILITY OF SUPPORTING DATA

The spreadsheets mentioned and the CMA files used for comparison of statistics are available as complementary material.

## COMPETING INTERESTS

The authors declare that they have no competing interests.

## AUTHORS' CONTRIBUTIONS

JLN conceived the article, designed the spreadsheets, and drafted the manuscript. LBM and SCF revised the manuscript and approved the final version.

## ACKNOWLEDGMENTS

This study was funded by Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq) and Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

## FIGURES' CAPTIONS

### Figure 1 – Spreadsheet 1: Analysis

This spreadsheet contains the calculations necessary for the analyses. Input in light gray columns must be adapted according to effect size type. Calculations in dark grey columns are the same for any effect size type.

### Figure 2 - Spreadsheet 2: Forest Plot

This spreadsheet contains the final forest plot. Data must be manually entered, either after using spreadsheet 1 or any other analysis software.

### Figure 3 – Comparison of Forest Plots

Comparison of forest plots produced using our spreadsheet (left) and CMA (right).

## ADDITIONAL FILES

( Available at <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/5/52/additional> )

### CMA calculations fixed effect.pdf

This is a portable document format (pdf) of the calculations performed by the software Comprehensive Meta-Analysis, when calculating the effect summary using fixed effect model. It is provided so readers may compare the calculations and results obtained using Microsoft Excel spreadsheet and the commercial software.

### CMA calculations random effects.pdf

This is a portable document format (pdf) of the calculations performed by the software Comprehensive Meta-Analysis, when calculating the effect summary using random effects model. It is provided so readers may compare the calculations and results obtained using Microsoft Excel spreadsheet and the commercial software.

### Meta-analyses and forest plots in MS Excel.xlsx

This file contains both spreadsheets developed.

FIGURE 1

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
1	Theoretical Study: Prevalence of variable A in population B - metanalysis of 10 cross sectional studies.														
2	Study	Events	Sample Size	Outcome	SE	Var	w	w*es	w*(es <sup>2</sup> )	w <sup>2</sup>		w <sub>v</sub>	w <sub>v</sub> *es	w <sub>v</sub> *(es <sup>2</sup> )	w <sub>v</sub> <sup>2</sup>
3	Author 1, year	404	2002	0.2017982	0.010039836	0.000100798	9920.802	2002	404	98422311.93		5028.223353	1014.6864	204.761897	25283030
4	Author 2, year	58	353	0.1643059	0.021574428	0.000465456	2148.431	353	58	4615755.91		1774.512529	291.56297	47.9055297	3148894.7
5	Author 3, year	187	944	0.1980932	0.014486011	0.000209845	4765.433	944	187	22709353.16		3247.558672	643.31936	127.437203	10546637
6	Author 4, year	258	1410	0.1829787	0.011391758	0.000129772	7705.814	1410	258	59379568.69		4388.828349	803.06221	146.943298	19761814
7	Author 5, year	451	2103	0.2144555	0.010098317	0.000101976	9806.228	2103	451	96162115.07		4998.622741	1071.9823	229.892551	24986229
8	Author 6, year	430	2420	0.177686	0.008568777	7.34239E-05	13619.53	2420	430	185491730.4		5830.800215	1036.0513	184.091756	33998231
9	Author 7, year	669	3100	0.2158065	0.008343559	6.9615E-05	14364.72	3100	669	206345280.3		5963.239572	1286.9056	277.722525	35560226
10	Author 8, year	52	251	0.2071713	0.028729492	0.000825384	1211.558	251	52	1467872.042		1082.880625	224.3418	46.4771862	1172630.4
11	Author 9, year	1535	7790	0.1970475	0.005029406	2.52949E-05	39533.62	7790	1535	1562906765		8105.433602	1597.1554	314.715474	65698054
12	Author 10, year	241	1274	0.189168	0.01218538	0.000148483	6734.755	1274	241	45356927.43		4055.765202	767.22089	145.133622	16449231
13															
14	k	10				Sums:	109810.9	21647	4285	2282857680		44475.86486	8736.2882	1725.08104	236104979
15	df	9										v	9.808E-05		
16															
17	Q	17.731188			Q <sub>v</sub>	9.032742172									
18	I <sup>2</sup>	49.241981			I <sup>2</sup> <sub>v</sub>	0.362483188									
19															
20	es (fixed)	0.1971298			es (random)	0.196427619									
21	SEes (fixed)	0.0030177			SEes (random)	0.004741741									
22	CI (fixed)	0.1912151	0.20304451		CI (random)	0.187133807	0.205721								

FIGURE 2

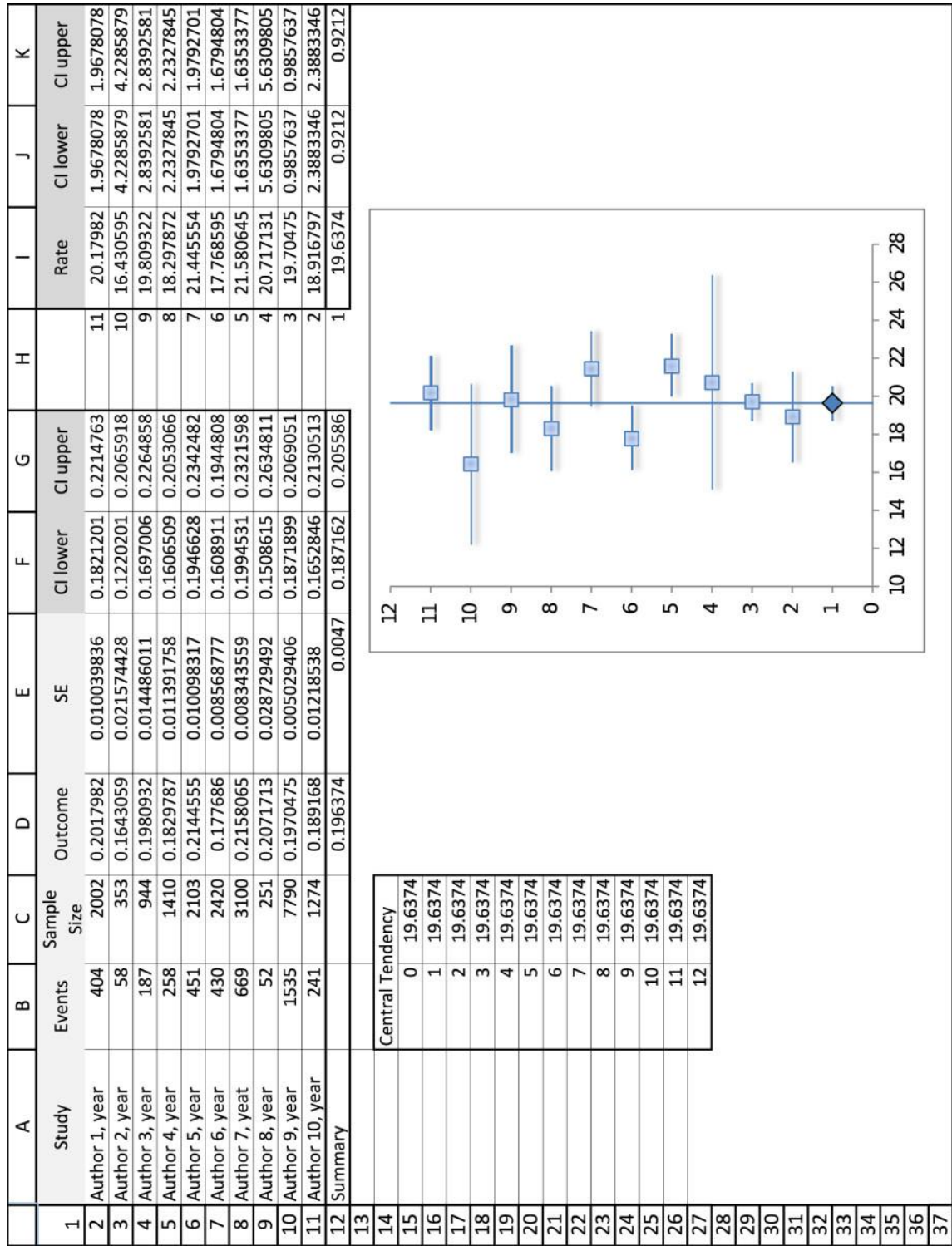
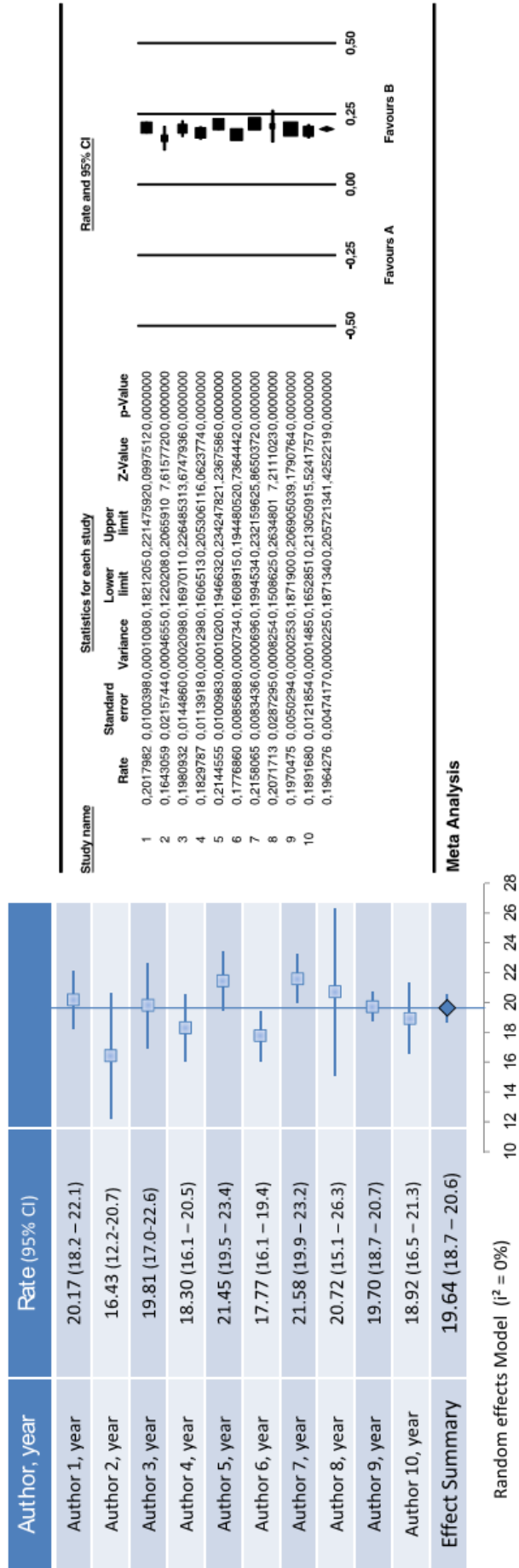


FIGURE 3



Study name	Statistics for each study					Rate and 95% CI
	Rate	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	
1	0.2017982	0.01000398	0.00010080	0.1821205	0.22147592	0.09975120, 0.00000000
2	0.1643059	0.0215744	0.00046550	0.1220208	0.2065910	7.6157720, 0.00000000
3	0.1980932	0.0144860	0.00020980	0.1697011	0.2284853	3.6747936, 0.00000000
4	0.1829787	0.0113918	0.00012980	0.1606513	0.2053061	16.0623774, 0.00000000
5	0.2144555	0.0100983	0.00010200	0.1946632	0.2342478	2.367586, 0.00000000
6	0.1776860	0.0085688	0.0000734	0.1608915	0.1944805	20.7364442, 0.00000000
7	0.2158065	0.0083436	0.00006960	0.1994534	0.2321596	25.8650372, 0.00000000
8	0.2071713	0.0287295	0.00082540	0.1508625	0.2634801	7.2111023, 0.00000000
9	0.1970475	0.0050294	0.00002530	0.1871900	0.2069050	39.1790764, 0.00000000
10	0.1891680	0.0121854	0.00014850	0.1652851	0.2130509	15.5241757, 0.00000000
	0.1964276	0.0047417	0.00002250	0.1871340	0.2057213	41.4252219, 0.00000000

Meta Analysis



## 5.1 Resumo em Português do Artigo 1

Introdução: Meta-análises são necessárias para sintetizar os dados obtidos a partir de pesquisa primária, e em muitas situações revisões de estudos observacionais são a única alternativa disponível. Pacotes estatísticos de uso geral podem meta-analisar dados, mas geralmente exigem macros externos ou programação. Software comercial específico está disponível, mas pode ser caro e focado em um tipo particular de dados primários. Softwares mais disponíveis têm limitações em lidar com dados descritivos, e a visualização gráfica de estatísticas como a incidência e prevalência é insatisfatória. Essas análises podem ser realizadas utilizando o Microsoft Excel, mas não havia nenhum guia anterior disponível.

Resultados: Nós construímos um guia passo-a-passo para realizar uma meta-análise em uma planilha do Microsoft Excel, usando tanto modelo de efeito fixo como de efeitos aleatórios. Desenvolvemos também uma segunda planilha capaz de produzir gráficos de *Forest Plot* customizados.

Conclusões: É possível realizar uma meta-análise utilizando somente o Microsoft Excel. Mais importante, acreditamos que esta seja a primeira descrição de um método para a produção de um gráfico de *Forest Plot* estatisticamente adequado e graficamente interessante que resuma dados descritivos, utilizando software amplamente disponível.

6. ARTIGO 2

*A ser submetido ao periódico **Atherosclerosis***

**SCREENING HYPERTENSIVE PATIENTS FOR SUBCLINICAL  
VASCULAR DISEASE USING THE ANKLE-BRACHIAL INDEX: IMPACT  
ON CLINICAL PRACTICE.**

Jeruza L Neyeloff \* §<sup>1</sup>, MD; Luciano Marcelino<sup>§2</sup>; Leila B Moreira <sup>†1,3</sup>, MD PhD

<sup>1</sup> Graduate Program of Cardiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil

<sup>2</sup> School of Medicine, Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>3</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

\* Conceived the article, collected data, analyzed data, wrote initial version.

§ Collected data, analyzed data, collaborated in initial version.

† Revised the Manuscript, approved final version.

§ Corresponding author

## ABSTRACT

Introduction: Lower extremity peripheral artery disease (PAD) is an atherosclerotic syndrome characterized by reduced blood flow on leg arteries, strongly associated with increased cardiovascular risk. Screening patients using the ankle brachial index could identify higher risk patients and lead to prescription changes. Previous studies suggested calculating the ABI using the lower of the ankle pressures instead of the higher could improve sensitivity with little loss to specificity.

Objective: We sought to determine the prevalence of PAD in a hypertensive population, and assess impact on statin prescription.

Methods: A random sample of patients from a reference hypertension outpatient clinic was selected and had ABI measured by two trained examiners. Two methods of calculating the ABI were used, considering the higher (HAP) and lower (LAP) ankle pressures. In a subset of patients the ABI was performed by both examiners to assess agreement.

Results: 222 patients were included in the study (85.6% of the original sample). Most participants were females (71.7%), with a mean age of  $64 \pm 11.2$ . Prevalence of PAD was 14.9% (10.81% – 18.99%) considering the HAP and 33.8% (28.31% – 39.29%) considering LAP. Agreement between examiners was satisfactory by all assessments. Among the 38% of patients not receiving lipid therapy, 8.2% would change prescription after ABI screening by HAP (3% of the original sample). However, using the LAP method, up to 31.8% of those not using lipid lowering therapy would change prescription (12% of the original sample).

Conclusions: Screening a hypertensive population with the ABI can lead to significant change in care, particularly if the lower ankle pressure is considered.

## INTRODUCTION

Lower extremity peripheral arterial disease (PAD) is an atherosclerotic syndrome characterized by reduced blood flow on leg arteries. The ankle-brachial index (ABI) is a ratio of Doppler-recorded systolic blood pressures in the lower and upper extremities, and is considered the standard test for both epidemiological surveys and office practice [1].

Since people with a low ABI are at increased risk for cardiovascular hard outcomes and death, it is also considered as a risk marker for improvement in cardiovascular risk assessment, especially in intermediate-risk individuals [2,3]. Treatment for these patients should include modification or elimination of atherosclerotic risk factors, and guidelines also recommend statin therapy aiming to reduce LDL cholesterol levels below 100mg/dL [1] or even irrespective of lipid levels [4,5].

ABI is usually calculated using the higher of the two ankle pressures (HAP), but recently a modified definition using the lower ankle pressure (LAP) was shown to detect similar cardiovascular event rates [6], suggesting that the traditional definition could underestimate risk in a group of patients.

Despite high blood pressure (BP) being a risk factor for PAD, there are few studies evaluating prevalence in this population. With that in mind, we aimed to determine the prevalence of abnormal ankle brachial index among hypertensive patients and assess the impact of this screening on statin prescription.

## METHODS

This study was approved by the institution's Ethics Committee before data collection begun.

In a cross-sectional study, we selected a random sample of patients from a reference hypertension outpatient clinic. The clinic is responsible for an estimated total of just over 1000 patients, and there are from 24 to 26 visits scheduled twice a week.

Using a true random number generator [7] we drew 8 numbers per office day, from July 13<sup>th</sup> 2011 up to February 15<sup>th</sup> 2012. Those numbers were matched to patients according to appointment sequence, and then the selected patients were invited to participate on the study by a telephone call. Anthropometric variables and blood pressure were measured during the regular appointment. BP was measured using an automatic validated device [8] according to published guidelines [9]. Clinical information was also collected. Preferably on the same day of the clinical appointment a second visit was scheduled for ABI measurement. Statin and antiplatelet therapy prescription was also specific sought in this visit.

ABI was measured using a hand-held pocket Doppler device and a sphygmomanometer of appropriate cuff size, by two trained examiners. Calculation of the index was carried out by dividing the highest systolic ankle pressure (either posterior tibial or dorsal pedal) by the highest systolic pressure of both arms, and also using the lower ankle pressure for additional analysis. For both calculations, an ABI <0.9 was considered abnormal. The measurement was performed by both examiners in a subsample of patients, and agreement was assessed by Bland and Altman (Tukey mean-difference) plot and Intraclass Correlation Coefficient (ICC). Categorical agreement was also assessed using Cohen's kappa. Examiners were not aware of each other results and measuring order was random.

When comparing subgroups, Person's chi-square test was used for categorical variables, and Student T tests for comparing means. Regarding sample size, estimating the prevalence of PAD as 10%, 122 patients would be needed to obtain 95% confidence level with a 5% margin of error.

## RESULTS

Between July 2011 and February 2012, 222 patients were included in the study (85.6% of the original invited sample). The sample was comprised mostly of females

(71.7%), reflecting the outpatient clinic population. There was a low prevalence of current tobacco use, high prevalence of diabetes, and about half of the patients presented uncontrolled BP (Table 1).

Considering the traditional HAP method, PAD was present in 14.9% of the sample (10.81% – 18.99%). Using the LAP criteria, 33.8% would be classified with PAD (28.31% – 39.29%). Table 2 compares the characteristics of patients with different ABI by the LAP criteria. Only 3 patients had been previously diagnosed with PAD.

Agreement between examiners was satisfactory by all assessments. Bland and Altman plots are shown in figure 1, and ICC were 0.799 and 0.837 for right and left limb using HAP, and 0.704 and 0.782 for right and left limb using LAP. Reliability was also high for both methods of ABI calculation, with Cronbach's alpha above 0.85 for all measurements. Categorical agreement between examiners for PAD (presence of ABI <0.9 in any limb) presented a Cohen's kappa of 0.68 and 0.61 for HAP and LAP, respectively. There were not enough "very low" ABIs to use a weighted kappa approach.

Almost 62% of the sample was already prescribed statins. Among the 38% not receiving lipid therapy, 8.2% would change prescription after ABI screening (3% of the original sample). However, using the LAP method, 31.8% of those not using lipid lowering therapy would change prescription (12% of the original sample). If we chose to treat only patients with LDL > 100 mg/dL, 24.7% of those not on statins would still change prescription (9% of the original sample), since only 6 patients presented PAD and had LDL < 100mg/dL.

## DISCUSSION:

Almost 15% of hypertensive patients presented lower extremity peripheral arterial disease according to traditional criteria. This prevalence is higher than the one of 10.5% found in the study Hearts of Brazil, which gathered data from 72 Brazilian cities;

however, the mean age of the population was 44 years old, 20 years younger than in our study. The point estimate reported is also slightly higher than the 12% prevalence from the Cardiovascular Health Study, which included only patients over 65 years old. Focusing exclusively on hypertensive patients could explain the higher rate. A recent multicenter Hungarian Study, which recruited patients from national hypertension clinics, included over 21,000 patients with a mean age of 61.4 years found a prevalence of 14.4%, similar to our finding.

The only other study among hypertensive patients from Brazil was conducted in Rio de Janeiro [3]. Including 65 patients with a mean age of 73 years, they found the prevalence of 18% using the HAP criteria and of 32% using LAP.

Both the TASC working group [12] and the ACC / AHA guideline [1] recommend using the higher ankle pressure of each leg to calculate the corresponding ABI. However, arguments for using the lower value have been made recently. A study with 216 patients comparing calculations against arterial duplex ultrasonography found a significant gain in sensitivity (from 0.68 with HAP to 0.89 with LAP) with little loss in specificity (0.99 for HAP and 0.93 for LAP) [13]. The ESC guideline is the only one to mention this possible gain in sensitivity [5]. Better prediction of walking distance was also shown when taking the lower pressure into account [14]. But the most important finding supporting use of lower ankle pressure comes from a cohort study by Espinola et al [6], which followed 800 patients for a median of 6.6 years, and compared those with normal ABI, low ABI by the traditional definition and low ABI only according to the modified (LAP) definition. Patients without PAD had the lowest cardiovascular event rate, whereas event rates were comparable for patients with PAD by the HAP and LAP criteria (14.8% versus 28.4% versus 25.0%, respectively).

Since vascular interventions are all based on studies using the traditional ABI calculation, we understand the reticence in adopting the LAP method, particularly in guidelines focused on lower PAD management. However, based on the understanding

of atherosclerosis as a systemic syndrome, and strictly regarding cardiovascular assessment, it is the authors' opinion that the LAP method should be used.

The most important finding of this study is the possible change in prescription for those patients not on Statin therapy. Identification of patients at high risk for events in primary prevention is the focus of much research, and other risk markers besides the ABI have been proposed [15], such as the coronary artery calcium (CAC), carotid intima-thickness and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRT). A recent study of the MESA cohort concluded that coronary artery calcium provided superior discrimination and risk reclassification, but ABI, hs-CRP, and family history were independent predictors of incident CHD/CVD in intermediate-risk individuals, while carotid intima-media thickness was not associated with incident CHD in multivariable analyses.

Studies of clinical impact such as this one are fundamental in assessing which tests could lead to clinical benefits. Instead of assessing how many intermediate-risk patients would be reclassified by the ABI screening, we chose the more practical approach of assessing prescription change. Since prescription of lipid lowering therapy is the main additional step on high risk patients, alongside with risk factors control, if the sample original intermediate-risk patients were already on statins for any other reason the new screening would not yield any direct impact on treatment. For example, despite the CAC performing better in increasing the area under the curve on the aforementioned study, there is no data on how this would affect patient prescription. Likewise, the usefulness of for hs-CRP, a popular novel marker, was questioned by [16] the results of a cohort study from Sweden. To evaluate the utility of contemporary biomarkers (hs-CRP and 5 others), over 5000 participants were followed for a median of 12.8 years. Less than 1% of patients would change category when only the movements likely to lead to changes in therapy, according to the ATP III guidelines, were included.



On the present paper we found that screening a hypertensive population with the ABI, considering the LAP, we would modify the prescription of up to 31.8% of those not using lipid lowering therapy, or 12% of the original sample. This findings are in accordance with a meta-analysis of cohort published in 2009, which concluded that adding ABI to the Framingham risk score could reclassify 19% of men and 36% of women [17].

An argument could be made for providing statin treatment to all intermediate cardiovascular risk patients, since there is evidence of benefit in this population [18]. However, tools for re-stratifying patients have the potential of reducing the number needed to treat and focusing interventions in patients most at need.

The main limitations of this study would be its relatively small sample size, and being based on a population from a reference clinic. However, patients' characteristics were not different from other hypertensive populations; regarding sample size, the margin of error was approximately 4% with a 95% confidence level. A strong point is the high agreement between examiners, indicating that even non-specialists, if properly trained, can perform the ABI with high reliability. Kappa is considered a conservative measure, and the agreement statistics obtained in this study would both be classified as "substantial agreement" by Landis and Koch [10], and as "good" by Fleiss and Levin [11]. However, it should be noted these classifications are arbitrarily defined, and not necessarily universally accepted.

In conclusion, lower extremity peripheral arterial disease is prevalent in hypertensive patients. Based on the findings of this study, we believe the ABI may be a valuable aid in identifying higher risk patients, particularly when calculated using the lower ankle pressure, and having a significant impact on statin prescription.

## REFERENCES

- 1 ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Circulation* 2006;113:e463-e465.
- 2 Farkas K, Járαι Z, Kolossváry E, *et al.* High prevalence of peripheral arterial disease in hypertensive patients: the Evaluation of Ankle-Brachial Index in Hungarian Hypertensives screening program. *Journal of hypertension* 2012;30:1526-32.
- 3 Monteiro R, Marto R, Neves MF. Risk Factors Related to Low Ankle-Brachial Index Measured by Traditional and Modified Definition in Hypertensive Elderly Patients. *Int J Hypertens* 2012;2012. doi:10.1155/2012/163807
- 4 Perk J, Backer GD, Gohlke H, *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* Published Online First: 3 Maio 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs092
- 5 Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, *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 arteriesThe Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851-906.
- 6 Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, *et al.* Different Calculations of Ankle-Brachial Index and Their Impact on Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation* 2008;118:961-7.
- 7 Haahr, Mads S of CS and S. RANDOM.ORG - True Random Number Service. <http://www.random.org/> (acessado 5 out2012).
- 8 Artigao LM, Llavador JJ, Puras A, *et al.* [Evaluation and validation of Omron Hem 705 CP and Hem 706/711 monitors for self-measurement of blood pressure]. *Aten Primaria* 2000;25:96-102.
- 9 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;289:2560-72.
- 10 Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
- 11 Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *Statistical Methods for Rates and Proportions, Third Edition*. 2004. <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/0471445428> (acessado 5 out2012).

- 12 Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, *et al.* Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33 Suppl 1:S1-75.
- 13 Schröder F, Diehm N, Kareem S, *et al.* A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006;44:531-6.
- 14 McDermott MM, Criqui MH, Liu K, *et al.* Lower ankle/brachial index, as calculated by averaging the dorsalis pedis and posterior tibial arterial pressures, and association with leg functioning in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2000;32:1164-71.
- 15 Writing Committee Members, Greenland P, Alpert JS, *et al.* 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122:2748-64.
- 16 Yeboah J MR. COmparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012;308:788-95.
- 17 Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, *et al.* Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
- 18 Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.

#### COMPETING INTERESTS

The authors declare that they have no competing interests.

#### AUTHORS' CONTRIBUTIONS

JLN and LBM both conceived the article. JLN and LM collected data and run initial analysis. JLN ran advanced analysis and drafted the manuscript. LBM revised the manuscript and approved the final version.

#### ACKNOWLEDGMENTS

This study was funded by Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq) and Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

TABLES

**Table 1. Description of the sample (n = 222)**

Variable	Mean ± SD or %
Female sex	71.7%
Current Tobacco Use	06 %
Diabetes	36 %
Uncontrolled BP	55 %
Statin Use	61,7 %
Age (years)	64 ± 11.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.2 ± 5.5
Systolic BP (mmHg)	144.3 ± 23.4
Diastolic BP (mmHg)	81.6 ± 12.1
LDL cholesterol* (mg/dL)	106.8 ± 33.8

BP, blood pressure. BMI, Body-mass index.  
\* n=176

**Table 2. Comparison of patients with and without PAD according to LAP criteria**

Variable	ABI < 0.9 (n= 75)	ABI ≥ 0.9 (n= 147)	P value*
	Reported as mean ± SD or %		
ABI right leg	0.72 ± 0.3	1.05 ± 0.1	< 0.001
ABI left leg	0.60 ± 0.4	1.01 ± 0.08	< 0.001
Antiplatelet Therapy	61.3%	44.2%	0.016
Statin Therapy	64.0%	60.5%	NS
Uncontrolled BP	56.0%	55.1%	NS
Age (years)	67.8 ± 10.3	62.0 ± 11.2	< 0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.0 ± 5.4	30.3 ± 5.6	NS
Systolic BP (mmHg)	148.8 ± 25.8	142.05 ± 21.9	0.053
Diastolic BP (mmHg)	80.1 ± 11.3	82.4 ± 12.5	NS
LDL cholesterol (mg/dL)	103.5 ± 34.0	108.5 ± 33.8	NS

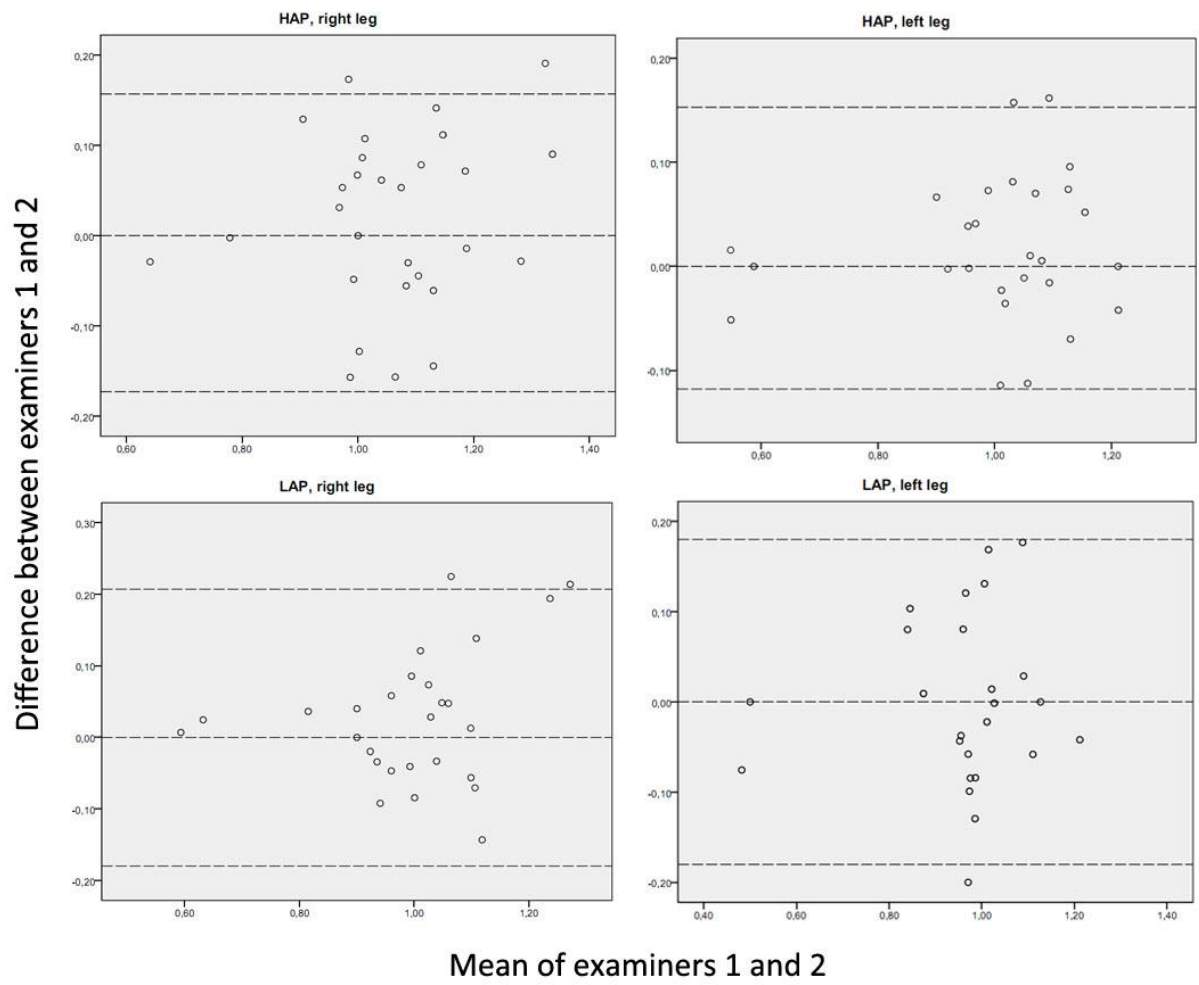
\* Chi square test for categorical variables, T-Student test for comparison of means.  
P values > 0.15 reported as NS

## FIGURES' CAPTIONS

### Figure 1 – Bland and Altman Plots

Plots for HAP right and left leg are shown on top, and for LAP right and left leg are shown on the bottom. Dotted lines represent mean and 95% confidence interval.

FIGURE 1



## 6.1 Resumo em Português do Artigo 2

Introdução: Doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) é uma síndrome aterosclerótica caracterizada por redução do fluxo sanguíneo em artérias dos membros inferiores, fortemente associadas com risco cardiovascular aumentado. O rastreio de pacientes utilizando o índice tornozelo braquial (ITB) pode identificar os pacientes de maior risco e levar a mudanças de prescrição. Estudos anteriores sugeriram que cálculo de ITB utilizando a mais baixa das pressões do tornozelo, ao invés da mais elevada, poderia melhorar a sensibilidade com pouca perda de especificidade.

Objetivo: Buscou-se determinar a prevalência de DAOP em uma população de hipertensos, e avaliar o impacto desse rastreio sobre prescrição de estatina.

Métodos: Uma amostra aleatória de pacientes de um ambulatório de referência de hipertensão foi selecionada e teve ITB aferido por dois examinadores treinados. Dois métodos de cálculo do ITB foram utilizados, considerando-se a maior pressão do tornozelo (HAP) e a menor (LAP). ITB foi realizado pelos dois examinadores em um grupo de pacientes para avaliar concordância.

Resultados: 222 pacientes foram incluídos no estudo (85,6% da amostra inicial). A maioria dos participantes era do sexo feminino (71,7%), com idade média de  $64 \pm 11,2$  anos. Prevalência de DAOP foi de 14,9% (10,81% - 18,99%), considerando a HAP e 33,8% (28,31% - 39,29%), considerando LAP. Concordância entre examinadores foi satisfatória por todas as avaliações. Entre os 38% dos pacientes que não recebem a estatinas, 8,2% teriam mudança de prescrição após aferição de ITB por HAP (3% da amostra inicial). No entanto, utilizando o método de LAP, até 31,8% dos que não utilizavam hipolipemiantes mudariam de prescrição (12% da amostra original).

Conclusões: O rastreio de uma população de hipertensos com ITB pode levar a alterações significativas no tratamento farmacológico, especialmente se a pressão mais baixa do tornozelo for considerada



7. ARTIGO 3

*A ser submetido ao periódico **Circulation***

**COST-UTILITY ANALYSIS OF ANKLE BRACHIAL INDEX SCREENING FOR  
INTERMEDIATE CARDIOVASCULAR RISK PATIENTS**

Jeruza L Neyeloff \* §<sup>1,2</sup>, MD; Leila B Moreira †<sup>1,2,3</sup>, MD PhD

<sup>1</sup> Postgraduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, R. Ramiro Barcelos 2600, 2º. andar, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup> Division of Cardiology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and the National Institute for Science and Technology for Health Technology Assessment (IATS/CNPq), R. Ramiro Barcelos 2350, Centro de Pesquisa Clínica, 5º. andar, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>3</sup> Pharmacology Department, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil.

\* Conceived the article, collected data, analyzed data, wrote initial version.

† Revised the Manuscript, approved final version.

§ Corresponding author



## ABSTRACT

Introduction: In an effort to identify patients that could benefit from primary prevention with statins, tests for re-stratification of intermediate cardiovascular risk patients have been proposed. The ankle brachial index is one of the most readily available tools for this assessment, and has not yet been evaluated in an economic model.

Methods: We designed a Markov model to follow theoretical cohorts of intermediate-risk for cardiovascular events, comparing the strategies of usual care (no statins and no screening), ABI screening (and prescription of statins for patients with low ABI), and statins for all patients (without screening). Costs were based in public health system estimates and other parameters were based on a broad literature review.

Results: On the base case, prescribing statins for all intermediate risk patients dominates the other strategies, yielding more utilities and fewer costs. The model was sensible to statin adverse effects, with a 1% decrement in quality of life negating statins benefits. In an alternative scenario considering costs for over the counter statins purchase, no screening would be the least costly alternative, and the ICERS for ABI screening and statins for all patients would be 72,317 and 83,325 R\$/QALY for men and 47,496 and 77,721 R\$/QALY for women.

Conclusions: Prescribing statins for all intermediate cardiovascular risk patients is the dominant strategy considering no adverse effects and low cost of the drug.

## INTRODUCTION

Statins are currently recommended not only for secondary prevention, but also for primary prevention in patients with high risk of cardiovascular events [1,2]. There is evidence of benefit in intermediate risk populations [3], but there are also doubts about costs and feasibility of treating this population. Tests for further risk stratification have been proposed: coronary artery calcium (CAC), high-sensitivity C-reactive protein, and the ankle brachial index (ABI) have all been shown to improve risk classification [4–6], and hence might lead to increase in statin prescription.

ABI and hs-CRP are the most accessible tests considering large populations. A cost-effectiveness analysis [7] was conducted evaluating the use of hs-CRP to identify low and intermediate risk patients for statin therapy, and found that providing statin for all patients at pre-specified risk levels was more cost-effective than screening, and screening was more cost-effective than treatment with statin according to current ATP guidelines. Screening, however, would be the best option if a decrement of 1% to 2% in quality of life was considered in patients using statins.

The ABI for cardiovascular risk stratification has not been evaluated in an economic model, and the lower costs of admissions and treatments in Brazil might have a significant impact on total cost-effectiveness estimates of statin treatment. The objective of the study is then to assess in a theoretical cohort the costs and effectiveness of screening an intermediate risk population with the ABI, from the public health system perspective.

## METHODS

### Modeling and initial probabilities

The theoretical cohort is comprised of patients of intermediate cardiovascular risk, that is, 10 to 19% risk of cardiovascular events in 10 years according to the Framingham Risk Score (FRS) by Wilson et al [8] (the one used in ATP III guidelines).

We constructed two Markov models, one for men and one for women. Analyses were run separately due to differences in rate of events and mortality. All models had the same structure. There were two event-free states, normal ABI and low ABI, and five other health states: post MI, post stroke, intermittent claudication, cardiovascular (CV) death, and non-CV death. Patients started in the two event-free states according to prevalence for sex and age, and the costs and utilities of these states were equal. We chose this approach (screening upon entering the cohort instead of as a chance node) because studies proposing ABI usually do not consider a new test after a normal result.

We did not model the risk factors individually, and the probabilities for the events of interest (MI, stroke and claudication) were derived from the recent paper by D'Agostino et al [9]. This study used the Framingham cohort data to calculate risk of events, but all cardiovascular events were accounted for within one regression equation. Calibration factors were also provided to assert outcomes individually (coronary disease, stroke, heart failure and claudication) and by sex; we used data from the Framingham cohort to estimate the proportion of MI within coronary disease.

Data for low ABI prevalence was retrieved from the study Hearts of Brazil (10.5%, 8.5 – 12.5%) [10]. Complementary analyses were run using primary local data, from a study which evaluated change in prescription on hypertensive patients after screening with ABI. This study found that screening a hypertensive population with ABI calculated by using the lower ankle pressure of each leg could change prescription of 31.8% of patients not currently on statins.

Estimates were combined using methodology previously described [11].

We felt re-stratification to high risk due to aging could not be ignored. As an example, a 40 year old man entering the model with FRS of 11% would have > 20% after only 10 to 15 years, even with the same lipid and BP levels, solely due to aging. Hence, we simulated aging cohorts starting with 10 to 19% risk of cardiovascular

events in 10 years age, calculated risk increases due to age, and incorporated a rate of re-stratification in the model.

Patients entered the model at 40 years old, and were followed for 40 one-year cycles. We stopped the model at this time because by 80 years old all patients would have been re-classified to high risk group. However, analyses were also run for lifetime (120 cycles) to ensure reclassification was working properly and death rates would still agree to national estimates. A simplified view of the model is depicted in figure 1.

Costs were expressed in Brazilian Reais (R\$) and effectiveness as quality adjusted life years (QALYs), and both were discounted at 5% per year. Analyses were conducted from the national public health system perspective (*Sistema Único de Saúde*, SUS) using TreeAge Pro 2011 (TreeAge Software, Inc).

Model parameters subsequently described are shown on table 1. All sensitivity analyses respected the range shown on table 1 unless described otherwise.

### Interventions and Relative Risk (RR) Estimates

Three alternatives were compared: 1) adherence to ATP III guidelines, and hence statin therapy only for patients with high risk on the Framingham risk score; 2) ABI screening and statin therapy for patients with ABI < 0.9; and 3) providing statin therapy for all patients with intermediate cardiovascular risk.

Patients with a low ABI had increased risk of events. Relative risks for MI, stroke, cardiovascular death and non-cardiovascular death were derived from a meta-analysis by the Ankle Brachial Index Collaboration [12]. The authors searched for longitudinal studies with over 1000 person years of follow-up in which participants were representative of the general population (all ages, either sex). Studies in which participants were selected according to presence of disease or were post intervention were excluded. The group retrieved 680 citations, and 18 papers were considered in the final analysis.

Surprisingly, data on risk of intermittent claudication in this population is scant, because most studies following patients with normal and low ABI did not assess it as an outcome and focused on more traditional cardiovascular events and death. A study published in 2009 followed 6880 unselected patients  $\geq 65$  years of age for 5 years, comparing those with symptomatic, asymptomatic and no PAD [13]. We then used the RR of asymptomatic patients in relation to those without PAD for peripheral revascularizations, an outcome almost only present in patients with claudication. The other risk estimates presented were similar to the ones reported on the aforementioned meta-analysis, so we were satisfied with consistency: 2.19 (1.59 - 3.02) versus 2.13 (1.54-2.94) for MI; 1.68 (1.14 - 2.47) versus 1.86 (1.43 – 2.42) for stroke. Because of the higher age group, however, we used larger confidence intervals and ran a focused sensitivity analysis.

Regarding statin benefit, relative risk reductions for MI, stroke and cardiovascular death were based on a Bayesian mixed treatment comparison (MTC) meta-analysis of statin use for primary and secondary prevention. This work compared high, intermediate and low dose statins for primary prevention of cardiovascular outcomes. We used the estimates for intermediate dose, which were shown to be the most cost-effective regimen on the same analysis [14].

Risk reductions for claudication were based on a subgroup analysis [15] of the Scandinavian Simvastatin Survival Study, a randomized controlled trial including 4444 patients. Despite of other evidence of statin benefit in patients with low ABI [16], it should be noted that this study did not address primary prevention; on the absence of other evidence though, we chose to incorporate this estimate to the model and to run specific sensitivity analysis.

### Costs

Only direct costs were considered. Costs for admissions were based on data from the public health system [17]. Annual costs for post-MI state were based on a study by

Ribeiro et al [18] which followed a cohort of ischemic heart disease patients, seen at a public out-patient clinic, for  $24 \pm 8$  months. Annual post-stroke costs were considered to be 78% of the post-MI cost, an index based on data available from a private health insurance company. For annual claudication costs, we added the laboratory work and office visits costs from Ribeiro et al to costs of specific interventions: based on natural history of claudication [19], we assumed that in five years 25 to 30% of patients would suffer worsening of symptoms and need an arteriography, 15% would require admission, and 15 to 20% would require revascularization.

The cost of intermediate risk care was based on typical consumption of resources (e.g. first line treatment for hypertension and diabetes, and routine medical consults) estimated by the researchers. In case of over or underestimation, it is likely all strategies would have been equally affected and the incremental cost-effectiveness ratio would not have changed.

Statin costs were calculated considering Simvastatin 40mg, which is bought by the public health system for 6 cents per pill. We analyzed an alternate scenario where patients would buy the medication over the counter, for the average price of R\$ 1.30 per pill.

Currently the ABI is not registered as a complementary exam, and it is usually performed by vascular surgeons during office visits. We estimated the possible cost as similar to a Doppler ultrasound, since assuming the cost of a visit could mean significant underestimation.

### Utilities

Quality of life for intermediate risk patients was assumed to be similar to the general population. Cruz et al recently conducted a population-based study to develop a value set for Brazilians' SF-6D health states [20]. Post-MI utilities were based on a cross sectional local study, which applied the SF-36 questionnaire to 103 patients with



ischemic heart disease [21]. There are no national data for stroke utilities, and we used estimates from two international studies that estimated quality of life using the SF-36 questionnaire [22,23]. Utilities for claudication were based on international data also derived from SF-36 data sets [24].

### Sensitivity Analysis and Uncertainty

We conducted 1-way and 2-way sensitivity analysis using the ranges shown on table one, which represent confidence intervals derived from original studies or  $\pm 50\%$  for costs. Other focused sensitivity analyses were also performed, and are described in text and shown on tables 3, 4 and tables from the web appendix.

Probabilistic sensitivity analyses (second-order Monte Carlo) were conducted using distributions derived from the ranges on table 1. Linear distributions were used only for initial probabilities simulating FRS between 10% and 19%; beta distribution was used for other probabilities and also for utilities. Gamma distributions were used for costs, and log-normal distributions for relative risks.

Discounts for costs and utilities were varied between 0 and 10%.

## RESULTS

Cohort survival agreed well with national estimates, and the incidence of events remained between 10 to 20% in 10 years according to planned.

Base case costs and utilities are displayed in table 2, by sex. Statin therapy for all intermediate risk patients returned the most QALYs and the least costs, hence dominating the other strategies for both men and women. ABI screening provided intermediate utilities and costs, and no screening was the worst alternative.

Running the model for lifetime instead of for 40 cycles did not alter the results; less than 0.30 QALY was gained per strategy, reflecting that patients had indeed been reclassified and were receiving statin therapy (web appendix, table 1). Considering the

prevalence of low ABI as 32% also did not modify the results significantly (web appendix, table 2).

The model was sensible to statins adverse effects. A decrement in quality of life for patients on statin use of 1% would mean statins do not add QALYs to any alternative. In this scenario, no screening would yield the most QALYs but also the most costs; ICERs for ABI screening and no screening would be 26,814 and 53,894 R\$/QALY for men and 29,685 and 246,690 R\$/QALY for women (table 3).

There was little change on results by varying statin costs according to ranges shown on table 1. However, we ran another analysis considering over-the-counter purchase of Simvastatin 40mg (annual cost R\$ 474.50, range 233.25 – 711.75), and in this scenario statins for all patients no longer dominates the other interventions due to increased costs. No screening would be the least costly alternative, and the ICERS for ABI screening and statins for all patients would be 72,317 and 83,325 R\$/QALY for men and 47,496 and 77,721 R\$/QALY for women. (table 4).

Altering other input variables within reasonable ranges in 1-way sensitivity analyses did not change the optimal strategy (ranges are shown on table 1).

Probabilistic sensitivity analyses all ran through 1000 iterations. There was great overlap of strategies on the scatter plot (figure 2-A), but nonetheless uncertainty was low: on the base case scenario, statins for all intermediate patients had over 85% probability of being cost-effective for willingness to pay from 0 to 100,000 (figure 2-B). Acceptability curves of probabilistic analyses for the other scenarios (adverse effects to statins and over the counter purchase of statins) are shown in figure 3-A and 3-B.

## DISCUSSION

Since a low ABI is associated with increased risk for cardiovascular hard outcomes and death, it is also considered as a risk marker for improvement in cardiovascular risk assessment, especially in intermediate-risk individuals [25,26]. We found that ABI

screening strategy for further risk stratification in patients of intermediate risk is dominated by statin therapy from the Brazilian public health system perspective if we consider the low cost of medication and low adverse effects.

Taking in account that utilities derived from different methodologies may yield conflicting results, a strong point of the study is the use of all utilities based on SF-36 data, even if not all derived from national studies. Estimates for incidence of events are based on a widely used and recommended algorithm. Relative risks for low ABI were derived from a recent and very comprehensive meta-analysis. The benefit of statin use was based on a review of the literature and meta-analysis which used all available evidence, direct and indirect.

Sensitivity analyses identified that the model was sensible to statin adverse effects. This is an important consideration, and a point that new statin studies, particularly reviews, should address: a recent Cochrane review indicated that few trials reported impact of statins on quality of life [27].

Considering the costs for private over the counter purchase altered the results: assuming the recommended willingness to pay threshold for Brazil as approximately R\$ 67,000 (three times the per capita gross income product), in this scenario ABI screening would be acceptable for women but not for man. This difference in results is mostly due to man being more often reclassified as high risk and having a higher mortality. However, varying statin costs within the range derived from government purchase costs did not affect the outcome, and it is very unlikely that government costs could approach the private range, since this would represent an 1800% raise.

Comparing this study with the one by Lee at all, published in 2012 and assessing cost-effectiveness of hs-CRP screening, some differences are noted: we did not consider performing a new ABI every year after initial assessment for patients not re-stratified, and we considered that patients would be moved to the high risk category (and hence receive statins) due to aging. The findings of both studies, however, seen

to be in agreement: if statins are safe drugs and the benefit is independent of absolute risk, than they probably dominate a screening strategy. It is unlikely that adding a hs-CRP screening alternative in our study would cause statins to not be dominant in the base case scenario. Results could be different, though, if patients with elevated hs-CRP or low ABI benefited differently from statins, and this is certainly a point for future studies.

There are some limitations in this model, mostly caused by absence of strong evidence in the literature. On the base case, statins were assumed to have a fixed relative effectiveness irrespective of absolute risk estimates. The same assumption was made in other cost-effectiveness analysis involving statins [28,7]. Some assumptions were also made regarding costs, particularly related to the claudication and event-free states; however, we feel it is unlikely these estimations could far enough from real costs to the point of altering the study results.

The findings of this study indicate that, considering the willingness-to-pay threshold recommended for Brazil as close to R\$ 67,000 (three times the per capita gross income product), ABI screening could be the best strategy in a scenario where statins are considered to have adverse effects. However, statin therapy is the optimal strategy for intermediate cardiovascular risk patients if we consider statins to be a safe drug, with impact on quality of life of less than 1%.

## REFERENCES

- 1 Writing Committee Members, Greenland P, Alpert JS, *et al.* 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010;122:2748-64.
- 2 Perk J, Backer GD, Gohlke H, *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* Published Online First: 3 Maio 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs092
- 3 Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
- 4 Greenland P LL. Coronary artery calcium score combined with framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210-5.
- 5 Wilson PWF, Pencina M, Jacques P, *et al.* C-Reactive Protein and Reclassification of Cardiovascular Risk in the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:92-7.
- 6 Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, *et al.* Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:197-208.
- 7 Lee KK, Cipriano LE, Owens DK, *et al.* Cost-effectiveness of using high-sensitivity C-reactive protein to identify intermediate- and low-cardiovascular-risk individuals for statin therapy. *Circulation* 2010;122:1478-87.
- 8 Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, *et al.* Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998;97:1837 -1847.
- 9 D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, *et al.* General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
- 10 Makdisse M, Pereira AC, Brasil DP, *et al.* Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2008;91:402-14.
- 11 Neyeloff J, Fuchs S, Moreira L. Meta-analyses and Forest plots using a microsoft excel spreadsheet: step-by-step guide focusing on descriptive data analysis. *BMC Research Notes* 2012;5:52.
- 12 Heald C, Fowkes F, Murray G, *et al.* Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:61-9.

- 13 Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, *et al.* Mortality and Vascular Morbidity in Older Adults With Asymptomatic Versus Symptomatic Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2009;120:2053-61.
- 14 Ribeiro RA. *Efetividade e Custo-Efetividade de Diferentes Esquemas Terapêuticos de Estatinas para Prevenção de Eventos Cardiovasculares*. 2011.
- 15 Pedersen MD TR, Kjekshus MD J, Pyörälä MD K, *et al.* Effect of Simvastatin on Ischemic Signs and Symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The American Journal of Cardiology* 1998;81:333-5.
- 16 Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, *et al.* Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *The American Journal of Cardiology* 2003;92:711-2.
- 17 DataSUS. Informações de Saúde. Epidemiológicas e Morbidade: Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - Brasil. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/niuf.def> (acessado 24 jul2012).
- 18 Ribeiro RA, Mello RGB, Melchior R, *et al.* Annual cost of ischemic heart disease in Brazil. Public and private perspective. *Arq Bras Cardiol* 2005;85:3-8.
- 19 ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Circulation* 2006;113:e463-e465.
- 20 Cruz LN, Camey SA, Hoffmann JF, *et al.* Estimating the SF-6D value set for a population-based sample of Brazilians. *Value Health* 2011;14:S108-114.
- 21 Cruz LN, Fleck MP de A, Polanczyk CA. Depression as a determinant of quality of life in patients with chronic disease: data from Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010;45:953-61.
- 22 Barton GR, Sach TH, Doherty M, *et al.* An assessment of the discriminative ability of the EQ-5Dindex, SF-6D, and EQ VAS, using sociodemographic factors and clinical conditions. *Eur J Health Econ* 2008;9:237-49.
- 23 Pickard AS, Johnson JA, Feeny DH. Responsiveness of generic health-related quality of life measures in stroke. *Qual Life Res* 2005;14:207-19.
- 24 Bosch JL, Halpern EF, Gazelle GS. Comparison of Preference-Based Utilities of the Short-Form 36 Health Survey and Health Utilities Index before and after Treatment of Patients with Intermittent Claudication. *Med Decis Making* 2002;22:403-9.
- 25 Farkas K, Járai Z, Kolossváry E, *et al.* High prevalence of peripheral arterial disease in hypertensive patients: the Evaluation of Ankle-Brachial Index in Hungarian Hypertensives screening program. *Journal of hypertension* 2012;30:1526-32.

- 26 Monteiro R, Marto R, Neves MF. Risk Factors Related to Low Ankle-Brachial Index Measured by Traditional and Modified Definition in Hypertensive Elderly Patients. *Int J Hypertens* 2012;2012. doi:10.1155/2012/163807
- 27 Taylor F, Ward K, Moore TH, *et al.* Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;:CD004816.
- 28 Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, *et al.* A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007;11:1-160, iii-iv.

#### COMPETING INTERESTS

The authors declare that they have no competing interests.

#### AUTHORS' CONTRIBUTIONS

JLN and LBM both conceived the article. JLN revised literature, constructed and ran the model analysis, and drafted the manuscript. LBM revised the manuscript and approved the final version.

#### ACKNOWLEDGMENTS

This study was funded by Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq) and Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA). Researchers from Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS) provided invaluable help and were fundamental for the development of this work.



## TABLES

**Table 1: Base case estimates and variation ranges**

Input variable	Base Case Value	Range
<b>Low ABI Risk (RR)</b>		
Non-CV Death	2.35	1.66 - 3.32
Cardiovascular Death	3.34	1.12 - 5.28
Myocardial Infarction	2.13	1.54 - 2.94
Stroke	1.86	1.43 - 2.42
Claudication	5.29	3.24 - 8.65
<b>Statin Effectiveness (RR)</b>		
Cardiovascular Death	0.85	0.72 - 1.01
Myocardial Infarction	0.65	0.50 - 0.85
Stroke	0.70	0.47 - 1.00
Claudication	0.62	0.44 - 0.88
<b>Utilities</b>		
General Population	0.70	0.45 - 0.89
Post Myocardial Infarction	0.61	0.38 - 0.82
Post Stroke	0.67	0.36 - 0.98
Claudication	0.66	0.48 - 0.83
<b>Costs (R\$)</b>		
Annual Cost of Care		
Post Myocardial Infarction	4282.07	2141 - 6423
Post Stroke	3350.10	1675 - 5025
Claudication	2365.00	1182 - 3547
Intermediate risk	739.00	370 - 1109
Statin, Public Health System	23.25	12 - 35
Acute MI hospitalization	2829.99	1415 - 4245
Acute stroke hospitalization	1353.56	677 - 2030
Ankle Brachial Index	36.90	18 - 55

*ABI = Ankle Brachial Index; RR = relative risk; MI = myocardial infarction; R\$ = Brazilian reais.*

**Table 2: Utilities and costs of the base scenarios for men and women.**

Strategy	Men			Women		
	Utilities	Costs (R\$)	ICER	Utilities	Costs (R\$)	ICER
Statin for all patients	10.50	17,859	-	10.80	18,283	-
ABI Screening	10.41	18,924	<i>(Dominated)</i>	10.71	19,344	<i>(Dominated)</i>
No screening	10.40	19,125	<i>(Dominated)</i>	10.70	19,546	<i>(Dominated)</i>

ICER = Incremental cost-effectiveness ratio.

**Table 3: Alternative Scenario - Statin adverse effects §**

Strategy	Men			Women		
	Utilities	Costs (R\$)	ICER	Utilities	Costs (R\$)	ICER
Statin for all patients	10.31	17,859	-	10.61	18,283	-
ABI Screening	10.34	18,924	26,815	10.65	19,344	29,686
No screening	10.35	19,125	53,895	10.65	19,546	246,690

§ 1% decrement in quality of life of patients on statin use.

ICER = Incremental cost-effectiveness ratio.

**Table 4: Alternative Scenario - Over the Counter Purchase of Statins §**

Strategy	Men			Women		
	Utilities	Costs (R\$)	ICER	Utilities	Costs (R\$)	ICER
No screening	10.40	22,617	-	10.70	22,699	-
ABI Screening	10.41	22,980	72,317	10.71	23,118	47,496
Statin for all patients	10.50	29,586	83,325	10.80	30,399	77,721

§ Annual cost of statins: R\$ 474,40 (237,25 - 711,75)

ICER = Incremental cost-effectiveness ratio.

## FIGURES' CAPTIONS

### Figure 1 – Model Overview

ABI = ankle brachial index; CV = cardiovascular; MI = myocardial infarction.

### Figure 2 – Scatter plots and CE Acceptability curves for men and women, Base Case Scenario

Analyses for men are shown on the left, for women on the right.

CE = Cost-effectiveness.

### Figure 3 – CE Acceptability curves for men and women, Alternative Scenarios

Analyses for men are shown on the left, for women on the right.

A, Acceptability curve considering a 1% decrement in quality of life for patients on statins. B, Acceptability curve considering private over the counter purchase of statins.

CE = Cost-effectiveness.

FIGURE 1:

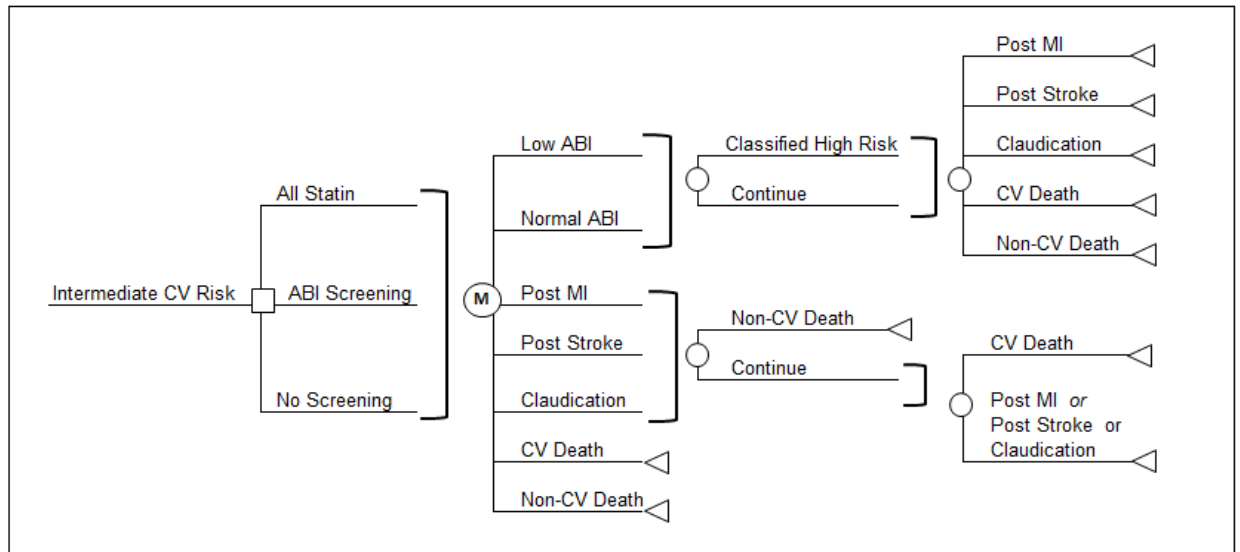
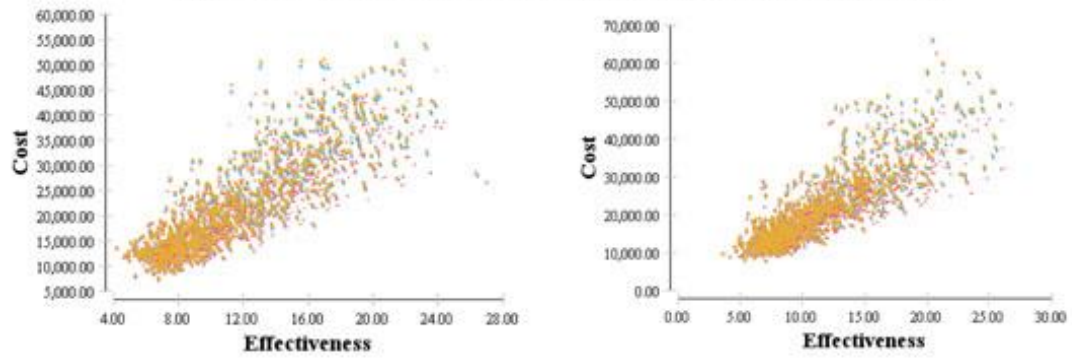


Figure 2:

A: Cost Effectiveness Scatter Plots, man and women



B: Cost Effectiveness Acceptability Curves, man and women

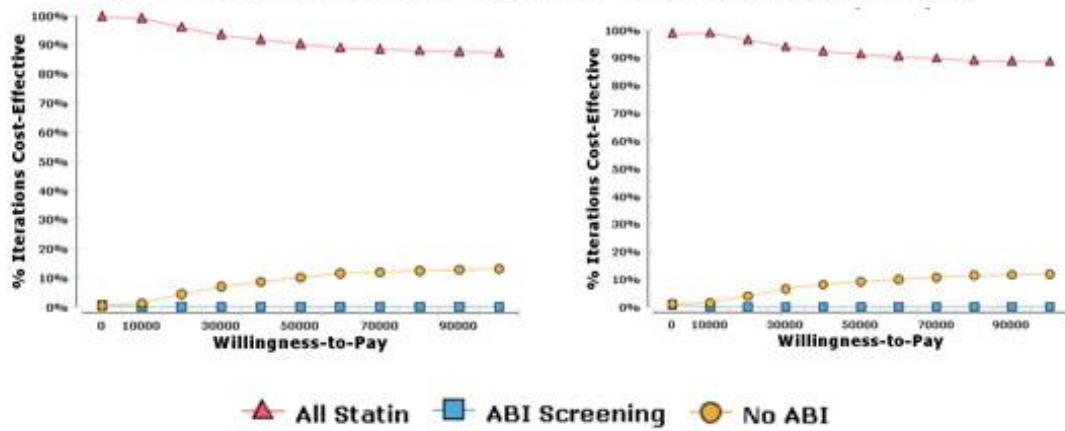
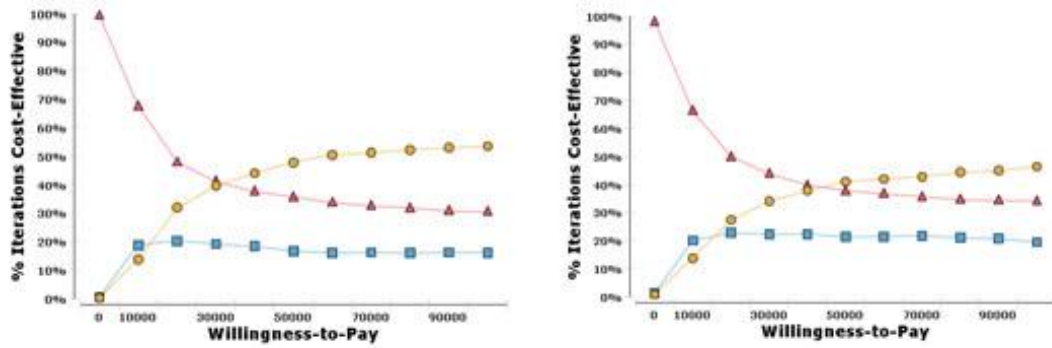
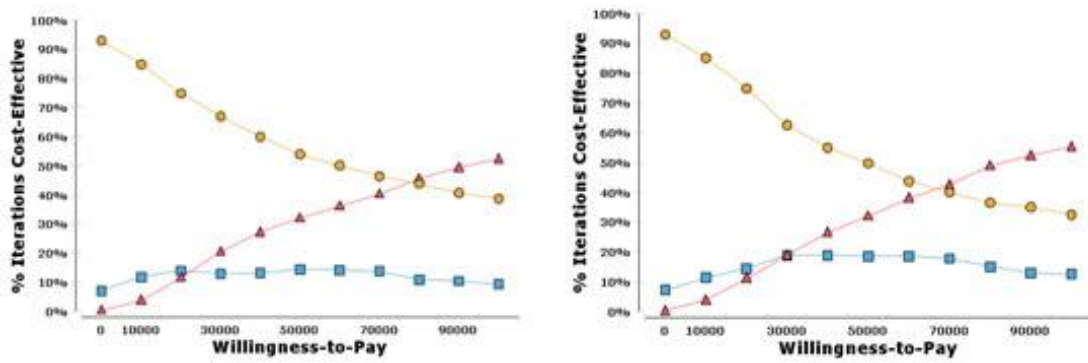


FIGURA 3:

A: CE acceptability curves for Scenario "Statin Adverse Effects"



B: CE acceptability curves for Scenario "Private Purchase of Statins"



▲ All Statin    ■ ABI Screening    ● No ABI

## WEB APPENDIX

**Table 1 Web Appendix: Alternative Scenario - Analysis for lifetime (120 cycles)**

Strategy	Men			Women		
	Utilities	Costs (R\$)	ICER	Utilities	Costs (R\$)	ICER
Statin for all patients	10.79	18,823	-	11.03	18,984	-
ABI Screening	10.69	19,909	<i>(Dominated)</i>	10.91	20,048	<i>(Dominated)</i>
No screening	10.68	20,119	<i>(Dominated)</i>	10.90	20,256	<i>(Dominated)</i>

*ICER = Incremental cost-effectiveness ratio.*

**Table 2 Web Appendix: Alternative Scenario - Increased Prevalence of Low ABI <sup>§</sup>**

Strategy	Men			Women		
	Utilities	Costs (R\$)	ICER	Utilities	Costs (R\$)	ICER
Statin for all patients	10.17	18,496	-	10.51	18,991	-
ABI Screening	10.11	19,313	<i>(Dominated)</i>	10.44	19,805	<i>(Dominated)</i>
No screening	10.10	20,000	<i>(Dominated)</i>	10.41	20,496	<i>(Dominated)</i>

*§ Prevalence of low ABI: 32%*

*ICER = Incremental cost-effectiveness ratio.*

### 7.1 Resumo em Português do Artigo 3

Introdução: Em um esforço para identificar os pacientes que poderiam se beneficiar de prevenção primária com estatinas, testes para re-estratificação de pacientes de risco cardiovascular intermediário têm sido propostos. O índice tornozelo-braquial (ITB) é uma das ferramentas disponíveis para esta avaliação, e ainda não foi avaliada em um modelo econômico.

Métodos: Construiu-se um modelo de Markov seguindo uma coorte teórica de pacientes de risco cardiovascular intermediário, comparando as estratégias de cuidado usual (sem uso de estatinas e sem rastreamento), rastreamento por ITB (e consequente prescrição de estatinas para pacientes com ITB baixo), e estatinas para todos os pacientes (sem rastreamento). Os custos foram baseados em estimativas do sistema público de saúde e outros parâmetros foram baseados em uma ampla revisão da literatura.

Resultados: No caso base, a prescrição de estatinas para todos os pacientes de risco intermediário domina as outras estratégias, retornando mais utilidades e menos custos. O modelo foi sensível aos efeitos adversos das estatinas, e um decréscimo de 1% na qualidade de vida dos pacientes em uso de estatinas anulava benefícios de redução de eventos. Em um cenário alternativo considerando os custos de compra privada de estatinas, cuidado usual seria a alternativa menos dispendiosa, e os ICERs para rastreamento com ITB e para prescrição de estatinas para todos os pacientes seriam 72.317 e 83.325 R\$ / QALY para os homens e 47.496 e 77.721 R\$ / QALY para as mulheres.

Conclusões: A prescrição de estatinas para todos os pacientes de risco cardiovascular intermediário é estratégia dominante, considerando ausência de efeitos adversos e baixo custo da medicação.



## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O primeiro artigo dessa tese descreveu em detalhes a metodologia para condução de meta-análise utilizando o Microsoft Excel. O artigo inclui um guia passo a passo comparando fórmulas para cálculo de sumário de efeito fixo e de efeitos randômicos; ainda, descreveu pela primeira vez um método para elaboração de gráficos *Forest Plot* em software amplamente disponível. O método, publicado em janeiro desse ano em periódico de acesso livre, além de constituir solução para uma necessidade específica do grupo de pesquisa também tem se mostrado útil a outros pesquisadores, pois obteve considerável número de acessos e já possui três citações.

Como parte do foco principal da tese, estudo transversal aferiu prevalência de doença arterial obstrutiva periférica em pacientes hipertensos, sendo hoje um dos únicos estudos conduzidos nessa população no país, e o com maior número de participantes. A comparação entre uso de maior e menor pressão entre as artérias pediosa e tibial posterior para o cálculo do índice tornozelo braquial está de acordo com os achados mais recentes da literatura. A decisão de avaliar mudança de prescrição nos pacientes ao invés de simples re-cálculo de risco é pragmática, e constitui informação de grande aplicabilidade à prática clínica.

Tendo concluído que ITB efetivamente pode acarretar mudança no tratamento medicamentoso de pacientes, elaborou-se modelo de decisão analítica para avaliar custo-utilidade de rastreamento em população de risco cardiovascular intermediário. Extensa revisão da literatura foi conduzida, e as melhores evidências disponíveis foram incorporadas a um modelo de Markov. Destaca-se o cuidado de modelar reclassificação de pacientes como de alto risco apenas devido ao envelhecimento, nem sempre considerado em outros modelos já desenhados.

Além de contribuir para o conhecimento e a discussão sobre possíveis benefícios do uso de outros testes – no caso, ITB – para reclassificação do risco cardiovascular

em pacientes de risco intermediário, este trabalho traz informações úteis para a tomada de decisão de gestores do sistema público de saúde Brasileiro.

Como perspectivas futuras, pensa-se primeiramente em ampliação do modelo de custo-utilidade, provavelmente incluindo como alternativas outros exames de re-estratificação de risco. Apesar de ser improvável que uma alternativa alcance menor custo e mais benefício do que prescrição de estatinas para toda essa população, é interessante comparar as demais estratégias de rastreamento e ordená-las segundo seus retornos. Discussão sobre qual o limiar de disposição a pagar por QALY ganho, no sistema público brasileiro, também seria interessante para definir a adoção de estratégias.

Também para melhora do modelo, nova revisão da literatura buscando dados sobre impacto do uso de estatinas na qualidade de vida dos usuários acrescentaria certeza à análise, e contribuiria para decisão sobre prescrição para essa população. Finalmente, pensando na expansão da indicação de uso de estatinas, também análise de impacto orçamentário deve ser considerada.

## 9. ANEXO 1 – PROJETO DE PESQUISA ORIGINAL

*Aprovado pelo GPPG em 06/05/2011*

### **IMPACTO DO RASTREIO DE DOENÇA ARTERIAL OBSTRUTIVA PERIFÉRICA EM PACIENTES HIPERTENSOS NA OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE**

Projeto de Doutorado

Jeruza Lavanholi Neyeloff

Orientadora: Leila Beltrami Moreira

## INTRODUÇÃO

Doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) é uma síndrome aterosclerótica caracterizada pela diminuição de fluxo sanguíneo nas artérias dos membros inferiores, durante o exercício ou mesmo em repouso. Estima-se que 27 milhões de indivíduos apresentem essa patologia na Europa e América do Norte (1), e cerca de 8 milhões nos Estados Unidos (2). Em 1996, 63.000 internações anuais nos Estados Unidos já se deviam à DAOP (3); considerando a maior prevalência em indivíduos idosos (4), bem como o envelhecimento da população e a maior sobrevivência de pacientes com doenças crônicas, é adequado supor que o número de indivíduos afetados pela DAOP e seu impacto no sistema de saúde hoje sejam muito maiores.

O Cardiovascular Heart Study (5), estudo americano observacional de base populacional desenhado especificamente para avaliar fatores de risco de doença aterosclerótica em maiores de 65 anos, avaliou mais de 5.000 indivíduos e encontrou prevalência de DAOP de 12% quando definida por índice tornozelo braquial (ITB) menor que 0,90. Em pacientes maiores de 70 anos ou com outros fatores de risco associados, a taxa chega a 29% (6).

Entre os dados nacionais destaca-se o estudo Hearts of Brazil (7), publicado em 2008, que avaliou 1170 indivíduos de 72 cidades brasileiras: encontrou-se prevalência de DAOP de 10,5%, taxa muito elevada considerando-se a idade da população ( $44 \pm 14,7$  anos). Especificamente entre hipertensos, há dados em estudo antigo (8) reportando prevalência entre 2 e 5%. Único estudo recente avaliando hipertensos encontrou prevalência de 7,3% entre pacientes sem qualquer outro fator de risco (9). Não existem estudos no Brasil.

### Sintomas e Diagnóstico de DAOP

O sintoma mais freqüente da DAOP é a claudicação intermitente (CI), presente em 2% dos indivíduos acima de 65 anos (10), e que pode ser detectada com 91% de sensibilidade pelo questionário de Edimburgh (11). No entanto, a grande maioria dos pacientes é assintomática ou apresenta sintomas sutis que dificilmente são reconhecidos (12,13). Assim, apenas avaliação por anamnese e exame físico tradicional não é suficiente para diagnosticar a

doença. No Cardiovascular Health Study, citado anteriormente, apenas 2% dos indivíduos com ITB  $<0,90$  apresentavam claudicação intermitente.

O padrão ouro para diagnóstico definitivo é a angiografia, mostrando estenose de 50% ou mais do lúmen (14,15). Por ser exame invasivo e custoso não deve ser usado em rastreio nem em doença leve. Diversos exames não invasivos foram propostos, como avaliação segmentar da pressão arterial, pletismografia, ultrassonografia e ressonância magnética. Destaca-se o índice tornozelo-braquial, razão entre pressão arterial sistólica da artéria tibial posterior ou dorsal do pé (medida com auxílio de aparelho de ultrassom) e a pressão arterial sistólica medida na artéria braquial. Revisão de 1988 (16) mostrou sensibilidade de 95% e especificidade de 100% quando comparado a angiografia, mas como os estudos foram conduzidos em populações restritas questionava-se o uso do ITB em grandes pesquisas epidemiológicas. Em 1996 Lijmer et al comparou novamente ITB com angiografia, encontrando área sob curva ROC de 0,95. Na análise de regressão logística ajustando para potenciais vieses, encontrou sensibilidade de 80% e especificidade de 96%, sem alterar área sob a curva (17).

Grandes estudos epidemiológicos passaram a usar o ITB a partir da década de 90 (18-21), e estudaram o seu impacto na saúde cardiovascular, permitindo que o ITB seja hoje considerado como preditor de eventos. Por esse importante significado clínico e por sua praticidade e fácil execução, é considerado o padrão ouro para diagnóstico não invasivo tanto em estudos epidemiológicos como na prática clínica (22).

Embora a recomendação oficial seja realizar cálculo do índice utilizando a maior das pressões distais (artéria tibial posterior ou artéria pediosa), análise recente propôs índice modificado, utilizando o menor valor, pois o índice tradicional poderia subestimar risco. Em seguimento de seis anos de 830 pacientes as taxas de eventos foram comparáveis entre os grupos usando os dois cálculos (28% tradicional, 25% modificado, 14% no grupo controle) (23).

## Relevância Clínica

Como citado anteriormente, a relevância clínica do ITB foi estabelecida por diversos estudos epidemiológicos. Uma das primeiras coortes foi iniciada em 1980, como parte do *The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study* (24). O seguimento de 565 indivíduos entre 38 e 82 anos (média 66 anos) por dez anos foi publicado em 1992, mostrando um risco relativo de 3,1, 5,9 e 6,6 para mortalidade por qualquer causa, por causa cardiovascular e por causa coronariana, respectivamente, no grupo com DAOP (ajustada para sexo idade e fatores de risco). Após exclusão dos indivíduos com doença cardiovascular na linha de base os riscos ajustados encontrados foram 3,1, 6,3 e 4,3, respectivamente. (19). Estudo transversal desenhado para aferir prevalência de DAOP sintomática e assintomática foi realizado em Edimburgo em 1988, categorizando pacientes em sintomáticos, assintomáticos com doença maior (ITB  $\leq$  0,90 e queda de PA distal durante hiperemia reativa, ou ITB  $<$ 0,70, ou hiperemia reativa  $>$  35%), assintomáticos com doença menor (ITB  $\leq$  0,90, ou hiperemia reativa  $>$  20%) e normais (ITB  $>$ 0,90 e hiperemia reativa  $<$  20%). O seguimento dos pacientes por cinco anos mostrou risco para morte cardiovascular de 2,67, 2,08 e 1,74 nos grupos acima, respectivamente. Os assintomáticos com doença maior apresentaram maior risco para morte por qualquer causa, com RR de 2,44 (25)

Estudos mais novos passaram a utilizar somente ITB como definição de DAOP, procedimento consolidado após publicação da primeira versão do *guideline* TASC, em 2000 (12). O *ARIC study*, publicado em 2007, seguiu mais de 12.000 participantes por média de 13.1 anos, encontrando razão de risco para eventos coronarianos fatais e não fatais de 2,81 e 2,05 para homens e mulheres brancas, e de 4,86 e 2,34 para homens e mulheres negras, no grupo com ITB  $\leq$ 0,90 comparado a  $>$ 0,90.

Em 2008, meta-análise de dados individuais de pacientes, incluindo estudos acima e outros, analisou mais de 480.000 pessoas-ano (26) e combinou o ITB ao escore de risco de Framingham (FRS) para prever eventos cardiovasculares e mortalidade. O resultado foi mortalidade de 18,7% para homens e 12,6% para mulheres no grupo com ITB  $<$ 0,90, vs. 4,4%

e 4,1%, respectivamente, no grupo com ITB entre 1,1 e 1,4. O risco permaneceu elevado após ajuste pelo escore de Framingham (FRS), e indivíduos com ITB<0,90 apresentaram o dobro de mortalidade total, mortalidade cardiovascular e eventos coronarianos graves em dez anos do que o esperado em cada categoria do FRS.

O único estudo prospectivo especificamente de hipertensos inclui apenas pacientes acima de 60 anos, pois trata-se de parte da coorte do *Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)* (27). ITB  $\leq$ 0,90 foi encontrado em 25,5% dos 1537 participantes. Nesse grupo, em seguimento médio de 16 meses foi encontrado risco relativo de 4,1 (IC 95% 2,0 to 8,3) para mortalidade por qualquer causa, sem mudanças após excluir da análise os pacientes com doença cardiovascular na linha de base.

Os *guidelines* do *American College of Cardiology and American Heart Association (ACC/AHA)* e da *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)* enfatizam a necessidade de diagnóstico de DAOP, mas há divergência quanto as populações a serem rastreadas (22,15). Recomenda-se formalmente aferição de ITB em pacientes com risco cardiovascular intermediário (entre 10 e 20 % em 10 anos); entre 50 e 69 anos com fatores de risco; maiores de 70 anos; com dor em membros inferiores ao esforço (claudicação intermitente) (22,15). No entanto, essas recomendações freqüentemente não são seguidas na prática clínica, talvez porque tampouco o real impacto do rastreio é conhecido. Alguns estudos sugeriram ampliar a população a ser rastreada (28,9,29). Não existem diretrizes nacionais sobre rastreio da patologia.

### Manejo da DAOP

Os principais fatores de risco modificáveis estão bem estabelecidos, e são essencialmente os mesmos da aterosclerose como um todo: tabagismo, dislipidemia, diabetes mellitus e hipertensão arterial (HAS).

Um dos poucos estudos de incidência de DAOP, conduzido na Holanda, seguiu 2589 indivíduos por em média 7,2 anos. Verificou-se incidência de DAOP assintomática de 9,9 por

1000 pessoas-ano em risco. Com modelo de regressão logística calculou-se risco relativo para desenvolvimento de DAOP de 1,7 (IC 1,3 – 2,4) para pacientes hipertensos, levemente menor do que tabagismo (RR 2,2 IC 1,5-3,2) e diabetes mellitus (RR 2,1 IC 1,4-3,3), e maior do que hipercolesterolemia (RR 1,5 IC 1,0-2,3) (30).

Apesar da alta prevalência e importante morbidade e mortalidade, a vasculopatia periférica ainda é subdiagnosticada (6); estudo populacional holandês aferiu ITB em 3170 pacientes de diferentes clínicas públicas nacionais; entre todos os casos de DAOP, 68% não eram conhecidos pelos médicos assistentes; entre casos com ITB<0,75, 48% eram desconhecidos (31).

Paciente com DAOP devem ter sua pressão arterial controlada objetivando valores <140/90mmHg ou <130/80mmHg em diabéticos ou nefropatas. Não há consenso sobre qual a classe de escolha; *guidelines* da ACC/AHA (22) e TASC II (15) sugerem tiazídicos ou inibidores da enzima conversora de angiotensinogênio, conforme indicação do JOINT VII (32). Revisão da Cochrane de 2003 (33) buscando Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) que comparassem dois anti-hipertensivos ou um anti-hipertensivo a placebo em paciente com DAOP encontrou apenas dois estudos com mais de um mês de seguimento. Em 2008 o Journal of Vascular and Endovascular Surgery publicou revisão sobre o tratamento de HAS em pacientes com DAOP, concluindo que há urgente necessidade de estudos envolvendo pacientes com doença arterial periférica, particularmente estudos prospectivos avaliando benefícios de uma classe de fármacos sobre outra (34). Também não há indicações específicas sobre controle de diabetes mellitus; recomenda-se atingir HbA1C <7%.

Ainda, pacientes com diagnóstico de DAOP devem receber prevenção *secundária* para aterosclerose. Assim, terapia com estatinas objetivando valores de LDL menores que 100mg/dl é indicada. Também objetivando reduzir o risco de eventos e mortalidade cardiovascular, o *guideline* do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) considera recomendação classe IA prescrição de terapia antiplaquetária, sendo aspirina 75-325mg/dia o fármaco de escolha.



Embora HAS e dislipidemia sejam prevalentes em pacientes com DAOP, eles recebem menos tratamento do que paciente com outros tipos de doenças arteriais obstrutivas. Estudo em ambiente de atenção primária realizou rastreio para DAOP em pacientes idosos ou com fatores de risco. Tanto entre pacientes com DAOP recém diagnosticada como em previamente diagnosticada, hipertensão e hiperlipidemia eram menos freqüentemente tratadas em comparação com pacientes portadores de outras doenças cardiovasculares (84% e 88% vs 95%;  $P=0,001$ ). O mesmo ocorria para prescrição de antiagregantes plaquetários (33% e 54% vs 71%,  $P=0,001$ ).

## QUESTÃO DE PESQUISA E JUSTIFICATIVA

Estudos têm sido conduzidos objetivando definir prevalência de DAOP em diferentes populações, mas há escassez de dados entre hipertensos e ausência absoluta de estudos do tipo no Brasil. Tampouco há informações sobre proporção de pacientes não diagnosticados, mas já com tratamento ideal por outras causas cardiovasculares, tornando evidente a necessidade de novos estudos. Assim, planejou-se o presente estudo transversal cujos resultados serão úteis para avaliar a importância da DAOP em hipertensos em população brasileira, e cujo resultado fornecerá dados para realização de análise de custo-efetividade que buscará comparar as intervenções de rastreio de DAOP por ITB versus tratamento usual em pacientes hipertensos. Estudos desta natureza são necessários para subsidiar políticas públicas e tomada de decisão para pacientes individuais.

### **Hipóteses de Pesquisa:**

1. A prevalência de DAOP, definida como  $ITB < 0,90$ , entre pacientes hipertensos de ambulatório de referência é superior a 10%.
2. Rastreio para DAOP em população de hipertensos acarretará mudança de tratamento (prescrição de estatinas e antiagregantes plaquetários) em contingente significativo de pacientes, recém diagnosticados com a patologia.
3. Rastreio de DAOP em hipertensos é custo-efetivo.

### **Objetivos:**

1. Determinar prevalência de DAOP em pacientes hipertensos de ambulatório de referência.
2. Avaliar o uso prévio de estatinas e anti-agregantes plaquetários nos recém diagnosticados. Estimar a proporção de pacientes que sofrem modificação da prescrição medicamentosa após diagnóstico de DAOP, com inclusão de estatina e anti-agregante plaquetário.
3. Determinar se rastreio de DAOP com ITB entre hipertensos é custo-efetivo.

## MÉTODOS

Delineamento de pesquisa: Estudo transversal e análise de custo-efetividade.

Participantes: Amostra de pacientes hipertensos do ambulatório de referência em Hipertensão Arterial Sistêmica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Critérios de inclusão: Pacientes com pelo menos 40 anos de idade, com o diagnóstico de hipertensão arterial, com ou sem outros fatores de risco Cardiovascular.

Critérios de exclusão: doenças crônicas ou dificuldade de entendimento que limitem possibilidade de participação no estudo; impossibilidade de aferição do ITB (arritmias, amputações); gravidez; recusa em fornecer o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### Desfechos

1. DAOP, definida como  $ITB \leq 0,90$ .
2. Uso de estatina ou antiagregante plaquetário.
3. Custo-efetividade do rastreamento de DAOP com ITB entre hipertensos

### Cálculo de Tamanho Amostral

O ambulatório de Hipertensão tem cerca de 1000 pacientes ativos. Estimando a prevalência de DAOP em 10%, com 5% de margem de erro e intervalo de confiança de 95%, são necessários 120 pacientes. Considerando-se a análise de custo-efetividade e o benefício de possíveis análises exploratórias para o conhecimento da população em atendimento no ambulatório, a amostra será ampliada para 300 participantes para permitir análise dos sub-grupos. Essa amostra, no entanto, não é necessária para a estimativa da prevalência de DAOP e posterior inclusão do modelo de custo-efetividade. Como não há potencial dano aos pacientes e há possível benefício a decisão de aumentar N arrolado em relação ao N calculado se mantém dentro dos preceitos de pesquisa ética. Inclusão de 300 pacientes é

condizente com a disponibilidade de recursos e de tempo para realização do projeto, diminuindo erro aleatório e intervalos de confiança, e aumentando robustez do resultado.

#### Seleção da amostra, contato com pacientes, assinatura termo consentimento

Os ambulatorios ocorrem nas segundas e quartas, e contam com aproximadamente trinta consultas agendadas previamente. Serão selecionados aleatoriamente, por sorteio simples, oito pacientes de cada dia. Breve explanação do estudo e convite para participar serão feitos por contato telefônico, antes da data marcada para consulta, com agendamento de visita extra para aferição do ITB, que deve durar entre 20 e 30 minutos. Nessa visita será novamente explicado o estudo e assinado termo de consentimento caso o paciente aceite participar. No mesmo termo constará autorização para uso dos dados a serem coletados em consulta de rotina.

#### Aferição de Parâmetros

Grande parte dos dados será obtida a partir de consulta de rotina do ambulatório, cujos dados são registrados sistematicamente, em formulário eletrônico próprio do ambulatório, incluído variáveis demográficas, socioeconômicas, comorbidades, e exames complementares da rotina assistencial. Aferição de ITB e Sintomatologia de DAOP avaliada pelo questionário de Edimburgh (11,35) serão realizadas em visita complementar.

Pressão Arterial (PA) será aferida por aparelho digital validado Omron 705 CP (36), com manguitos adequados ao perímetro braquial, considerando-se a média de duas aferições.

Índice Tornozelo-Braquial será aferido utilizando Doppler conforme protocolo padrão (15) usando aparelho de ultrassom Doppler (Doppler vascular portátil, modelo DV 610, com 10 MHz de frequência), por examinadores treinados. Avaliação de confiabilidade e reprodutibilidade serão realizadas após o primeiro mês de estudo.

Os dados aferidos e encontrados em prontuário serão digitados diretamente em meio eletrônico. No momento de entrada de novo dado não haverá possibilidade de acesso a

dados anteriormente digitados. Assim garante-se avaliação das taxas de prevalências apenas ao final do estudo, com a tabela de dados já completa.

### Análise estatística

Intervalos de confiança de 95% serão calculados com base no erro padrão das prevalências (DAOP, uso de estatina e de antiagregante plaquetário).

Análises de concordância da aferição de ITB intra e inter examinador serão realizadas usando teste kappa. Se houver N suficiente para categorizar ITB em três faixas (<60, 0.60-0.90, >0.90) será usada kappa quadrático.

### Análise de custo-efetividade

Tipo de estudo: custo-utilidade.

População: corte hipotética de hipertensos com e sem outros fatores de risco.

Intervenções: aferição de ITB vs tratamento usual.

Custos incrementais principais: aferição do ITB; prescrição de estatina e antiagregante plaquetário nos pacientes diagnosticados com DAOP e ainda não em uso desse fármaco.

Desfechos: mortalidade, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral.

Horizonte analítico: dez anos.

Análises: modelagem com coorte de Markov ou simulação de Monte-Carlo. A prevalência estimada de DAOP na primeira etapa do estudo será utilizada para definição da taxa de exposição no modelo.

### **Equipe de Pesquisa**

Grande parte da coleta de dados será por pesquisa de prontuário das consultas de rotina, sem implicar em aumento do número ou do tempo das mesmas. Serão coletados apenas dados referentes ao perfil de risco cardiovascular e a medicamentos em uso.

O grupo de pesquisa Hipertensão Arterial já dispõe do equipamento necessário para aferição do ITB, e as aferições serão realizadas por pesquisadores treinados e certificados, incluindo aluna de doutorado do PPG em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares e alunos de Iniciação Científica.

### **Aspectos Éticos**

O estudo será conduzido de acordo com a Resolução CNS 196/96. Não há riscos associados aos procedimentos do estudo, acarretando apenas uma visita a mais ao centro de pesquisa. Há benefício potencial de diagnóstico de DAOP, possibilitando manejo específico pela equipe assistencial do ambulatório de hipertensão. Dados individuais de pacientes não serão divulgados. Todos os participantes receberão explicação sobre o estudo e assinarão Termo de Consentimento Livre e Esclarecido caso optem em participar (em anexo).

## ORÇAMENTO

IMPACTO DO RASTREIO DE DOENÇA ARTERIAL OBSTRUTIVA PERIFÉRICA EM PACIENTES HIPERTENSOS NA OTIMIZAÇÃO DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO E ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE					
Pesquisador Responsável		Leila Beltrami Moreira			
Classificação do Estudo		Pesquisa em Seres Humanos			
Financiado por:		FIPE////			
N (Número de Sujeitos de Pesquisa)		300			
Base de Dados					
Item	Código	Financiador	Quantidade	V.U	Valor Total
Apontador	40614	FIPE	2	RS 0,10	RS 0,20
Borracha	40061	FIPE	2	RS 0,09	RS 0,18
Caderno pautado	37893	FIPE	1	RS 0,62	RS 0,62
Caixa de grampos para grampeador	39101	FIPE	5	RS 2,35	RS 11,75
Caneta Preta	35378	FIPE	5	RS 0,15	RS 0,75
Caneta Destacar Texto	40231	FIPE	1	RS 0,43	RS 0,43
Clips	39063	FIPE	5	RS 0,80	RS 4,00
Cópias Xerográficas no HCPA	0	FIPE	1500	RS 0,15	RS 225,00
Lápis Preto	40193	FIPE	5	RS 0,10	RS 0,50
Papel A4 - pacote com 500 folhas	191663	FIPE	1	RS 10,00	RS 10,00
Pasta Plástica de capa dura com 50 plásticos	250821	FIPE	1	RS 5,65	RS 5,65
Régua	40100	FIPE	1	RS 0,32	RS 0,32
<b>SUBTOTAL (Base de Dados)</b>					<b>R\$ 259,40</b>
Pesquisa Clínica Acadêmica - Consultas/Coletas/Armazenamento					
Item	Código	Financiador	Quantidade	V.U	Valor Total
Consultas	0	FIPE	300	RS 7,55	RS 2.265,00
<b>SUBTOTAL (Consultas/Infusões/Coletas)</b>					<b>R\$ 2.265,00</b>
Outros Materiais					
Item	Código	Financiador	Quantidade	V.U	Valor Total
Bateria 9v (para Doppler portátil DV 610)	0	FIPE	10	RS 12,00	RS 120,00
<b>SUBTOTAL (Outros materiais)</b>					<b>R\$ 120,00</b>
<b>TOTAL DO PROJETO</b>					<b>R\$ 2.644,40</b>
<b>FIPE</b>					<b>R\$ 2.644,40</b>
<p>Sr. Pesquisador em caso de haver informações/observações necessárias a serem realizadas, utilize este campo:</p> <p>1. O aparelho Doppler portátil referido já foi adquirido pelo grupo de pesquisa. 2. As cópias xerográficas referem-se a TCLE (duas páginas) e questionário sobre sintomatologia (ver anexos 1 e 2 do projeto). 3. Os softwares para análise dos dados já foram adquiridos pelo grupo de pesquisa.</p>					

## CRONOGRAMA

Mês / Ano	Atividades Planejadas Artigo 1 (transversal)	Atividades Planejadas Artigo 2 (custo-efetividade)
Março / 2011	Submissão ao GPPG;reavaliação após parecer GPPG.	
Abril	Coleta de dados	Planejamento dos custos incrementais
Maio	Coleta de dados.	Planejamento dos custos incrementais
Junho	Coleta de dados.	Rascunho do modelo
Julho	Coleta de dados.	Planejamento inicial das análises
Agosto	Coleta de dados.	Coleta de dados da literatura
Setembro	Coleta de dados.	Coleta de dados da literatura
Outubro	Análise de dados	-
Novembro	Manuscrito artigo	-
Dezembro	Finalização do artigo	-
Janeiro / 2012	-	Ajuste do Modelo
Fevereiro	-	Teste das Análises.
Março	-	Ajuste dos dados coletados
Abril	-	Análises finais
Maio	-	Manuscrito do artigo
Junho	-	Redação final



## REFERÊNCIAS

1. Belch JJF, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL, et al. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch. Intern. Med.* 2003 Abr 28;163(8):884-892.
2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009 Jan 27;119(3):480-486.
3. Kannel WB. The demographics of claudication and the aging of the American population. *Vasc Med.* 1996;1(1):60-64.
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 Ago 10;110(6):738-743.
5. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation.* 1993 Set;88(3):837-845.
6. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001 Set 19;286(11):1317-1324.
7. Makdisse M, Pereira ADC, Brasil DDP, Borges JL, Machado-Coelho GLL, Krieger JE, et al. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. *Arq. Bras. Cardiol.* 2008 Dez;91(6):370-382.
8. Ramsay LE. Intermittent claudication in hypertensive men. *J R Coll Physicians Lond.* 1979 Abr;13(2):100-102.
9. Korhonen PE, Syvänen KT, Vesalainen RK, Kantola IM, Kautiainen H, Järvenpää S, et al. Ankle-brachial index is lower in hypertensive than in normotensive Individuals in a cardiovascular risk population. *J. Hypertens.* 2009 Out;27(10):2036-2043.
10. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc.* 1985 Jan;33(1):13-18.
11. Leng GC, Fowkes FG. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol.* 1992 Out;45(10):1101-1109.
12. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J. Vasc. Surg.* 2000 Jan;31(1 Pt 2):S1-S296.
13. McDermott MM. The magnitude of the problem of peripheral arterial disease: epidemiology and clinical significance. *Cleve Clin J Med.* 2006 Out;73 Suppl 4:S2-7.
14. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Circulation.* 2006 3;113(11):e463-e465.

15. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33 Suppl 1:S1-75.
16. Fowkes FG. The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol.* 1988 Jun;17(2):248-254.
17. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol.* 1996;22(4):391-398.
18. McDermott MM, Feinglass J, Slavensky R, Pearce WH. The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J Gen Intern Med.* 1994 Ago;9(8):445-449.
19. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N. Engl. J. Med.* 1992 Feb 6;326(6):381-386.
20. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis.* 1997 Maio;131(1):115-125.
21. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the cardiovascular health study. Cardiovascular heart study (CHS) collaborative research group. *Circulation.* 1993;88(3):837.
22. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)--summary of recommendations. *J Vasc Interv Radiol.* 2006 Set;17(9):1383-1397; quiz 1398.
23. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, Savvidis S, Messow CM, et al. Different Calculations of Ankle-Brachial Index and Their Impact on Cardiovascular Risk Prediction. *Circulation.* 2008 8;118(9):961-967.
24. Williams OD, Mowery RL, Waldman GT. Common methods, different populations. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation.* 1980 Nov;62(4 Pt 2):IV18-23.
25. Leng GC, Lee AJ, FOWKERS FG, WHITEMAN M, Dunbar J, Housley E, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. *International journal of epidemiology.* 1996;25(6):1172.
26. Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008 Jul 9;300(2):197-208.

27. Hulley SB, Furberg CD, Gurland B, McDonald R, Perry HM, Schnaper HW, et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP): antihypertensive efficacy of chlorthalidone. *Am. J. Cardiol.* 1985 Dez 1;56(15):913-920.
28. Shinozaki T, Hasegawa T, Yano E. Ankle-arm index as an indicator of atherosclerosis: its application as a screening method. *J Clin Epidemiol.* 1998 Dez;51(12):1263-1269.
29. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *Jama.* 2001;286(11):1317.
30. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE, Overdijk MM, van Ree JW, Knottnerus JA. Incidence of and risk factors for asymptomatic peripheral arterial occlusive disease: a longitudinal study. *Am. J. Epidemiol.* 2001 Abr 1;153(7):666-672.
31. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *International journal of epidemiology.* 1996;25(2):282.
32. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, 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 Maio 21;289(19):2560-2572.
33. Lip GYH, Makin AJ. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003075.
34. Singer DRJ, Kite A. Management of Hypertension in Peripheral Arterial Disease: Does the Choice of Drugs Matter? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.* 2008;35(6):701–708.
35. Makdisse M, Nascimento Neto R, Chagas ACP, Brasil D, Borges JL, Oliveira A, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian Portuguese version of the Edinburgh Claudication Questionnaire. *Arq. Bras. Cardiol.* 2007 aio;88(5):501-506.
36. Artigao LM, Llavador JJ, Puras A, López Abril J, Rubio MM, Torres C, et al. [Evaluation and validation of Omron Hem 705 CP and Hem 706/711 monitors for self-measurement of blood pressure]. *Aten Primaria.* 2000 Fev 15;25(2):96-102.

10. ANEXO 2

**Questionário de Edinburgh**

Você tem dor ou desconforto nas pernas quando anda?

- Sim                       Não

Essa dor alguma vez começa quando você está parado ou sentado?

- Sim                       Não

Você tem essa dor ao subir uma ladeira ou quando anda rápido?

- Sim                       Não

Você tem essa dor quando anda no ritmo normal, no plano?

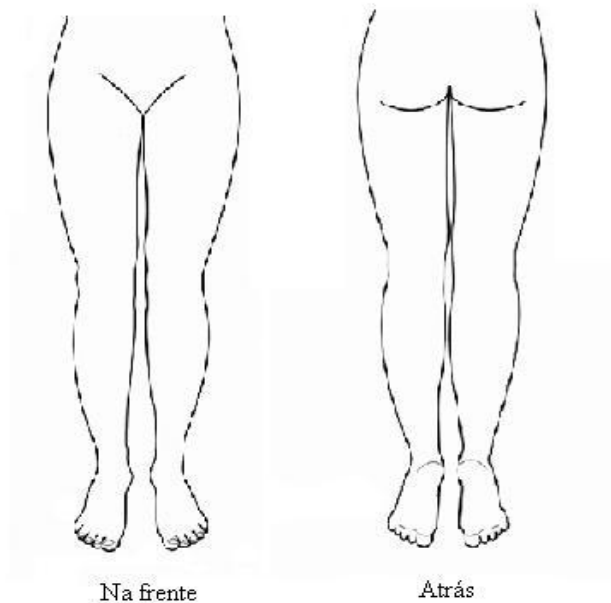
- Sim                       Não

O que acontece com a dor quando você para?

- Geralmente continua por mais que 10 minutos  
 Geralmente desaparece em 10 minutos ou menos

**Onde você sente essa dor ou desconforto?**

(marque com um X os locais na figura abaixo)



## 11. ANEXO 3

### **Termo de consentimento livre e esclarecido para participar de projeto de pesquisa**

**Projeto:** Impacto do Rastreamento de Doença Arterial Obstrutiva Periférica em Pacientes Hipertensos na Otimização do Tratamento Farmacológico

**Pesquisador Responsável:** Leila Beltrami Moreira

**Local de Realização:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre

### **Objetivos do estudo**

Existe uma doença chamada Doença Arterial Obstrutiva Periférica, que acontece quando o sangue não consegue chegar bem até as pernas, porque há alguma obstrução (“entupimento”) das artérias no caminho. Ainda não se sabe bem quantos pacientes são afetados e se devemos fazer o exame para detectar a doença em todos. Esse estudo vai fazer o exame para detectar se existe dificuldade de circulação do sangue nas pernas em várias pessoas, e depois ver se o tratamento já usado por causa da hipertensão também é o indicado quando existe Doença Arterial Obstrutiva Periférica.

### **Como será o estudo:**

Se aceitar participar, será realizado uma consulta no Centro de Pesquisa Clínica do HCPA, preferencialmente no mesmo dia da sua consulta no ambulatório de hipertensão. Na consulta será realizado um exame chamado Índice Tornozelo Braquial, que mede a pressão arterial no braço e nas pernas, utilizando um aparelho de pressão e um pequeno aparelho de ultrassom para escutar os batimento cardíacos na artéria do braço e dos tornozelos ou pés. As consultas de rotina do ambulatório seguem iguais. O prontuário médico do paciente será consultado para coleta de dados complementares a respeito de seu tratamento.

### **Riscos e desconfortos:**

O exame é não-invasivo, ou seja, não envolve agulhas nem cortes. Não dói, mas pode causar algum desconforto enquanto se aperta a perna e o braço para medir a pressão. No

caso de ocorrência de problemas relacionados com a sua participação no estudo, os investigadores e a Instituição lhe darão assistência.

### **Benefícios ao participar**

Como benefício o participante terá o resultado de seu exame de Índice Tornozelo Braquial, que deverá levar ao seu médico assistente. Os participantes estarão colaborando para que se possa saber mais sobre uma doença e sobre como rastreá-la.

### **Privacidade e confidencialidade**

É assegurado o anonimato aos participantes. Os resultados serão divulgados em artigos científicos sem que sejam identificados os participantes do estudo.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que pode ser contatado pelo telefone 3359-8304. Os pesquisadores responsáveis pelo estudo são Dra Jeruza Lavanholi Neyeloff (cel 96431360) e Dra. Leila Beltrami Moreira (telefone 3359-7695).

O participante poderá deixar o estudo se desejar a qualquer momento. A recusa em participar em nada afetará atendimentos futuros na Instituição.

Se tiver alguma dúvida, pode perguntar antes de se decidir.

Declaro que me foram dadas as informações descritas acima, esclarecidas minhas dúvidas e que concordo em participar do estudo.

-----

Nome Participante: \_\_\_\_\_

-----

Pesquisador: \_\_\_\_\_